Türk Hematoloji Derneği

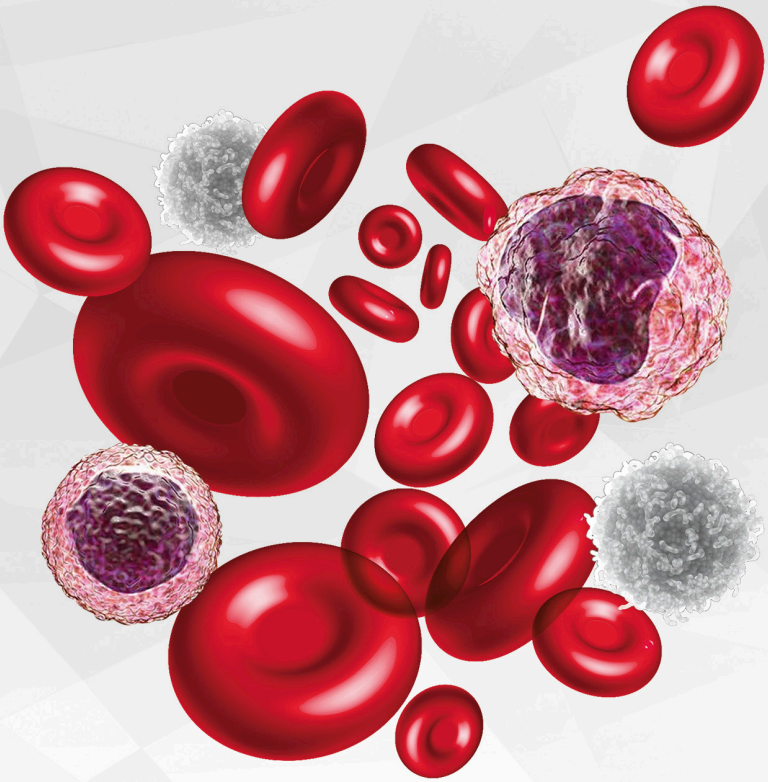
58.Yıl

www.thd.org.tr

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

28 Ekim - 2 Kasım 2025

Susesi Otel, Antalya



BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

www.ulusalhematoloji2025.org

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@ulusalhematoloj2025.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 VII
■ 28 Ekim 2025, Salı VII
■ 1 Kasım 2025, Cumartesi VIII
BİLİMSEL PROGRAM
■ 29 Ekim 2025, Çarşamba IX
■ 30 Ekim 2025, Perşembe XI
■ 31 Ekim 2025, Cuma XIV
■ 1 Kasım 2025, Cumartesi XVI
SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI XVIII
TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI XXIV
BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI XXVII
BİLDİRİ LİSTESİ XXX
KONUŞMA METİNLERİ 1
BİLDİRİ ÖZETLERİ
■ BAŞKANIN SEÇTİKLERİ 93
■ SÖZEL BİLDİRİLER 105
■ TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER 203
■ POSTER BİLDİRİLER 242
YAZAR DİZİNİ 340

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 ALT KOMİTESİ	**Başkan:** Volkan Karakuş **Sekreter:** Şebnem Yılmaz **Sekreter:** Ali Fettah **Sekreter:** Selin Merih Urlu **Sekreter:** Ahmet Şeyhanlı
ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BİLİMSEL ALT KOMİTESİ	**Başkan:** Sultan Aydın **Sekreter:** Tuğba Belgemen Özer **Sekreter:** Fatma Aykaş **Sekreter:** Nihal Boz
HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLERİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ	**Başkan:** Vildan Özkocaman **Sekreter:** İbrahim Ethem Pınar **Sekreter:** Tuğcan Alp Kırkızlar **Sekreter:** Nilgün Eroğlu **Sekreter:** Tekin Aksu
HEMATOPATOLOJİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ	**Başkan:** Fulya Öz Puyan **Sekreter:** Nazan Özsan
HEMOFİLİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ	**Başkan:** Ayşegül Ünüvar **Sekreter:** Fatma Burcu Belen Apak **Sekreter:** Aydan Akdeniz **Sekreter:** Serap Karaman **Sekreter:** Melike Sezgin Evim **Sekreter:** Hasan Mücahit Özbaş
HEMOSTAZ-TROMBOZ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ	**Başkan:** Elif Gülsüm Ümit **Sekreter:** Canan Albayrak **Sekreter:** Hasan Fatih Çakmaklı **Sekreter:** Atakan Tekinalp **Sekreter:** Mehmet Baysal

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

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

ÖNSÖZ

Değerli Kongre Katılımcıları,

Derneğimizin kuruluşunun 58. yılında 51.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 51. kongresine büyük bir heyecanla hazırlandık. Kongremiz kapsamında bu sene 5 farklı kurs programı, 15'i sözlü sunu, 6'sı tartışmalı poster oturumu olmak üzere toplam 50 bilimsel oturum, 13 uydu sempozyumu bulunmaktadır. Kongremize gönderilen 400'ü aşkın bildiriden hakemlerin değerlendirmesi sonrası 8'i Başkanın Seçtikleri Oturumunda 89'u Sözlü Sunu Oturumlarında, 40 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

■ 28 Ekim 2025, Salı

AKAN HÜCRE ÖLÇER KURSU	
SAAT	**KURS SALONU - 1**
13:00-13:15	**Açılış: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), İlknur Pamuk (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana)**
13:15-13:45	Farklı Örnek Türlerinde (Periferik Kan, Kemik İliği ve Vücut Sıvıları) Akan Hücre Ölçer Analizi: **Klara Dalva (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
13:45-17:30	**Olgu İncelemeleri** 1. Masa - Non-malign Hematolojik Hastalıklar: **Zafer Başlar (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** 2. Masa - Akut Lösemiler-1: **Özlem Arman Bilir (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** 3. Masa - Akut Lösemiler-2: **Volkan Karakuş (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)** 4. Masa - Lenfoproliferatif Hastalıklar: **İlknur Pamuk (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana)**
17:30-18:00	Yapılandırılmış Akan Hücre Ölçer Eğitimleri ve Değerlendirmeler: **Gülderen Yanıkkaya Demirel (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)**
	Kapanış ve Temenniler

HEMATOPATOLOJİ KURSU: OLGULARLA KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRMESİ	
SAAT	**KURS SALONU - 2**
13:00-18:00	**Oturum Başkanları: Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli), Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
	- Myeloid Neoplaziler: **Işınsu Kuzu (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ece Özoğul (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**
	- Lenfoproliferatif Hastalıklar: **Nazan Özsan (Ege Üniversitesi, İzmir), Ahu Senem Demiröz (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)**

KURS PROGRAMI

■ 1 Kasım 2025, Cumartesi

TROMBOZ: ZOR OLGULAR KURSU	
SAAT	**KURS SALONU - 1**
16:30-19:00	**Oturum Başkanları: Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul), Reyhan Küçükkaya (İstanbul), Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)**
	OLGU 1: Atipik Yerleşimli Trombozda Tedavi Süre Kararı: **Mehmet Baysal (Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)**
	OLGU 2: Faktör Eksikliği Olan Hastada Protez Kapak Takibi ve Tromboz: **Mehmet Baysal (Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)**
	OLGU 3: Protein C Eksikliği Olan Vakada Tanısal Süreç: **Atakan Tekinalp (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)**
	OLGU 4: Üst Ekstremite Tombozunda Tedavi Süre Kararı: **Atakan Tekinalp (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)**
	OLGU 5: Antitrombin Eksikliği Olan Hastada Tromboz Tedavisi: **Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)**
	OLGU 6: Splanknik Trombozda Tedavi Süre Kararı: **Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)**

GENETİK OKURYAZARLIK KURSU	
SAAT	**KURS SALONU - 2**
16:30-19:00	**Oturum Başkanları: Emin Kaya (İnönü Üniversitesi, Malatya), Beyhan Durak Aras (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Mustafa Çetiner (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul), Nejat Akar (TOBB ETÜ Hastanesi, Ankara)**
	OTURUM-I: Hematolojik Hastalıklarda Genetik Temeller: **Onur Eroğlu (Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik)**
	OTURUM-II: Genetik Test Türleri ve Klinik Karar Süreci: **Ayşegül Öztürk Kaymak (NPG Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul)**
	OTURUM-III: Moleküler Genetik Okuryazarlığı: **Müge Sayitoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**
	UYGULAMALI GENETİK RAPOR ATÖLYESİ Oturum Başkanları: **Beyhan Durak Aras (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Mustafa Çetiner (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul)** Uygulatıcılar: **Müge Sayitoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Özden Hatırnaz Ng (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul), Yücel Erbilgin (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Ayşegül Öztürk Kaymak (NPG Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul), Sevgi Işık (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)**

OLGULARLA VİSKOELASTİK TESTLERİN KULLANIMI KURSU	
SAAT	**KURS SALONU - 3**
16:30-19:00	**Oturum Başkanı: Fatih Demirkan (Memorial Antalya Hastanesi, Antalya)** Açılış / Programın Amacı ve Önemi: **Olga Meltem Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul)**
	Viskoelastik Testlerin Teknolojisi ve Özellikleri: **Özlem Yalçın (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - TEG ve ROTEM Sistemleri - Konvansiyonel Koagulasyon Testlerinden Farklılıkları
	Viskoelastik Testlerin Klinik Uygulamaları: **Olga Meltem Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - Medikal ve Cerrahi Uygulama Alanları
	Klinik Vakalar Eşliğinde Viskoelastik Testlerin Kullanımı: **Yılmaz Ay (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul), Can Özlü (Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya)**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 29 Ekim 2025, Çarşamba

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
08:30-09:30	**ERİŞKİN ALL PANELİ** **Oturum Başkanları: Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), İnci Alacacıoğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** **Panelistler:** **- İpek Yönal Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** **- Lale Aydın Kaynar (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)** **- Ebru Koca (Başkent Üniversitesi, Ankara)** **- Serhat Çelik (Ankara Üniversitesi, Ankara)**	08:30-09:30	**İMMUNOHEMATOLOJİ OTURUMU** **(08:30-10:00)** **Oturum Başkanları: Ayşegül Ünüvar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - İmmün Aracılı Kemik İliği Yetersizlikleri: **Didem Atay (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)** - TPO Mimetiklerin İmmün Etkileri: **Sibel Tekgündüz (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)** - Hematolojide İntravenöz İmmünoglobulin Kullanımı ve İncelikleri: **Nihal Karadaş (Ege Üniversitesi, İzmir)**
09:30-10:00	**KAHVE ARASI**	**09:30-10:00**	**KAHVE ARASI (10:00-10:30)**
10:00-11:00	**NADİR LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları: Ali Zahit Bolaman, (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın), Yahya Büyükaşık (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - Saçlı Hücreli Lösemiyi Nasıl Tedavi Ederim? Yeni Hedefler: **Esra Turan Erkek (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul)** - LGL Tanı ve Tedavisi**: Ayfer Gedük (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)**	10:00-11:00	**TSH - ISTH JOINT SESSION ON THROMBOSIS (10:30-12:00)** **Oturum Başkanları: Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Namık Yaşar Özbek (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Arterial İskemik İnme ve Uzun Dönem Sonuçlarına Etki Eden Faktörler: **Zeliha Güzelküçük (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Updated Guidelines of Pediatric Venous Thromboembolism: **Paul Monagle (University of Melbourne, Australia)**
11:00-11:15	**KAHVE ARASI**	**11:00-11:15**	
11:15-12:00	NOBEL **NOBEL UYDU SEMPOZYUMU** **KML'de Güçlü Hamle: ELN 2025 Işığında Nitinab** **Oturum Başkanı: Fahir Özkalemkaş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** **Konuşmacı: Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)**	11:15-12:00	
12:00-13:00	**ÖĞLE YEMEĞİ**	**12:00-13:00**	
13:00-14:30	**NADİR HASTALIKLAR OTURUMU - I** **Oturum Başkanları: Mustafa Nuri Yenerel (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Sema Karakuş (Başkent Üniversitesi, Ankara)** - Soğuk Aglutinin: **Uğur Şahin (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - iTTP/aHUS Tanı ve Tedavisi: **Hasan Atilla Özkan (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)** - Gaucher Hastalığı: **Şule Mine Bakanay Öztürk (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)**		**NADİR HASTALIKLAR OTURUMU - II** **Oturum Başkanları: Zübeyde Nur Özkurt (Gazi Üniversitesi, Ankara), Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** - Langerhans Hücreli Histiyositoz (LCH) Tedavisi: **İrfan Yavaşoğlu (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** - Castleman Hastalığı; Ne Zaman Düşünelim ve Tedavisi: **Muzaffer Keklik (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)** - IgG4 İlişkili Lenfoproliferatif Hastalık; Ne Zaman Düşünelim ve Tedavisi: **Erman Öztürk (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)**
14:30-15:00	**KAHVE ARASI**	**14:30-15:00**	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 29 Ekim 2025, Çarşamba

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
15:00-15:45	astellas **ASTELLAS UYDU SEMPOZYUMU** **FLT3 Mutasyonu Pozitif Akut Miyeloid Lösemi Tedavisinde XOSPATA ile Uzamış Sağ Kalım Yolculuğu** **Oturum Başkanı: Güner Hayri Özsan (İzmir Özel Tınaztepe Hastanesi, İzmir)** **Konuşmacılar:** **-Mutlu Arat (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)** **-Sinem Civriz Bozdağ (Koç Üniversitesi, İstanbul)** **-Vildan Gürsoy (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)**	15:00-15:45	
15:45-16:00	**KAHVE ARASI**	15:45-16:00	**KAHVE ARASI**
16:00-16:45	GSK **GSK UYDU SEMPOZYUMU** **SHINGRIX ile Zonaya Karşı Etkin Koruma** **Konuşmacı:** **- Anıl Tombak (Medicalpark Mersin Hastanesi, Mersin)**	16:00-16:45	
16:45-17:00	**KAHVE ARASI**	16:45-17:00	**KAHVE ARASI**
17:00-18:00	**PLAZMA HÜCRE OTURUMU: ANLAMI BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ** **Oturum Başkanları: Yıldız Aydın (Medica Tıp Merkezi, İstanbul), Sevgi Kalayoğlu Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** **Panelistler:** **-Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)** **-Mesut Tığlıoğlu (Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul)** **-Melda Cömert (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)**	17:00-18:00	**KOAGULASYON OTURUMU** **Oturum Başkanları: Kaan Kavaklı (Ege Üniversitesi, İzmir), Canan Albayrak (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)** - ITP'de Kanama Risklerini Öngörmede Yapay Zeka Modellemeleri: **Emine Türkkan (Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul)** - Hemofilide Yeni Tedaviler ile Akut Kanama ve Majör Cerrahi Yönetimi: **Tekin Aksu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - Disfibrinojenemi**: Dilber Talia İleri (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
18:00-18:15	**KAHVE ARASI**	18:00-18:15	**KAHVE ARASI**
18:15-19:15	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - I** **Sunu ayrıntıları XVIII ve XIX. sayfalardadır.*		
21:00-22:00	**THD - TPHD ORTAK OTURUMU** **Oturum Başkanları: Nilgün Sayınalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Ayşegül Ünüvar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** **Panelistler:** **-Mehmet Ertem (Ankara Üniversitesi, Ankara)** **-Zeynep Karakaş (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** **-Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** **-Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara)** **-Eyüp Naci Tiftik (Mersin Üniversitesi, Mersin)** **-Sevgi Kalayoğlu Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**	21:00-22:00	

BİLİMSEL PROGRAM

■ 30 Ekim 2025, Perşembe

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
08:00-09:00	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – II** **Sunu ayrıntıları XX ve XXI. sayfalardadır.*		
09:00-09:15	**KAHVE ARASI**	09:00-09:15	**KAHVE ARASI**
09:15-10:15	**ERİŞKİN AML OTURUMU** **Oturum Başkanları: Orhan Ayyıldız (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)** - APL Kemoterapisiz Tedavi Mümkün mü?: **Ahmet Kürşad Güneş (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)** - AML Tedavisinde MRD'nin Akılcı Kullanımı: **Özlen Balta (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)**	09:15-10:15	**PEDİATRİK ALL OTURUMU** **Oturum Başkanları: Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Mehmet Ertem (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Testiküler Tutulum ve Relapsı: **Ali Fettah (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)** - CNS Tululumu ve Relapsı: **Emine Zengin (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)** - Pediatrik B-Hücreli Lösemide T Hücre Tükenmişliği: **Şebnem Yılmaz (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)**
10:15-10:30	**KAHVE ARASI**	10:15-10:30	**KAHVE ARASI**
10:30-11:15	sanofi **SANOFİ UYDU SEMPOZYUMU** **Bilimden Kliniğe: RRMM Tedavisinde SARCLISA** **Oturum Başkanı: Ayşe Tülin Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** **Konuşmacı: Stefan Knop (Department of Internal Medicine, Division of Oncology and Hematology, Nuremberg Medical School)**	10:30-11:15	**PEDİATRİK AML OTURUMU (10:30-11:30)** **Oturum Başkanları: Özcan Bör (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Lale Olcay (Başkent Üniversitesi, Ankara)** - Kemoterapi Direnci ve Mekanizmaları: **Ayşenur Bahadır (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** - Yeni Tanı AML'de Yeni Kemoterapi Rejimleri ve Sonuçları: **Melike Sezgin Evim (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)**
11:15-11:45	**KAHVE ARASI**	11:15-11:45	**KAHVE ARASI**
11:45-12:30	abbvie **ABBVIE UYDU SEMPOZYUMU** **Venclyxto ile Teoriden Pratiğe Tamamlanan Tedavi** **Oturum Başkanı: Önder Arslan (Ankara Üniversitesi, Ankara)** **Konuşmacılar:** **-Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** **-Zeynep Tuğba Karabulut (Adana Şehir Hastanesi, Adana)**	11:45-12:30	
12:30-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**	12:30-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 30 Ekim 2025, Perşembe

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
13:30-15:00	**HEMATOLOJİDE İLACA ERİŞİM VE EĞİTİM STANDARDİZASYONU PANELİ** **Panelistler: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne), Meliha Nalçacı (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Osman İlhan (Lokman Hekim Akay Hastanesi, Ankara), Mehmet Yılmaz (Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep)** - Türkiye'de Yenilikçi İlaçlara Erişimde Mevcut Durum: 2024 Yılı WAIT Anketi Sonuçları: **Serah Kekeç (Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği, İstanbul)** - Yan Dal Uzmanlık Eğitiminde Resertifikasyon: **Orhan Odabaşı (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - Hematoloji Eğitim Programı Akreditasyonu Öyküsü-3: Ege Üniversitesi Örneği: **Nur Akad Soyer (Ege Üniversitesi, İzmir)** - EHA ve HEM-TUYEK Sınavlarının Karşılaştırılması: **Bahar Sevgili (Ege Üniversitesi, İzmir)**	13:30-15:00	
15:00-15:15	**KAHVE ARASI**	15:00-15:15	**KAHVE ARASI**
15:15-16:00	Pfizer **PFIZER UYDU SEMPOZYUMU** **Elrexfio ile R/R MM Tedavisinde Kanıtlanan Etkililik ve Güvenlilik** **Oturum Başkanı: Meral Beksaç (Liv Hospital, Ankara)** **Konuşmacılar:** **- Ayşe Salihoğlu (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** **- Ant Uzay (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul)**	15:15-16:00	
16:00-16:15	**KAHVE ARASI**	16:00-16:15	**KAHVE ARASI**
16:15-17:45	**İMMUNOTERAPİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Günhan Gürman (Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara), Musa Karakükcü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)** - CAR-T Üretim Deneyimi: **Erden Atilla (University of Miami, USA), Pınar Ataca Atilla (University of Miami, USA)** - CAR-T Tedavisinde Türkiye Deneyimleri: **Siret Ratip (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)** - VST: **Alpay Yeşilaltay (Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul)**	16:15-17:45	**NADİR HASTALIKLAR OTURUMU – III** **Oturum Başkanları: Murat Söker (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır), Yasemin Altuner Torun (Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri)** - Hemofagositik Lenfohistiositoz Tedavisi: **Özlem Arman Bilir (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Nadir Faktör Eksiklikleri: **Serap Karaman (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** - Hipereozinofilik Sendrom: **Can Acıpayam (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş)**
17:45-18:00	**KAHVE ARASI**	17:45-18:00	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 30 Ekim 2025, Perşembe

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
18:00-19:30	**BAŞKANIN SEÇTİKLERİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul),** **Ercüment Ovalı (Acıbadem Labcell, İstanbul), Valeh Huseynov (Azerbaycan)** - Nüks Etmiş veya Dirençli Büyük B-Hücreli Lenfomanın Tedavisinde Karşılanmamış İhtiyaçlar: Bispesifik ve CAR-T Erişimi Olmayan Çok Merkezli 1369 Hasta Kohortunda İkinci Sıra Tedavilerinin İncelenmesi: **Umut Yılmaz (Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Onkolotik Myxomavirüsün Multipl Miyelom Tedavisinde Monoterapi ve Kombinasyon Rejimleriyle Etkinliğinin Araştırılması: **Alpay Yeşilaltay (Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul)** - Nonsendromik Konjenital Sideroblastik Aneminin Yeni Moleküler Alt Grubu: Demir-Sülfür Küme Birleştirme Enziminde Mitokondriyal Matürasyon Kusuruna Yol Açan Değişimlerin Tanımlanması: **Mert Kaya (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - Miyeloproliferatif Neoplazmlarda Splanknik Ven Trombozunun Değerlendirilmesi: THD Kronik Miyelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplazmlar ve Hemostaz - Tromboz Bilimsel Alt Komiteleri Çok Merkez Çalışması: **Ufuk Demirci (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)** - BCMA CAR T Hücre Tedavi Direncinde γ-Sekretaz İnhibisyonu ve Trogositozun Rolü: **Pınar Ataca Atilla (University of Miami, USA)** - Transfüzyona Bağımlı Talasemide Morbidite Gelişimi ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemoglobinopati Veri Tabanı (2015-2025): **Yeşim Aydınok (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Akut Lenfoblastik Lösemi Minimal Kalıntı Hastalık İncelemesinin Ülkemiz 2 Merkez Akım Sitometri Sonuçlarının Birbiriyle ve Yurtdışı Referans Laboratuvar Moleküler Yöntem Sonuçlarıyla Karşılaştırılması: **Hasan Fatih Çakmaklı (Ankara Üniversitesi, Ankara**) - Lenfoproliferatif Hastalıklara Kalıtsal Yatkınlık, Genomik Varyosyonlar ve Klinik Önemi: **Yücel Erbilgin (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**	18:00-19:30	

BİLİMSEL PROGRAM

■ 31 Ekim 2025, Cuma

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
08:00-09:00	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI - III** ** Sunu ayrıntıları XXII, XXIII sayfalardadır.*		
09:00-09:15	**KAHVE ARASI**	09:00-09:15	**KAHVE ARASI**
09:15-10:15	**LENFOMA OTURUMU - I** **Oturum Başkanları: Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), Şehmus Ertop (Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak)** - Lenfomanın Yönetiminde Dolaşan DNA'nın Yeri: **Ozan Salim (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)** - Foliküler Lenfoma POD24 Yönetimi: **Mustafa Merter (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)**	09:15-10:15	**DESTEK TEDAVİLER OTURUMU** **Oturum Başkanları: Tülin Tiraje Celkan (İstinye Üniversitesi, İstanbul), Vildan Özkocaman (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** - Febril Nötropenide Güncel Algoritma: **Gökhan Metan (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar: **Birol Baytan (Emsey Hospital, İstanbul)**
10:15-10:30	**KAHVE ARASI**	10:15-10:30	**KAHVE ARASI**
10:30-11:15	**LENFOMA TEDAVİSİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLAR: 4N1K PANELİ** **Oturum Başkanları: Ahmet Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul), Elif Birtaş Ateşoğlu (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)** **Panelistler:** **- Zeynep Arzu Yeğin (Gazi Üniversitesi, Ankara)** **- Mehmet Ali Uçar (Çukurova Üniversitesi, Adana)** **- Pınar Tığlıoğlu (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)**	10:30-11:15	Roche **ROCHE UYDU SEMPOZYUMU** **Hemofili A Tedavisinde Yeni Nesil Yaklaşım: Hemlibra ile Dönüşen Pratikler!** **Oturum Başkanı: Vahap Okan (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep)** **Konuşmacılar:** **-Tekin Güney (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** **-Abdullah Karakuş (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır)**
11:15-11:30	**KAHVE ARASI**	11:15-11:30	**KAHVE ARASI**
11:30-12:15	sanofi **SANOFİ UYDU SEMPOZYUMU** **Advancing GVHD Management with REZUROCK** **Oturum Başkanı: Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)** **Konuşmacı:** **-Daniel Wolff (University of Regensburg, Germany)**	11:30-12:15	**TRANSFÜZYON OTURUMU (11:30-12:30)** **Oturum Başkanları: Yeşim Aydınok (Ege Üniversitesi, İzmir), Eyüp Naci Tiftik (Mersin Üniversitesi, Mersin)** - Forward ve Reverse Tiplemede Uyumsuzluk ve Kros Uyumsuzluğu: **İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)** - Genotipleme ile Kan Gruplarının Belirlenmesi: **Dilek Gürlek Gökçebay (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)**
12:15-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**	12:15-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**
13:30-14:30	**TSH - EHA JOINT SESSION ON MYELODYSPLASTIC SYNDROME** **Oturum Başkanları: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), Konstanze Döhner (University Hospital Ulm, Germany)** - Immune Dysfunction in MDS: **Shahram Kordashti (King's College London, United Kingdom)** - Novel Insights in the Treatment of MDS: **Kirsten Grønbæk (University of Copenhagen, Denmark)**	13:30-14:30	
14:30-14:45	**KAHVE ARASI**	14:30-14:45	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 31 Ekim 2025, Cuma

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
14:45-15:30	NOVARTIS **NOVARTIS UYDU SEMPOZYUMU** **MF Tedavisinde 10 Yıllık Deneyimiyle Jakavi** **Oturum Başkanı: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)** **Konuşmacılar:** **- Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** **- Ümit Yavuz Malkan (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**	14:45-15:30	
15:30-16:00	**KAHVE ARASI**	15:30-16:00	**KAHVE ARASI**
16:00-17:30	**KML OTURUMU** **Oturum Başkanları: İbrahim Haznedaroğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Frontline Management of CML in 2025: **Hagop Kantarjian (The University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA)** - Later Line Therapy of CML: **Elias Jabbour (The University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA)** - Chronic Myeloid Leukaemia and Pregnancy: **Elisabetta Abruzzese (S. Eugenio University Hospital, Italy)**	16:00-17:30	**ERİTROSİT HASTALIKLARI OTURUMU** **Oturum Başkanları: Zeynep Karakaş (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Ali Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana)** **-** Demir Eksikliğinde Son Rehberlerde Neler Var ve Demir Eksikliği Önleme Programlarında Güncel Durum: **Meryem Albayrak (Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale)** - PK Aktivatörlerinin Hemolitik Anemili Hastalardaki Sonuçları: **Selma Ünal (Mersin Üniversitesi, Mersin)** - Orak Hücreli Anemi ve Enfeksiyon: **Göksel Leblebisatan (Çukurova Üniversitesi, Adana)**
17:30-18:30	**TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU** ** Sunu ayrıntıları XX sayfalardadır.*	17:30-18:30	

BİLİMSEL PROGRAM

■ 1 Kasım 2025, Cumartesi

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
09:00-10:00	**HODGKİN LENFOMA OTURUMU** **Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Mehmet Turgut (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)** **Panelistler:** **-Tuba Ersal (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** **-Hacer Berna Afacan Öztürk (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)** **-Itır Şirinoğlu Demiriz (Beykent Üniversitesi, İstanbul)**	09:00-10:00	**TRANSPLANTA KÖPRÜ TEDAVİLER OTURUMU** **Oturum Başkanları: Sema Anak (Medipol Üniversitesi, İstanbul), Mehmet Akif Yeşilipek (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya)** Köprü Tedavi Olarak CD19-CD3 Bispesifik Antikorlar: **Ersin Töret (Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir)** Köprü Tedavi Olarak CD22-CD3 Bispesifik Antikorlar: **Salih Gözmen (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)**
10:00-10:15	**KAHVE ARASI**	10:00-10:15	**KAHVE ARASI**
10:15-11:00	AstraZeneca **ASTRA ZENECA UYDU SEMPOZYUMU** **KLL Stüdyo'da Bugün CALQUENCE Vaka ve Deneyimlerini Konuşuyoruz!** **Oturum Başkanı: Mehmet Ali Özcan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** **Konuşmacılar:** **-Tuğrul Elverdi (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** **-Yıldız İpek (SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul)**	10:15-11:00	**LABORATUVAR HEMATOLOJİSİ (10:15-11:15)** **Oturum Başkanları: Türkan Patıroğlu (Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara), Davut Albayrak (Medicalpark Samsun Hastanesi, Samsun)** - Patolojik Germline Varyantların Tespiti: **Müge Sayitoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** - Lösemide NGS: **Sinan Akbayram (Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Gaziantep)**
11:00-11:30	**KAHVE ARASI**	11:00-11:30	**KAHVE ARASI**
11:30-12:15	MENARINI group Stemline A Menarini Group Company **MENARINI STEMLINE UYDU SEMPOZYUMU** **NEXPOVIO: Multipl Myelom Tedavisinde İlk Nüksten İtibaren Hedef XPO1** **Konuşmacılar:** **-Ömür Gökmen Sevindik (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)** **-Karthik Ramasamy (University of Oxford, United Kingdom)**	11:30-12:15	**LÖSEMİDE KOMPLİKASYONLAR OTURUMU (11:30-12:30)** **Oturum Başkanları: Erol Erduran (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon), Ülker Koçak (Gazi Üniversitesi, Ankara)** - Kateter Enfeksiyonları: **Begüm Şirin Koç (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - İnfertilite ve Önlenmesi: **Barbaros Şahin Karagün (Acıbadem Üniversitesi, İstanbul)**
12:15-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**	12:15-13:30	**ÖĞLE YEMEĞİ**
13:30-15:00	**LENFOMA OTURUMU - II** **Oturum Başkanları: Gülsüm Özet (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara), Hakan Göker (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - HIV Negatif Primer MSS Lenfoması: **Hüseyin Saffet Beköz (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** - Richter Sendromu: **Leylagül Kaynar (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** - Burkitt Lenfoma: **Elifcan Aladağ Karakulak (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**	13:30-15:00	**OTOİMMUN HASTALIKLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları: Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara), Mustafa Çetin (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya)** - Otoimmun Hemolitik Anemi: **Mehmet Can Uğur (SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)** - Kronik İTP Tedavisinde Yenilikler: **Gökhan Pektaş (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla)** - Kriyoglobulinemi: **Funda Tanrıkulu (Çukurova Üniversitesi, Adana)**
15:00-15:30	**KAHVE ARASI**	15:00-15:30	**KAHVE ARASI**

BİLİMSEL PROGRAM

■ 1 Kasım 2025, Cumartesi

SAAT	A SALONU	SAAT	B SALONU
15:30-16:15	Johnson&Johnson **JOHNSON & JOHNSON UYDU SEMPOZYUMU** **Yeni Tanıdan İtibaren Multipl Miyelom Tedavisinde DARZALEX® Subkutan** **Oturum Başkanı: Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** **Konuşmacılar:** **- Meltem Aylı (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)** **- Güldane Cengiz Seval (Ankara Üniversitesi, Ankara)**	15:30-16:15	ALEXION **ALEXION UYDU SEMPOZYUMU** **PNH ve Eculizumab Tedavisi** **Konuşmacılar:** **- Fahri Şahin (Ege Üniversitesi, İzmir)** **- Neslihan Andıç (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)** **- Fatoş Dilan Köseoğlu (İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)**
16:30-19:00	**TROMBOZ: ZOR OLGULAR KURSU** (Program detayları 38. sayfadadır) **GENETİK OKURYAZARLIK KURSU** (Program detayları 38. sayfadadır) **OLGULARLA VİSKOELASTİK TESTLERİN KULLANIMI KURSU** (Program detayları 39. sayfadadır)		

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – I 29 EKİM 2025, 18:15-19:15	
SAAT	**ENFEKSİYON OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 1**
18:15-19:15	**Oturum Başkanları: (Mehmet Şencan, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas), Mustafa Yılmaz (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** - Hematolojik Kanserli ve/veya Hematopoietik Kök Hücre Nakli Olan Pediatrik Hastalarda İnvaziv Aspergillozun Tanısında Galaktomannan Lateral Akış Test: **Zeliha Güzelküçük (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemide Antifungal Profilaksinin Gerçek Yaşam Sonuçları: Flukonazol ve Mikafungin'in Çok Merkezli Karşılaştırması: **Ünal Ataş (Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Antalya)** - Nötropenik Sepsiste Fibrinojenin Prognostik Değeri: **Gülçin Çelebi (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Akut Myeloid Lösemi Hastalarında CD36 Ekspresyonunun Klinik Önemi: Febril Nötropeni ve Sağkalım İlişkisi: **Ahmet Yiğitbaşı (Trakya Üniversitesi, Edirne)** - Pediatrik ALL ve AML Olgularında Santral Venöz Port Kateter Kullanım Süreleri, Çıkarılma Nedenleri ve Etkileyen Faktörler, Tek Merkez Retrospektif Analiz: **Cihan Önder (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Mukormikoz Enfeksiyonu ve Yönetimi -Tek Merkez Deneyimi: **Nihal Karadaş (Ege Üniversitesi, İzmir)**
SAAT	**HEMOGLOBİNOPATİ OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 2**
18:15-19:15	**Oturum Başkanları: Hasan Kaya (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay), Hüseyin Gülen (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)** - Talasemi Majör Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Değerlendirmesinde Arteriyel Sertlik Ölçümünün Yeri: **Nihal Karadaş (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Orak Hücreli Anemide Pulmoner Hipertansiyon İlişkili Faktörler, HIF-1 ve VEGF Gen Polimorfizmlerinin Etyopatogenezdeki Rolü: **Hakan Basır (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana)** - Orak Hücre Anemide Anjiyopoetin Benzeri Reseptör-4 ve TOLL-Benzeri Reseptör-4 Gen Polimorfizmi ve Bunların Retinopati Üzerine Etkileri: **Reyhan Ezgi Ünver (Mersin Üniversitesi, Mersin)** - Hemoglobin H Hastalığında Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özelliklerin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Çalışma: **Nihal Boz (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana)** - Orak Hücreli Anemide Serum VEGF-A, TNF-A, Kallistatin ve Oksidan/ Antioksidan Düzeylerinin İncelenmesi: **Lütfiye Seçil Deniz Balyen (Harran Üniversitesi, Şanlıurfa)** - Orak Hücreli Anemi Hastalarının Klinik Özelliklerinin ve Laboratuar Değerlerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması: **Eda Tosun (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**
SAAT	**KOAGÜLOPATİ OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 3**
18:15-19:15	**Oturum Başkanları: Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), Aydan Akdeniz (Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin)** - Türkiye'de Kalıtsal Faktör X Eksikliği Olan Hastaların Retrospektif Olarak Çok Merkezli Kayıt Sonuçları: **Cemile Selimoğlu Osmanov (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Erişkin Ağır Hemofili A ve B Hastalarında Eklem Sağlığının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi: **Pelin Öztürk (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Hemofilik Artropatide Rifampisin ile Kimyasal Sinovektomi: Ege Hemofili Eklem Konseyi Deneyimi: **Mehmet Can Uğur (SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)** - Ağır Hemofili A Profilaksisinde Uzun Etkili Rekombinant Faktör VIII Ürünlerine Geçiş Yapan Bireylerde Kanama Sıklığı, Hemofili Eklem Sağlık Skoru ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi: **Özge Soyer Kösemehmetoğlu (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Azerbaycan'daki Hemofili A Hastalarında Heterojen Gruplarında (İnhibitörlü/İnhibitörsüz Hastalarda) Emicizumab Profilaksisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi: **Shabnam Valiyeva (Prof. M. A. Mirkasimov Klinik Şehir Hastanesi, Azerbeycan)** - Adaptoadult(ATA) Android/İOS Uygulamasının Ergenlikten Erişkinliğe Geçiş Dönemindeki Hemofili Olgularında Geçiş Sürecine Etkisinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Randomize Kontrollü Çalışma: **Fatma Burcu Belen Apak (Başkent Üniversitesi, Ankara)**

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – I 29 EKİM 2025, 18:15-19:15	
SAAT	**TRANSFÜZYON OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 4**
18:15-19:15	**Oturum Başkanları: Cafer Adıgüzel (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul), Arzu Akyay (İnönü Üniversitesi, Malatya)** - Türk Popülasyonunda RHD Varyantlarının Moleküler Karakterizasyonu: Popülasyona Özgü Tanı Stratejileri Geliştirmeye Yönelik Çok Merkezli Bir Çalışma: **İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)** - Serolojik Testler İçin Eritrosit Kriyoprezervasyonu: Polivinilpirolidon (PVP) ile "Bulk Freezing": **Dilek Gürlek Gökçebay (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Beta Talasemi Major Hastalarında Moleküler Kan Gruplama Tekniklerinin Araştırılması ve Uygulanması: **Dilek Gürlek Gökçebay (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)** - Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Eritrosit Konsantresi Transfüzyonu Uygulamaları: Güncel Stratejiler Işığında Retrospektif Bir Analiz: **Sultan Okur Acar (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** - Çocukluktan Erişkine Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Eritrosit Alloimmünizasyonu: Uzun Dönem Transfüzyon Programı Deneyimi: **Sevgi Kalayoğlu Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** - İki Bombay Olgusu; Türk Kızılay İmmünohematoloji Laboratuvarının Serolojik ve Moleküler Analiz Yaklaşımı: **Özgür Rüştü Güner (Türk Kızılay Derneği, Ankara)**
SAAT	**SELİM HEMATOLOJİ OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 5**
18:15-19:15	**Oturum Başkanları: Zeynep Yıldız Yıldırmak (SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul), Sibel Kabukçu Hacıoğlu (Pamukkale Üniversitesi, Denizli)** - Eltrombopag Dirençli Birincil İmmün Trombositopeni Erişkin Hastalarında Tedavi Yaklaşımları - Türk Hematoloji Derneği Hemostaz- Tromboz Ustalık Sınıfı Çok Merkezli Çalışması: **Merve Gökçen Polat (Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya)** - İmmün Trombositopenili Erişkinlerde Eşdeğer Eltrombopag (ROMPAG®) ve Özgün ELTROMBOPAG (REVOLADE®) Karşılaştırması: Çok Merkezli Gerçek Yaşam Deneyimi: **Serhat Çelik (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Konjenital Nötropenili Hastalarda Bir Önemli Sorun: Düşük Kemik Mineral Dansitesi: **Nihal Karadaş (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Immun Trombositopeni (ITP) Patogenezinde $CD4^+$ $CD25^+$ ve Temra Hücrelerinin Rolü: **Merve Kara (Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karaman)** - Kronik Trombositopeni ve Non-İmmun Hemolitik Anemi Saptanan Çocuk ve Erişkin Olgularda Sitosterolemi Varlığının Araştırılması: **Merve Gül Bingöl (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)**

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – II 30 EKİM 2025, 08:00-09:00	
SAAT	**MULTİPL MİYELOM OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 1**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Hayriye Mine Miskioğlu (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa), Demet Çekdemir (Acıbadem Ataşehir Hastanesi, İstanbul)** - DREAMM-7 ve DREAMM-8 Belantamab Mafodotin (BELAMAF) Çalışmalarındaki Relaps/Refrakter Multipl Miyelom (RRMM) Hastalarında Başlangıçtaki Göz Hastalıkları ve Oküler Olay Riski: **Meral Beksaç (Liv Hospital, Ankara)** - MGPP: Multipl Miyelomda Risk-Uyumlu ve Kişiselleştirilmiş Tedavi Pusulası: **Berrin Balık (SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır)** - Otolog Greftlerin Kriyoprezervasyonu Öncesinde ve Eritilmesi Sonrasında Ölçülen Plazma Hücre Kontaminasyonuyla Multipl Miyelomda Nakil Sonuçlarının İlişkisi: Prospektif Gözlemsel Çalışma: **Umut Yılmaz (Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Yeni Tanı Multipl Miyelomda Enfeksiyon Sıklığı, Zamanlaması ve Öngördürücü Faktörler: Gerçek Yaşam Verisine Dayalı Retrospektif Kohort Çalışması: **Özlem Candan (Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Mitokondriyal DNA Kopya Sayısı ve Lökosit Telomer Uzunluğu Multipl Miyelomda Rol Oynayabilir mi?: **Haşim Atakan Erol (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)** - B Hücreli Lenfomalar ve Multipl Myeloma CART ve BITE Tedavileri Sosyal Güvenlik Kurumu Kapsamında "Ödenebilir" Kapsamına Alınabilir Mi?: **Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
SAAT	**KMPN OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 2**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Vahap Aslan (Özel Ümit Hastanesi, Eskişehir), Demircan Özbalcı (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta)** - Miyelofibroziste Ruksolitinibin Gerçek Yaşam Etkililiği ve Güvenliliği: Çok Merkezli Kohort Çalışması (CHART-MF): **Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Esansiyel Trombositemide Triple A Risk Skoru: **Özge Sönmez (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Kronik Miyeloid Lösemide Metabolomik Profilleme ve Biyoanaliz: Tedavi Yanıtı ve Hastalık İzlemi İçin Biyobelirteçlerin Belirlenmesi: **Selim Sayın (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)** - Miyeloproliferatif Neoplazilerde Yeni Nesil Dizileme ile Saptanan Mutasyonların Trombotik Risk ve Prognoz Üzerindeki Etkileri: **Ahmet Yiğitbaşı (Trakya Üniversitesi, Edirne)** -Polisitemia Vera Tanılı Hastalarda Dolaşımdaki Dendritik Hücre Sayısı ve İnterlökin-6, İnterlökin-8 ve İnterlökin-10 Düzeylerinin Semptom Yükü ile İlişkisi: **İbrahim Talha Şişman (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** - Kronik Miyeloid Lösemide Derin Moleküler Yanıt Sonrası Tedavisiz İzlem; Tek Merkeze Ait Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi: **Esra Hanedar (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
SAAT	**LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 3**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Erdal Kurtoğlu (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya), Tuba Ersal (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** - Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar Risk Faktörleri, Klinik Özellikleri, Prognostik Faktörler ve Sağ Kalımı Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyimi: **Mustafa Şentürk (Gazimagusa Devlet Hastanesi, KKTC)** - Lenfadenopati Varlığı ya da Yokluğu: Kronik Lenfositik Löseminin İki Yüzü: **Sencer Küçük (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** - Kronik Lenfositik Lösemide Optik Genom Haritalamanın FISH Analizine Tamamlayıcı Rolü: Tek Merkez Pilot Çalışma: **Simge Erdem (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** - Saçlı Hücreli Lösemide Kladribin Monoterapisinin Uzun Dönem Sonuçları ve Nüksü Öngören İmmünofenotipik Belirteçler: **Melis Bektaş (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Otoimmun Komplikasyon Gözlenen Kronik Lenfoid Lösemi Hastalarının Karakteristik Özellikleri: **Atakan Turgutkaya (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** - Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi : Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Ustalık Sınıfı Çalışması: **Meral Uluköylü Mengüç (Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)**

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – II 30 EKİM 2025, 08:00-09:00	
SAAT	**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 4**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Gülsan Sucak (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul), Koray Yalçın (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)** - Türkiye Transplant Merkezleri Kimerizm Yaklaşımı Anket Çalışması: **Atakan Turgutkaya (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** - ATG Kullanılan Allojenik Kök Hücre Naklinde Daha Yüksek Trasplantasyon Öncesi Lenfosit Sayısı Sağkalım Oranının İyileşmesiyle İlişkilidir: **Gülcan Kökcü (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda NK Hücre Fonksiyonları ve KIR-Olmayan Reseptör Düzeyleri İle GVHD Arasındaki İlişki: **Başak Sayınalp Arslan (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - Allojenik Kök Hücre Nakli Öncesi Total Vücut Işınlamasında 12-GY VE 8-GY Doz Yoğunluğunun Karşılaştırılması: Akut Lenfoblastik Lösemide Çok Merkezli Bir Analiz: **Taner Tan (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - Dondurulmamış Hematopoietik Kök Hücre Nakli ile Nakil Sonuçlarının Konvansiyonel Otolog Periferik Kök Hücre Nakli İle Karşılaştırılması; Tek Merkez Deneyimi Sonuçları: **Ece Vural (Liv Hospital, Ankara)** - Kocaeli Üniversitesi Öğrencilerinin Kök Hücre Vericiliği Konusunda Bilgilendirilmesi: **Nazan Sarper (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)**
SAAT	**MOLEKÜLER HEMATOLOJİ OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 5**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Ender Altıok (İstanbul), Ferit Avcu (Özel Memorial Ankara Hastanesi)** - Pediatrik Lösemi/Lenfoma Olgularında Germline Varyantların Tespitinde Tüm Genom Dizileme Analizi: **Gizem Önder (Acıbadem Üniversitesi, İstanbul)** - Granülosit Koloni Uyarıcı Faktörün Hücre Mobilizasyonundaki Rolünü, Lipolitik Etkisini Aydınlatmak İçin Kemik İliğinde Metabolom ve Aday Bir Enzim Olarak Fosfolipaz C Beta 2 Değerlendirmesi: **Nihan Avcu Oral (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** - ALL'nin Alt Tiplerinin Ayırt Edici Tanısında Yenilikçi Yaklaşımlar: RNA Dizileme ile De Novo Varyantların Araştırılması: **Fazıl Çağrı Hunutlu (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** - Akut Lösemi Alt Tiplerinin Sınıflandırılmasında Yapay Zeka: Rutin Laboratuvar Parametreleriyle Geliştirilen Makine Öğrenimi (XGBOOST) Modeli: **İbrahim Ethem Pınar (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)** - Relaps/Refrakter Akut Lenfoblastik Lösemi ve Lenfoblastik Lenfomada Venetoklaks Temelli Tedaviler: Tek Merkezden Gerçek Yaşam Deneyimi: **Süreyya Yiğit Kaya (Medipol Üniversitesi, İstanbul)**

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – III 31 EKİM 2025, 08:00-09:00	
SAAT	**MULTİPL MİYELOM OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 1**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Emel Gürkan (Çukurova Üniversitesi, Adana), Engin Kelkitli (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)** - Ekstramedüller Hastalığı Olan Multipl Miyelom Hastalarında Adezyon Moleküllerinin Tümör İçi Heterojenitesi: **Merve Soğancı (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** - Yeni Tanı Multipl Miyelomda Tromboz Riskinin Öngörülmesi: 589 Hastalık Gerçek Yaşam Deneyimi: **Metban Mastanzade (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)** - RRMM'DE Belantamab Mafodotin + Pomalidomid + Deksametazon (BDP) İle Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (DVD) Karşılaştırması: Hasta Düzeyinde Verilerle Yapılan Dolaylı Bir Karşılaştırma: **Meral Beksaç (Liv Hospital, Ankara)** - SECURE Çalışması Işığında Rastlantısal MGUS Tanısına Giden Klinik Yollar: **Berrin Balık (SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır)** - Multipl Miyelomda SOD1 Gen Polimorfizminin Hastalık Duyarlılığı, Tedavi Yanıtı ve Sağkalım Üzerine Etkisi: **Edibe Sevde Eker (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)** - Multipl Miyelomda Ölçülebilir Kalıntı Hastalık ve Sağkalım İlişkisi: Retrospektif Bir Değerlendirme: **Emre Akar (Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ)**
SAAT	**KMPN OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 2**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Simten Dağdaş (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Nergiz Erkut (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** - Kronik Myeloproliferatif Neoplazilerde Düşük JAK2V617F Varyant Allel Frekansının (≤ %1) Klinik Anlamı Ve Uzunlamasına Moleküler İzlemin Tanısal Değeri: **Eren Arslan Davulcu (SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Sistemik Mastositozun Klinik Spektrumu ve Prognostik İpuçları: Tek Merkez Deneyimi: **Gülçin Çelebi (Ege Üniversitesi, İzmir)** - WHO ve ICC Işığında MPN'lerin Genetik Özellikleri Ve Klinik Korelasyonu: **Gülçin Miyase Sönmez (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Tirozin Kinaz İnhibitörleri Sonrası Derin Moleküler Yanıta Sahip KML Hastalarında Otofaji Kürü Engelliyor Mu?: **Zehra Narlı Özdemir (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)** - Kronik Faz Kronik Miyeloid Lösemi (KF-KML) Yönetimine Hasta Gözüyle Bakış: Bir Anket Çalışması: **Gürsel Güneş (SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)** - Kronik Faz Kronik Miyeloid Löseminin (KF-KML) Yönetimi Üzerine Hem Hasta Hem De Hekim Perspektifinden Bir Araştırma: **Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)**
SAAT	**HODGKİN DIŞI LENFOMA OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 3**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Taner Demirer (Ankara Üniversitesi, Ankara), Nil Güler (Pamukkale Üniversitesi, Denizli)** - Primer Mediastinal B Hücreli Lenfomada Gerçek Yaşam Sonuçları ve Prognoz Üzerinde Etkili Faktörler: 166 Hastayı İçeren Çok Merkezli Bir Çalışma: **Selin Küçükyurt Kaya (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Hodgkin Lenfoma Hastalarında İlk Sıra Tedavide BV+AVD ve ABVD Rejimlerinin Karşılaştırılması: THD Lenfoma Akademisi Çalışma Grubu: **Fatma Keklik Karadağ (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)** - Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'da CAR-T Hücre Tedavileri ile Bispesifik Antikorların Gerçek Yaşam Güvenlik ve Mortalite Sonuçları: Faers Veritabanından Bulgular: **Fatma Temiz (Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada LP-IPS Uygulamasıyla Risk Sınıflaması ve Sağkalım Analizi: Yedi Merkezli Türkiye Kohortu: **Taner Tan (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda PET-BT Toplam Metabolik Tümör Volümü ve Toplam Lezyon Glikolizi Ölçümlerinin Sağkalım Üzerindeki Etkisi:Tek Merkezli Retrospektif Çalışma: **Esra Özdemir (Bahçelievler Devlet Hastanesi, İstanbul)** - İleri Yaş (60 Yaş) Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması Olan Hastalarda Tedavi Yanıt ve Toksisiteleri ile Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin İncelemesi: 186 Hastayı İçeren Tek Merkez Deneyimi: **Kubilay Tay (Siirt Pervari Devlet Hastanesi, Siirt)**

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – III 31 EKİM 2025, 08:00-09:00	
SAAT	**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 4**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Mahmut Yeral (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), Barış Malbora (Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul)** - Türkiye'de CAR-T Hücre Tedavisine Erişim: **Koray Yalçın (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)** - Pediatrik Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda CMV Reaktivasyonu Sıklığı, Risk Faktörleri ve Sağkalıma Etkileri: Tek Merkez Deneyimi: **Doğacan Sarısoy (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Pediatrik Kemik İliği Nakil Hastalarında Beslenme Tarama Araçları ile Antropometrik Ölçümlerin Korelasyonu ve Nakil Sonrası Değişimlerin Değerlendirilmesi: **Seda Aras Gürcan (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)** - Kronik Lenfositer Lösemi Vakalarında Allojenik Kök Hücre Nakli Deneyimi: **Ali Yılmazer (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)** - Sağlıklı Donörlerde CD34⁺ Hücre Mobilizasyonunu Tahmin Etmede Derin Öğrenme Yaklaşımı: **Bedrettin Orhan (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa)** - İnfüze Edilen CD34+ VE CD3+ Hücre Miktarının ve CD34+/CD3+ Oranının AKHN Sonuçlarına Etkileri: **Gülçin Miyase Sönmez (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
SAAT	**AML OTURUMU** **SÖZLÜ SUNU SALONU 5**
08:00-09:00	**Oturum Başkanları: Emine Güçhan Alanoğlu (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta), Birgül Öneç (Düzce Üniversitesi, Düzce)** - Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Konsolidasyon Stratejimiz Nasıl Olmalı? : Türk Hematoloji Derneği-Akut Lösemi Çalışma Grubu, Hasta Kayıt Çalışması: **Serhat Çelik (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Yoğun İndüksiyona Uygun Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Hipometile Edici İlaç-Venetoklaks ile İndüksiyon Tedavisinin Sonuçları: **Uğur Çalış (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Akut Promyelositik Lösemi Hastalarında FLT3 Mutasyon Durumunun Klinik Önemi: Tek Merkez Deneyimi: **Yazgülü Cansu Özkan (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)** - Sitopenisi Olan Hastalarda Yeni Nesil Dizileme ile Klonal Hematopoez Tayini ve Prognostik Önemi: **Elçin Erdoğan Yücel (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)** - Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında 5-Azasitidin Venetoklaks ile Desitabin Venetoklaks Kombinasyonlarının Karşılaştırılması: **Fahriye Tahirli (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Myelodisplastik Sendrom Tanılı Hastalarda İmmünolojik Belirteçlerin Rolü ve Timus ve Aktivasyonla Düzenlenen Kemokin (TARC/CCL17) Düzeylerinin Araştırılması: **Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** - Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazi Tanılı Hastaların Demografik Verilerinin ve Tedaviye Yanıtlarının Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Retrospektif Çalışma: **Gülkan Özkan (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)**

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU 31 EKİM 2025, 17:30-18:30	
SAAT	**PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI** **EKRAN 1**
17:30-18:30	**Oturum Başkanı: Ayşe Uysal (Fırat Üniversitesi, Elazığ)** - Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multipl Miyelom Tanılı Hastalarda Sarkopeni Sıklığı: **Özge Sönmez (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Multipl Myelom Hastalarında R2-ISS Skorunun Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi: **Şükran Erdem Nurcan (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Multiple Miyelom'da İmmünelektroforez ve Akış Sitometrik Minimal Kalıntı Hastalık Sonuçlarının Korelasyonu: **Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** - Multipl Miyelom Tanılı Hastalarda Ekstramedüller Hastalık Tutulumunun Prognoz ve Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi: **Şeyma Yıldız (Gazi Üniversitesi, Ankara)** - Multipl Myelom Tanılı Hastalarda CRAB ve SLİM Kriterlerinin Prognoza Olan Etkilerinin R-ISS ve ISS ile Karşılaştırılması: **Şükran Erdem Nurcan (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - İkincil Malignite Olarak Akut Myeloid Lösemi/Myelodisplastik Sendrom Gelişmiş Multipl Myelom Hastalarında Tanı ve Sonrası Kemik İliği Örneklerinde Klonal Hematopoez Genlerinin Araştırılması: **Deniz Özmen (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Herpes Zoster Enfeksiyonu Geçirmiş Plazma Hücre Hastalığı Olgularının Retrospektif Değerlendirmesi: **Ali Yılmazer (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)**
SAAT	**LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR** **EKRAN 2**
17:30-18:30	**Oturum Başkanı: Ramazan Esen (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van)** - Tedavi Görmüş Multipl Miyelomda Selinexor'un Deksametazon ile, Bortezomibli veya Bortezomibsiz Kombinasyonunun Tek Merkez Deneyimi: **Ali Yılmazer (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)** - HIV Pozitif Lenfoma Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri, Tedavi Yanıtları ve Sağkalımları: Çok Merkezli Geriye Dönük Bir Çalışma: **Başak Ecem Bircan(İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)** - Relaps/Refrakter Periferik T-Hücreli Lenfomada Belinostat Tedavisi: Gerçek Yaşam Deneyimi: **Alperen Sezer (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** - Waldenström Makroglobulinemisi Epidemiyolojik ve Prognostik Verileri ile Klinik Sonuçları :Çok Merkezli Türkiye Çalışması: **Kübra Yel Uygun (Konya Şehir Hastanesi, Konya)** - Hodgkin Lenfomada Kemik İliği Tutulumunun Pozitron Emisyon Tomografi ve Biyopsi ile Değerlendirilmesi Tek Merkezli, Retrospektif Çalışma: **Yusufcan Aygül (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)** - Splenektomi Yapılan Bireylerde Lenfosit Alt Gruplarının Değerlendirilmesi: **Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)**

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU 31 EKİM 2025, 17:30-18:30	
SAAT	**MİYELOİD HASTALIKLAR** **EKRAN 3**
17:30-18:30	**Oturum Başkanı: Fehmi Hindilerden (Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Hekim Gözüyle Kronik Faz Kronik Miyeloid Lösemi'de (KF-KML) Öncelikler ve Beklentiler: Web-Tabanlı Bir Anket Çalışması: **Nergiz Erkut (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** - JAK2 Mutasyon Durumuna Göre Azerbaycan'daki Primer Miyelofibroz Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi: **Elmir Guluyev (Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hastanesi, Azerbaycan)** - Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Sitogenetik ve Moleküler Belirteçlerin İntensif ve Non-İntensif Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı ile Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi: **Emine Merve Savaş (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)** - Primer Hipereozinofili Olgularının Retrospektif Analizi: Yeni Nesil Dizileme ile Elde Edilen Ön Bulgular: **Ali Yılmazer (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)** - Türkiye'de Akut Promiyelositik Löseminin Mevsimsel Dağılımının İncelenmesi: Çok Merkezli Çalışma: **Ali Turunç (Çukurova Üniversitesi, Adana)** - Nüks/Dirençli Akut Myeloid Lösemi Tedavisinde FLAG-İDA ile Kombine Venetoklaks Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi: **Gülcan Kökcü (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazi: Konvansiyonel Tedavi Seçenekleri ile Tek Merkez Sonuçları: **Denis Çetin (Ege Üniversitesi, İzmir)**
SAAT	**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU** **EKRAN 4**
17:30-18:30	**Oturum Başkanları: Oral Nevruz (Liv Hospital, Ankara), Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Donör Yaşının Gücü: Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Sağkalım Üzerine Tek Merkezli Analiz: **Taner Tan (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Çocuklarda Graft Versus Host Hastalığı Tedavisinde Ekstrakorporeal Fotoferez Deneyimi: **Zuhal Önder Siviş (İzmir Şehir Hastanesi, İzmir)** - Kemik İliği Nakilli Hastalarda Beck Umutsuzluk Ölçeği ve Eysenck Kısaltılmış Kişilik Envanteri (EPQR-S) Analizinin Sağkalıma Etkisi: **Selahattin Keser (Mersin Üniversitesi, Mersin)** - Daratumumab Sonrası Zorlu Kök Hücre Mobilizasyonu ve Artmış Pleriksafor İhtiyacı: Multipl Miyelomda Çok Merkezli Deneyim: **Taner Tan (Koç Üniversitesi, İstanbul)** - Kemik İliği Donörlerinde Hematolojik Parametreler ve Anemi Tiplerinin $CD34^+$ Kök Hücre Toplama Sonuçlarıyla İlişkisi: **Hatice Gizem Günhan (Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - İleri Yaş Yaş Hastalarda Otolog Kök Hücre Nakli: Prognozu Etkileyen Faktörler, Tek Merkez Retrospektif Analiz: **Duygu Nurdan Avcı (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana)** - Allogeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Gelişen Nörolojik Koplikasyonlar: **Selda Kahraman (Medicana International İzmir Hastanesi, İzmir)**
SAAT	**SELİM HEMATOLOJİ** **EKRAN 5**
17:30-18:30	**Oturum Başkanları: Suar Çakı Kılıç (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul), Can Balkan (Ege Üniversitesi, İzmir)** - Trakya Bölgesinde Primer İmmün Trombositopeni Sıklığı ve İzlem Göstergeleri: **Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)** - Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri: İki Merkezli Olgu Serisi ve Pegcetacoplan Deneyimi: **Aslı Kum (Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray)** - Spinal Manyetik Rezonans Görültülemede Anormal Kemik İliği Yoğunluğunun Hematolojik Hastalıklarla İlişkisi: **Merve Aydoğan (Ankara Üniversitesi, Ankara)** - İntravenöz Demir Tedavisi Gerçek Yaşamda Ne Kadar Güvenli? Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verisi: **Berrin Balık (SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır)** - Konjenital Anemide Yeni Nesil Dizilemenin Önemi: **Duran Canatan (Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya)** - Miyeloid Neoplazilerde Otoimmünite Durumunun Belirlenmesi Ve Hastalık Prognozu İle İlişkisinin Araştırılması: **Şule Mine Bakanay Öztürk (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara)**

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU 31 EKİM 2025, 17:30-18:30	
SAAT	**İLGİNÇ OLGULAR** **EKRAN 6**
17:30-18:30	**Oturum Başkanı: Sude Hatun Aktimur (Samsun Üniversitesi, Samsun)** - Duodenum Foliküler Lenfomada Bekle-Gör Yaklaşımı: **Tuğba Sevil Yüksel (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)** - Chuvash Eritrositozunda Çocukluk Çağı Klinik Bulguları: 20 Yıllık İzlem Deneyimi: **Şebnem Apaydın (SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Faktör VII Eksikliği Olan Hastada Akut Koroner Sendrom Yönetimi: **Elif Yücesu (Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray)** - Kronik İmmun Trombositopeni İle Takip Edilen Çocuk Hastada Nadir Bir Neden: STAT 1 GOF Mutasyonu: **Suar Çakı Kılıç (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)** - Nadir Bir Olgu Sunumu: HIV Negatif Bir Hastada Castleman Hastalığı, Kaposi Sarkomu ve POEMS Sendromu: **Gökhan Burul (Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul)** - Aplastik Anemi ve Dismorfik Bulgularla Seyreden Pediatrik Olguda Tüm Ekzom Dizileme Tekrar Analizi ile Aday Varyantların Belirlenmesi: **Karen Telciyan (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul)** - Hematolojide Nadir Bir Olgu: Prolidaz Eksikliği: **Seda Yılmaz (Konya Şehir Hastanesi, Konya)**

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 94
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 95
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 97
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 99
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 100
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 101
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 102

SÖZEL BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 106
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 107
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 108
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 109
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 110
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 111
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 111
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 112
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 113
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 114
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 116
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 116
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 118
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 118
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 120
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 121
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 122
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 123
Pediatrik Akut Lösemiler 125
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 126
Erişkin Akut Lösemiler 127
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 129
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 130
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 132
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 133
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 133
Pediatrik Akut Lösemiler 134
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 135
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 138
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 139
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 141
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 142
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 143
Erişkin Akut Lösemiler 144
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 144
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 145
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 147

SÖZEL BİLDİRİLER

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 149
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 150
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 152
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 154
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 154
Erişkin Akut Lösemiler 156
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 158
Erişkin Akut Lösemiler 160
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 162
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 162
Erişkin Akut Lösemiler 163
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 165
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 165
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 166
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 167
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 169
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 171
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 172
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 174
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 175
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 176
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 177
Erişkin Akut Lösemiler 179
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 181
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 183
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 184
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 187
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 187
Pediatrik Akut Lösemiler 188
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 188
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 189
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 190
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 191
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 192
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 193
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 194
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 194
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 197
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 198
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 199
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 199
Erişkin Akut Lösemiler 201
Erişkin Akut Lösemiler 202

TARTIŞMALI POSTERLER

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 204
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 204
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 212
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 215
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri /
İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 216
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 217
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 218
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 219
Erişkin Akut Lösemiler 220
Erişkin Akut Lösemiler 222
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 222
Erişkin Akut Lösemiler 223
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 224
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 225
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 226
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 227
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 228
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 229
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 231
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 232
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 232
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 233
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 234
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 234
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 235
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 236
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 236
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 237
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 237
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 239
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 240

POSTER BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 243
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 243
Pediatrik Akut Lösemiler 244
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 245
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 246
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 247
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 248
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 249
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 251
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 252
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 253
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 253
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 254
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 254
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 255
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 255
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 257
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 257
Pediatrik Akut Lösemiler 258
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 258
Erişkin Akut Lösemiler 259
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 260
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 260
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji /
İmmunofenotipleme 261

POSTER BİLDİRİLER

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 262
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 262
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 263
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 263
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 264
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 264
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 265
Erişkin Akut Lösemiler 265
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 266
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 266
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 267
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 268
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji /
İmmunofenotipleme 269
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 270
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 270
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 271
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 272
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 272
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 273
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 274
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 274
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 275
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 275
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 276
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 276
Pediatrik Akut Lösemiler 277
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 278
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 278
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 279
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 280
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 280
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 281
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 282
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 283
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 283
Erişkin Akut Lösemiler 285
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 285
Pediatrik Akut Lösemiler 287
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 287
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 289
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji /
İmmunofenotipleme 289
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 290
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 291
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 291
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 292
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 292
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 293
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 293
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 294
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 295
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 297
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 297
Pediatrik Akut Lösemiler 299
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 299
Erişkin Akut Lösemiler 300
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 301
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 302
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 302

POSTER BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 303
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 303
Erişkin Akut Lösemiler 303
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 304
Erişkin Akut Lösemiler 305
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 306
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 306
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 308
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 309
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 310
Pediatrik Akut Lösemiler 311
Erişkin Akut Lösemiler 313
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 314
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 315
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 316
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 317
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 317
Pediatrik Akut Lösemiler 318
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 318
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 319
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 320
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 321
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 321
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 322
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 323
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 323
Erişkin Akut Lösemiler 324
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 325
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 326
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 327
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 327
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 329
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 329
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 330
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 330
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 331
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 332
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 333
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 333
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 335
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 335
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 336
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 337
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 337
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 338

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ LİSTESİ

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 **Referans Numarası: 44**

NÜKS ETMİŞ VEYA DİRENÇLİ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMANIN TEDAVİSİNDE KARŞILANMAMIŞ İHTİYAÇLAR: BİSPESİFİK VE CAR-T ERİŞİMİ OLMAYAN ÇOK MERKEZLİ 1369 HASTA KOHORTUNDA İKİNCİ SIRA TEDAVİLERİNİN İNCELENMESİ

Umut Yılmaz[1], Mehmet Sinan Dal[2], Turgay Ulaş[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Meral Uluköylü Mengüç[5], Esra Terzi Demirsoy[6], Simge Erdem[7], Ebru Pekgüç[8], Taner Tan[9], Uğur Hatipoğlu[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Merve Apaydın Kayer[2], Ahmet Bahadır Ak[9], Serdar Örnek[8], Ali Durdu[2], Abdulkadir Şahin[2], Emre Osmanbaşoğlu[9], Nazik Okumuş[2], Tuğba Zorlu[2], Mert Seyhan[2], Mustafa Murat Özbalak[7], Tuğrul Elverdi[1], Asu Fergün Yılmaz[11], Derya Demir[11], Deniz Gören[10], Sinem Civriz Bozdağ[9], Tayfur Toptaş[11], Işık Atagündüz[11], Mustafa Nuri Yenerel[7], Meltem Akay[9], Öner Doğan[13], Muhlis Cem Ar[1], Özgür Mehtap[6], Güray Saydam[4], Fevzi Altuntaş[2, 14], Burhan Ferhanoğlu[9]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[3]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü
[5]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]İstanbul Üniversitesi - İstanbul Tıp Fakültesi
[8]Vkv Amerikan Hastanesi
[9]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü
[10]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi
[11]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı
[13]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı
[14]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-02 **Referans Numarası: 43**

ONKOLOTİK MYXOMAVİRÜSÜN MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE MONOTERAPİ VE KOMBİNASYON REJİMLERİYLE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Alpay Yeşilaltay [1], Dilek Muz[2], Berna Erdal[3], Türker Bilgen[7], Bahadır Batar[4], Burhan Turgut[6], Birol Topçu[5], Bahar Yılmaz[8], Burcu Avcı[6]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd /immunoloji Bd
[2]Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fak.viroloji Bd
[3]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Abd
[4]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Abd
[5]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Abd
[6]Namık Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Abd/ Hematoloji Bd
[7]Namıkkemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Ve Dietetik
[8]Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Blimleri Fakültesi Tümör İmmunolojisi

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

BS-03 **Referans Numarası: 72**

NONSENDROMİK KONJENİTAL SİDEROBLASTİK ANEMİNİN YENİ MOLEKÜLER ALT GRUBU: DEMİR-SÜLFÜR KÜME BİRLEŞTİRME ENZİMİNDE MİTOKONDRİYAL MATÜRASYON KUSURUNA YOL AÇAN DEĞİŞİMLERİN TANIMLANMASI

Mert Kaya[1], Nasrinsadat Nabavizadeh[2], Esra Börklü[3], Emre Osmanbaşoğlu[4], İbrahim Öner Doğan[5], Nathalie Escande-beillard[2], Hülya Kayserili[6], Bruno Reversade[7], Umut Altunoğlu[6]

[1]Koç University, Graduate School Of Health Sciences, İstanbul, Turkey
[2]Koç University, School Of Medicine, Laboratory Of Functional Genomics, İstanbul, Turkey
[3]Koç University Hospital, Department Of Medical Genetics, Diagnostic Center For Genetic Diseases, İstanbul, Turkey
[4]Koç University, School Of Medicine, Department Of Hematology, İstanbul, Turkey
[5]Koç University, School Of Medicine, Department Of Pathology, İstanbul, Turkey
[6]Koç University, School Of Medicine, Department Of Medical Genetics, İstanbul, Turkey
[7]Kaust, Bese, Laboratory Of Human Genetics And Therapeutics, Thuwal, Saudi Arabia

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

BS-04 **Referans Numarası: 182**

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLARDA SPLANKNİK VEN TROMBOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: THD KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ VE KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLAR VE HEMOSTAZ - TROMBOZ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ ÇOK MERKEZ ÇALIŞMASI

Ufuk Demirci[1], Mehmet Baysal[2], Elif Aksoy[3], Metban Mastanzade[4], Denis Sabriye Bozer[5], Duygu Gül[6], Emine Gültürk[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[7], Kübra Oral[8], Ayfer Gedük[9], Reyhan Diz-küçükkaya[10], Burak Cambaz[11], Deniz Özmen[11], İbrahim Beyhan[12], Ayşe Kaya[13], Ahmet Yiğitbaşı[14], Mehmet Yılmaz[15], Rafiye Çiftçiler[16], İlknur Kara[2], Ali Turunç[17], Sevil Sadri[18], Süreyya Yiğit Kaya[19], Samet Yaman[20], Hilal Eroğlu Küçükdiler[21], Fatoş Dilan Köseoğlu[22], Serkan Güven[23], Ali Doğan[24], Mehmet Can Uğur[25], Serhat Çelik[26], Aysun Şentürk Yıkılmaz[27], Tarık Onur Tiryaki[28], Taha Ulutan Kars[29], Melda Cömert[6], Zekeriya Aksöz[8], Abdulkerim Yıldız[20], İpek Yönal Hindilerden[4], Fehmi Hindilerden[3], Güray Saydam[5], Vildan Özkocaman[7], Ayşe Uysal[8], Olga Meltem Akay[12], Emel Gürkan[17], Leylagül Kaynar[19], Seval Akpınar[2], Fahir Özkalemkaş[7], Elif Gülsüm Ümit[14], Ahmet Emre Eşkazan[11]

[1]Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
[2]Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
[3]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Araştırma Ve Uygulama Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiy
[5]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[8]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[9]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[10]Medical Corner, İstanbul, Türkiye
[11]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[12]Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[13]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye
[14]Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[15]Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[16]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[17]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[18]Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[19]Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[20]Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye
[21]Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
[22]Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[23]Çanakkale Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
[24]Yüzüncü Yıl Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye
[25]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[e26]kırıkkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Tü
[e27]denizli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Tü
[e28]sağlık Bakanlığı Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Tü
[e29]konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Tü

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

BS-05 **Referans Numarası: 188**

BCMA CAR T HÜCRE TEDAVİ DİRENCİNDE Γ-SEKRETAZ İNHİBİSYONU VE TROGOSİTOZUN ROLÜ

Pınar Ataca Atilla[1, 2], Sylvain Simon[3], Erden Atilla[2, 6], Grace Bugos[3], Açelya Yılmazer Aktuna[1], Pervin Topçuoğlu [4], Klara Dalva[1, 4], Günhan Gürman[5], Stanley Riddell[3], Damian Green[2]

[1]Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[2]University Of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Division Of Transplantation And Cellular Therapy
[3]Fred Hutchinson Cancer Center, Translational Science And Therapeutics Division
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Losante Hastanesi
[6]University Of Granada, Program Of Biomedicine

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

BS-06 **Referans Numarası: 277**

TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİDE MORBİDİTE GELİŞİMİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ, ULUSAL HEMOGLOBİNOPATİ VERİ TABANI (2015-2025)

Yeşim Aydınok[1],Zeynep Karakaş[2],Burçak Tatlı Güneş[3],Ayşe Gonca Kaçar[4],Dilber Talia İleri[5],Hamiyet Hekimci Özdemir[6],Ayşe Ayça Yozgat[7],Aysun Yıkılmaz[8],Mehtap Ertekin[9],Fatma Aykaş[10],Yeter Düzenli[11],Elif Kazancı[12],Şule Ünal Cangül[13],Ayşe Şimşek[14],Selma Ünal[15],Alper Özcan[16],Nilgün Sayınalp[17],Nur Akad Soyer[18],Hüseyin Tokgöz[19],Emel Gürkan[20],Sinan Akbayram[21],Seda Aras[22],Sultan Aydın[23],Can Acıpayam[24],Özcan Bör[25],Süheyla Ocak[26],Nazan Sarper[27],Ahmet Koç[28],Hale Ören[29],Yeşim Yiğit[30],Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[31],Mehmet Fatih Orhan[32],Bahar Sevgili[33],Şİfa Şahin[34],Nihal Boz[35],Hülya Uzel[36],Defne Ay İnan[37],Canan Albayrak[38],Özlem Gür Kırkaş[39],Mediha Akcan[40],Tuğba Nur Tahtakesen Güçer[41],Nurettin Okur[42],Fatih Azık[43],Ünal Ataş[44],Güçhan Alanoğlu[45],Kamuran Karaman[46],Başak Ünver Koluman[47],İdris İnce[48],Serkan Güven[49],Emine Türkkan[50],Ali Fettah[51],Vahap Okan[52],Aylin Canbolat[53],Arzu Akyay[54],Hüseyin Gülen[55],Yılmaz Ay[56],İpek Yıldız[57],Seda Yılmaz[58],Bilal Aygün[59],Fatoş Dilan Köseoğlu[60],Meryem Albayrak[61],Naci Tiftik[62],Alphan Küpesiz[63]

[1]*Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[2]*İstanbul Üniversitesi Çapa Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[3]*SBÜ Tepecik EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[4]*4Başakşehir Çam ve Sakura EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[5]*Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[6]*Dr. Behçet Uz Çocuk EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[7]*Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji BD*
[8]*Denizli Devlet Hastanesi Hematoloji*
[9]*Şanlıurfa EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[10]*SBÜ Antalya EAH Hematoloji*
[11]*Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[12]*Bursa Yüksek İhtisas EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[13]*Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[14]*Konya Şehir EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[15]*Mersin Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[16]*Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[17]*Hacettepe Üniversitesi Hematoloji BD*
[18]*Ege Üniversitesi Hematoloji BD*
[19]*Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[20]*Çukurova Üniversitesi Hematoloji BD*
[21]*Gaziantep Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[22]*Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[23]*Antalya EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[24]*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[25]*Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[26]*Cerrahpaşa Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[27]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[28]*Marmara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[29]*Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[30]*Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[31]*Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji*
[32]*Sakarya Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[33]*İskenderun Devlet Hastanesi Hematoloji*
[34]*Batman EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[35]*Gaziantep Cengiz Gökçek KHD ve Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[36]*Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[37]*Adana Şehir EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[38]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[39]*Bursa Dörtçelik Devlet Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[40]*Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[41]*Mardin EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[42]*Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[43]*Sıtkı Koçman Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[44]*Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Hematoloji BD*
[45]*Süleyman Demirel Üniversitesi Hematoloji BD*
[46]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[47]*Pamukkale Üniversitesi Hematoloji BD*
[48]*Gaziantep Dr. Ersin Arslan EAH Hematoloji*
[49]*Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji*
[50]*Okmeydanı EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[51]*Ankara Dr. Sami Ulus KHD ve Çocuk EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji*
[52]*Gaziantep Üniversitesi Hematoloji BD*
[53]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[54]*İnönü Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[55]*Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[56]*Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[57]*Kartal EAH Hematoloji*
[58]*Konya Şehir EAH Hematoloji*
[59]*Adana Şehir EAH Hematoloji*
[60]*Aksaray Üniversitesi EAH Hematoloji*
[61]*Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*
[62]*Mersin Üniversitesi Hematoloji BD*
[63]*Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD*

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

BS-08 **Referans Numarası: 51**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ MİNİMAL KALINTI HASTALIK İNCELEMESİNİN ÜLKEMİZ 2 MERKEZ AKIM SİTOMETRİ SONUÇLARININ BİRBİRİYLE VE YURTDIŞI REFERANS LABORATUVAR MOLEKÜLER YÖNTEM SONUÇLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Nübar Mustafayeva[1], Klara Dalva[2], Beyza Doğanay[3], Elif İnce[1], Talia İleri[1], Rolf Kohler[4], Meltem Kilercik[5], İlknur Kozanoğlu[6], Mehmet Ertem[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*
[3]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı*
[4]*Heidelberg University, Institude Of Human Genetics*
[5]*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*
[6]*Acıbadem Üniversitesi Labmed Klinik Laboratuvarları*

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

BS-07 **Referans Numarası: 293**

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARA KALITSAL YATKINLIK, GENOMİK VARYASYONLAR VE KLİNİK ÖNEMİ

Yücel Erbilgin[1], Khusan Khodzhaev[1, 2], Tuğçe Sudutan[1, 2], Deniz Tuğcu[4], Hikmet Gülşah Tanyıldız[4], Muhlis Cem Ar[5], Tuğrul Elverdi[5], Rejin Kebudi[3], Ayça Kıykım[6], Süheyla Ocak[6], Sümeyye Kocaağa[1, 2], Sinem Fırtına[7], Hülya Yılmaz Tekinhatun[10, 6], Sevgi Beşışık[8], Zeynep Karakaş[4], Serap Karaman[4], Burhan Ferhanoğlu[9], Müge Sayitoğlu[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ad.*
[2]*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*
[3]*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü*
[4]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad.*
[5]*İstanbul-cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad.*
[6]*İstanbul-cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad.*
[7]*İstanbul-cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Ad.*
[8]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad.*
[9]*Koç Üniversitesi, Koç Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad.*
[10]*Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü*

SÖZEL BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-01 **Referans Numarası: 3**

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE YENİ NESİL DİZİLEME İLE SAPTANAN MUTASYONLARIN TROMBOTİK RİSK VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Ahmet Yigitbasi[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Güray Aygün[1], Ahmet Balcı[1], Fulya Öz Puyan[2], Nuray Can[2], Ahmet Muzaffer Demir [1]

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

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-02 **Referans Numarası: 21**

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERİTROSİT KONSANTRESİ TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI: GÜNCEL STRATEJİLER IŞIĞINDA RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Nogay Öğünçlü[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[2], Nuray Duman[3], Can Akyıldız[3], Sultan Okur Acar[2], Şebnem Yılmaz[2], Funda Erdoğan[3], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bd
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bd

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-03 **Referans Numarası: 26**

AZERBAYCAN'DAKİ HEMOFİLİ A HASTALARINDA HETEROJEN GRUPLARINDA (İNHİBİTÖRLÜ/İNHİBİTÖRSÜZ HASTALARDA) EMİCİZUMAB PROFİLAKSİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Mina Adıgoz[a], Md[1], Firangiz Na[i], Md[1], Shabnam Val[a], Md[1], Asya İsmayıl[e], Md[1], Elmira Gad[a], [d], Phd[2], Alamdar Ja[v], Md[1]

[1]Prof . M. Mirgasimov Adına Klinik Şehir Hastanesi , Bakü, Azerbeycan
[2]A. Aliyev Adına Azerbaycan Devlet Hekimleri Geliştirme Enstitüsü, Baku , Azerbeycan

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

SS-04 **Referans Numarası: 31**

GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖRÜN HÜCRE MOBİLİZASYONUNDAKİ ROLÜNÜ, LİPOLİTİK ETKİSİNİ AYDINLATMAK İÇİN KEMİK İLİĞİNDE METABOLOM VE ADAY BİR ENZİM OLARAK FOSFOLİPAZ C BETA 2 DEĞERLENDİRMESİ

Nihan Avcu Oral[1], Bihter Muratoğlu[2], Esin Alpdündar Bulut[2], Cemil Can Eylem[3], Tuba Reçber[3], Emirhan Nemutlu [3], Fahriye Duygu Uçkan Çetinkaya[4], Tekin Aksu[4]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Araştırma Ve Uygulama Merkezi
[3]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-05 **Referans Numarası: 46**

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ÖĞRENCİLERİNİN KÖK HÜCRE VERİCİLİĞİ KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLMESİ

Nazan Sarper[1], Sada İbrahimova[1]

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

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-07 **Referans Numarası: 63**

SECURE ÇALIŞMASI IŞIĞINDA RASTLANTISAL MGUS TANISINA GİDEN KLİNİK YOLLAR

Berrin Balık[1, 3], Elizabeth Knight[2], Sulgi Byun[3], Richard Brouwer[3], Guy Pratt[7], Ross Sadler[2], Aimee Maloney[2], Vicki Gamble[3], Roderick Oakes[4], Grace Killingsworth[4], Patricia Nicholls[4], Supratik Basu[5], Jacqueline Stones[5], Earnest Heartin[6], Victoria Garvey[6], Sarah Essex[8], Saranne Hufton[8], Simon Stern[9], Tiina Elonen[9], Karthik Ramasamy[2, 3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Oxford Üniversitesi Hastanesi, Churchill Hastanesi, Hematoloji Bölümü,oxford, Birleşik Krallık
[3]Oxford Translasyonel Myelom Merkezi (otmc) ,ndorms, Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık
[4]North Cumbria Integrated Care Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[5]Royal Wolverhampton Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[6]Glan Clwyd Hastanesi,betsi Cadwaladr Üniversitesi,hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[7]Birmingham Üniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[8]South Tees Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[9]Epsom & St Helier University Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-08 **Referans Numarası: 68**

HEMOFİLİK ARTROPATİDE RİFAMPİSİN İLE KİMYASAL SİNOVEKTOMİ: EGE HEMOFİLİ EKLEM KONSEYİ DENEYİMİ

Mehmet Can Uğur[1], Semih Aydoğdu[2], Elcil Kaya Biçer[2], Nihal Karadaş[3], Kaan Kavaklı[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-09 **Referans Numarası: 69**

DONDURULMAMIŞ HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE NAKİL SONUÇLARININ KONVANSİYONEL OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI; TEK MERKEZ DENEYİMİ SONUÇLARI

Ramazan Öcal[1], Ece Vural[1, 2], Hamit Aytekin[1], İlknur Aksoyoğlu[1], Oral Nevruz[1], Osman İlhan[4], Meral Beksac[1, 3]

[1]Liv Hospital Ankara
[2]Yüksek İhtisas Üniversitesi
[3]İstinye Üniversitesi
[4]Lokman Hekim Hastanesi

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-10 **Referans Numarası: 77**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA CD36 EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ: FEBRİL NÖTROPENİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Ahmet Yiğitbaşı[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Bahar Kandemir [1], Hakkı Onur Kırkızlar [1], Tuğcan Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir [1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-11 **Referans Numarası: 86**

OTOİMMUN KOMPLİKASYON GÖZLENEN KRONİK LENFOİD LÖSEMİ HASTALARININ KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

Atakan Turgutkaya[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Kübra Ecem Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-12 **Referans Numarası: 87**

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE SERUM VEGF-A, TNF-A, KALLİSTATİN VE OKSİDAN/ ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Lütfiye Seçil Deniz Balyen[1], Mahmut Karapehlivan[2], Gül İlhan[3]

[1]Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Şanlıurfa
[2]Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars
[3]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Antalya

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-13 **Referans Numarası: 92**

PRİMER MEDİASTİNAL B HÜCRELİ LENFOMADA GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI VE PROGNOZ ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER: 166 HASTAYI İÇEREN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Selin Küçükyurt Kaya[1], Oğuzhan Koca[2], Esra Terzi Demirsoy[3], Serkan Akın[4], Ali Doğan[5], Deniz Gören[6], Ahmet Yiğitbaşı[7], Osman Şahin[8], Yıldız İpek[9], Rafiye Çiftçiler[10], Fahri Şahin[11], Meral Uluköylü Mengüç[12], Işıl Erdoğan Özünal[13], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[14], Yasemin Özgür[15], Figen Atalay[16], Hacer Berna Afacan Öztürk[17], Merve Yüksel[18], Nesibe Taşer Kanat[19], Ayşe Uysal[20], Utku İltar[21], Abdulkerim Yıldız[22], Fatma Keklik Karadağ[23], Mehmet Baysal[24], Mehmet Can Uğur[25], Serkan Güven[26], İbrahim Ethem Pınar[27], Özgür Mehtap[3], İbrahim Barışta[4], Ahmet Muzaffer Demir[7], Mahmut Yeral[8], Cem Selim[10], Güray Saydam[11], Işık Kaygusuz Atagündüz[12], Pınar Tığlıoğlu[13], İmdat Dilek[14], Mesut Ayer[15], Ahmet Kürşad Güneş[17], Meltem Kurt Yüksel[18], Ali Ünal[19], Ozan Salim[21], Nur Soyer[11], Elif Birtaş Ateşoğlu[16], Ahmet Emre Eşkazan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[5]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van
[6]İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne
[8]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[9]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[10]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[12]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[13]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[14]Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[15]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[16]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[17]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[18]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[19]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[20]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ
[21]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya
[22]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum
[23]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
[24]Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa
[25]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
[e26]çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Çana
[a27]ısparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Is

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-14 **Referans Numarası: 101**

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDE TRİPLE A RİSK SKORU

Özge Sönmez[1], Esiyla Oyur[2], İpek Yönel Hindilerden[3], Fehmi Hindilerden[4], Mehmet Sönmez[5], Abdülkadir Karışmaz [6], Zeynep Atlı[7], Teoman Soysal[8], Ahmet Emre Eşkazan[8]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Karadeniz Teknik Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[6]İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Veri Bilimi Ve Analitiği Bölümü
[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-15 **Referans Numarası: 107**

LENFADENOPATİ VARLIĞI YA DA YOKLUĞU: KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİNİN İKİ YÜZÜ

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-16 **Referans Numarası: 108**

KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE DÜŞÜK JAK2V617F VARYANT ALLEL FREKANSININ (≤ %1) KLİNİK ANLAMI VE UZUNLAMASINA MOLEKÜLER İZLEMİN TANISAL DEĞERİ

Eren Arslan Davulcu[1], Elif Aksoy[1], Fehmi Hindilerden[1], İpek Yönal Hindilerden[2], Emine Gültürk[1], Metban Mastanzade[2], Öykü Arslan[1], Aynur Dağlar Aday[3], Mustafa Nuri Yenerel[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[2]

[1]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-17 **Referans Numarası: 114**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE OPTİK GENOM HARİTALAMANIN FISH ANALİZİNE TAMAMLAYICI ROLÜ: TEK MERKEZ PİLOT ÇALIŞMA

Simge Erdem[1], Ayşe Gül Bayrak Tokaç[2], Aynur Aday[2], Dilan Karaca[3], Mehmet Burak Mutlu[4], Kıvanç Çefle[2], Mustafa Nuri Yenerel[1], Şükrü Öztürk[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[4]Detagen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Kayseri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-18 **Referans Numarası: 126**

POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ : TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ LENFOMA USTALIK SINIFI ÇALIŞMASI

Meral Uluköylü Mengüç[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Deniz Gören[3], Emel İşleyen[4], Aysun Şentürk Yıkılmaz[5], Işık Atagündüz[1], Güray Saydam[2], Gülsüm Özet[4], Özgür Mehtap[6], Elif Birtaş Ateşoğlu[7]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Hematoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bd
[3]Memorial Şişli Hastanesi , Hematoloji Kliniği
[4]S.b.bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[5]Denizli Devlet Hastanesi
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bd
[7]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bd

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-19 **Referans Numarası: 128**

SİTOPENİSİ OLAN HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME İLE KLONAL HEMATOPOEZ TAYİNİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Elçin Erdoğan Yücel[1], Zehra Narlı Özdemir[1], Özge Özer Kaya[2], Hale Bülbül Dilmen[1], Cengiz Ceylan[1], Oktay Bilgir[1], Merve Kakçı[3], Bahriye Çelik[1], Mustafa Kemal Yeniay[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Aybüke Olgun[1], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bd
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-20 **Referans Numarası: 132**

MUKORMİKOZ ENFEKSİYONU VE YÖNETİMİ -TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nihal Karadas[1], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Deniz Ergül[1], Gözde Songut[1], Gülhadiye Avcu[2], Zümrüt Şahbudak Bal[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Hematoloji-onkoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları Bd

SÖZEL BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-21 **Referans Numarası: 134**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE DERİN MOLEKÜLER YANIT SONRASI TEDAVİSİZ İZLEM; TEK MERKEZE AİT KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Esra Hanedar[1], Güldane Cengiz Seval[1], Uğur Şahin[1], Mehmet Hakan Akbulut[2], Pervin Topçuoğlu[1], Meral Beksaç[1,3], Selami Koçak Toprak[1], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Sbü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[3]İstinye Üniversitesi Ankara Liv Hospital

Erişkin Akut Lösemiler

SS-22 **Referans Numarası: 135**

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA FLT3 MUTASYON DURUMUNUN KLİNİK ÖNEMİ : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Yazgülü Cansu Özkan[1], Derya Üstün Eroğlu[1], Mustafa Kemal Yeniay[1], Bahriye Çelik[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Hale Bülbül Dilmen[1], Özge Özer Kaya[2], Cengiz Ceylan[1], Oktay Bilgir[1], Zehra Narlı Özdemir[1]

[1]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dali
[2]İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

SS-23 **Referans Numarası: 141**

ALL'NİN ALT TİPLERİNİN AYIRT EDİCİ TANISINDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR: RNA DİZİLEME İLE DE NOVO VARYANTLARIN ARAŞTIRILMASI

Nuseybe Huriyet[1], Gülşah Çeçener[1], Tuba Ersal[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[3], Vildan Özkocaman[3], Güven Özkaya[2], Fahir Özkalemkaş[3]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Biyoloji A.b.d.
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik A.b.d
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları A.b.d. Hematoloji B.d

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-24 **Referans Numarası: 145**

TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK DEĞERLENDİRMESİNDE ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜNÜN YERİ

Nihal Karadas[1], Seçil Conkar[2], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Yiğit Özel[1], Selen Bayraktaroğlu[3], Gülden Hakverdi[4], Yeşim Aydınok[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Hematoloji-onkoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Nefroloji Bd
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bd
[4]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-25 **Referans Numarası: 147**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARDA PET-BT TOPLAM METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİ ÖLÇÜMLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ:TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Esra Özdemir[1], Ömer Şeker[2], Nazlı Ünsal[3], Hülya Ellidokuz[4], Gamze Çapa Kaya[3], Güner Hayri Özsan[2], Mehmet Ali Özcan[2], İnci Alacacıoğlu[2]

[1]Bahçelievler Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Prevantif Onkoloji Anabilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-27 **Referans Numarası: 160**

OTOLOG GREFTLERİN KRİYOPREZERVASYONU ÖNCESİNDE VE ERİTİLMESİ SONRASINDA ÖLÇÜLEN PLAZMA HÜCRE KONTAMİNASYONUYLA MULTİPL MİYELOMDA NAKİL SONUÇLARININ İLİŞKİSİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Umut Yılmaz[1], Güldane Zulfaliyeva[1], Melikşah Bayar[1], Melike Çavuşoğlu[1], Deniz Özmen[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Tuğrul Elverdi[1]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-28 **Referans Numarası: 161**

MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE TİMUS VE AKTİVASYONLA DÜZENLENEN KEMOKİN (TARC/CCL17) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma Zehra Yaşar[1], Pınar Tığlıoğlu[3], Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tayfur Toptaş[2]

[1]Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Medeniyet Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-29 **Referans Numarası: 164**

KRONİK TROMBOSİTOPENİ VE NON-İMMUN HEMOLİTİK ANEMİ SAPTANAN ÇOCUK VE ERİŞKİN OLGULARDA SİTOSTEROLEMİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Merve Gül Bingöl[1], Esra İşat[2,3], Süheyla Ocak[4], Tuğrul Elverdi[5], Simge Çınar Özel[4], Mehmet Şerif Cansever[3,6], Zeynep Yıldız Yıldırmak[7], Ümran Çetinçelik[8], Emine Türkkan[9], Gözde Uzunyayla[10], Tuba Eren[11], Ertuğrul Kıykım[2], Çiğdem Aktuğlu Zeybek[2,3], Tanyel Zübarioğlu[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Araştırma Laboratuvarı, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[5]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ic Hastaliklari Ad, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[6]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri Myo, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul
[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul
[9]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydani Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Van
[11]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Edirne

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-30 **Referans Numarası: 168**

PEDİATRİK LÖSEMİ/LENFOMA OLGULARINDA GERMLİNE VARYANTLARIN TESPİTİNDE TÜM GENOM DİZİLEME ANALİZİ

Gizem Önder[1,3], Fulya Taylan[3], Özkan Özdemir[2,4], Cengiz Canpolat[5], Turan Bayhan[6], Yunus Murat Akçabelen[6], Neşe Yaralı[6], Namık Kemal Özbek[6], İkbal Ok Bozkaya[6], Dilek Kaçar[6], Berk Ergun[7], Uğur Demirsoy[8], Ann Nordgren[3], Nihat Buğra Ağaoğlu[9], Uğur Özbek[10], Özden Hatırnaz Ng[2,4]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Ve Moleküler Biyoloji Doktora Programı, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi-acurare, İstanbul, Türkiye
[3]Karolinska Institutet, Department Of Molecular Medicine And Surgery, Stockholm, İsveç
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Abd, İstanbul, Türkiye
[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Birimi, İstanbul
[6]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Genıva Information Health Services Company, İstanbul, Türkiye
[8]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Birimi, Kocaeli, Türkiye
[9]Krankenhaus Nordwest, Nöroloji Bölümü, Frankfurt, Almanya
[10]İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi (ibg), İzmir, Türkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-31 **Referans Numarası: 169**

MİTOKONDRİYAL DNA KOPYA SAYISI VE LÖKOSİT TELOMER UZUNLUĞU MULTİPL MİYELOMDA ROL OYNAYABİLİR Mİ?

Haşim Atakan Erol[1], Yasemin Oyacı[2], İstemi Serin[1], Fatıma Ceren Tuncel[3], Mustafa Pehlıvan[1], Sacide Pehlıvan[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-32 **Referans Numarası: 173**

MULTİPL MİYELOMDA SOD1 GEN POLİMORFİZMİNİN HASTALIK DUYARLILIĞI, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Haşim Atakan Erol[1], Edibe Sevde Eker[1], İstemi Serin[1], Mesut Ayer[1], Mustafa Pehlivan[1], Yasemin Oyacı[2,3], Sacide Pehlivan[3], Elif Ertaş[4], Fatma Ceren Tuncel[2,3]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi
[3]İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi
[4]Biyoistatistik Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-33 **Referans Numarası: 181**

İKİ BOMBAY OLGUSU; TÜRK KIZILAY İMMÜNOHEMATOLOJİ LABORATUVARININ SEROLOJİK VE MOLEKÜLER ANALİZ YAKLAŞIMI

Özgür Rüştü Güner[1], Mehmet Bakır Saygan[2], Ümüt Gümüş[2], Emre Mert[2], İlkay Çelik[2]

[1]Türk Kızılay Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü Laboratuvar Yönetimi Müdürlüğü
[2]Türk Kızılay Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü Orta Anadolu Bölge Kan Merkezi Müdürlüğü

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-34 **Referans Numarası: 184**

BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA MOLEKÜLER KAN GRUPLAMA TEKNİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE UYGULANMASI

Dilek Gürlek Gökçebay[1,2], Willy Albert Flegel[1]

[1]Department Of Transfusion Medicine, National Institutes Of Health, Bethesda, Abd
[2]Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-35 **Referans Numarası: 185**

TÜRKİYE TRANSPLANT MERKEZLERİ KİMERİZM YAKLAŞIMI ANKET ÇALIŞMASI

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-36 **Referans Numarası: 189**

YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA ENFEKSİYON SIKLIĞI, ZAMANLAMASI VE ÖNGÖRDÜRÜCÜ FAKTÖRLER: GERÇEK YAŞAM VERİSİNE DAYALI RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Özlem Candan[1], Narmin Naghizada[2], Tekin Tunçel[3], Beyza Melek Palaz[2], Mustafa Alperen Tunç[2], Derya Demirtaş[1], Ahmet Mert Yanık[1], Arda Bayar[1], Seçil Salim[1], Fatma Temiz[1], Ceren Uzunoğlu Güren[1], Fatma Arıkan[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Zekaver Odabaşı[3], Tayfur Toptaş[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-37 **Referans Numarası: 191**

DREAMM-7 VE DREAMM-8 BELANTAMAB MAFODOTİN (BELAMAF) ÇALIŞMALARINDAKİ RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM (RRMM) HASTALARINDA BAŞLANGIÇTAKİ GÖZ HASTALIKLARI VE OKÜLER OLAY RİSKİ

Meral Beksaç[1], Hang Quach[2], Vania Hungria[3], Ludek Pour[4], Kihyun Kim[5], Sergey Voloshin[6], Hanlon Sia[7], Esther Gonzalez Garcia[8], Chang Ki Min[9], Marcelo Pitonbeira De Lacerda[10], Anna Maria Sureda[11], Ivan Spicka[12], Marek Hus[13], Vera Zherebtsova[14], Margaret Polinkovsky[15], Sybil Varghese[15], Joe Lee[16], Elisabet E. Manasanch[15], Pawel Robak[17], Meletios Dimopoulos[18]

[1]Hematoloji Bölümü, Liv Hospital Ankara, İstinye Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Melbourne Üniversitesi, St. Vincent's Hospital, Melbourne, Vıc, Avustralya
[3]Clinica Sao Germano, Sao Paulo, Brezilya
[4]İç Hastalıkları, Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, Brno Üniversite Hastanesi, Brno, Çek Cumhuriyeti
[5]Sungkyunkwan Üniversitesi Ve Samsung Tıp Merkezi, Seul, Güney Kore
[6]Rusya Fmba Hematoloji Ve Transfüzyonoloji Araştırma Enstitüsü , St Petersburg, Rusya Federasyonu
[7]Pindara Özel Hastanesi, Gold Coast, Qld, Avustralya
[8]Cabueñes Hastanesi, Gijon, İspanya
[9]Kore Katolik Üniversitesi St Mary Hastanesi, Seul, Güney Kore
[10]Região De Joinville (unıvılle) Üniversitesi, Joinville, Brezilya Ve São José Belediye Hastanesi (hmsj), Joinville, Brezilya
[11]Ico, Hospital Duran I Reynals, L'hospitalet De Llobregat, Barcelona, İspanya
[12]Charles Üniversitesi Ve Genel Üniversite Hastanesi , Prague, Çek Cumhuriyeti
[13]Lublin Tıp Fakültesi , Lublin, Polonya
[14]City Clinical Hospital N.a. S.p. Botkin, Moskova, Rusya Federasyonu
[15]Gsk, Collegeville, Pa, Abd
[16]Gsk, Londra, İngiltere
[17]Centrum Terapii Wspolczesnej, Łódź, Polonya
[18]Department Of Clinical Therapeutics, School Of Medicine, National And Kapodistrian Atina Üniversitesi, Atina, Yunanistan

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-38 **Referans Numarası: 193**

RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN + POMALİDOMİD + DEKSAMETAZON (BPD) İLE DARATUMUMAB + BORTEZOMİB + DEKSAMETAZON (DVD) KARŞILAŞTIRMASI: HASTA DÜZEYİNDE VERİLERLE YAPILAN DOLAYLI BİR KARŞILAŞTIRMA

Meral Beksaç[1], Alessandro Corso[2], Joshua Richter[3], Nick Ballew[4], Vinay Jadhav[5], Molly Purser[4], Simon Mcnamara[6], Sandhya Sapra[4], Marius Sieverding[4], Zhaohui Wang[7], Benga Kazeem[6]

[1]Hematoloji Bölümü, Liv Hospital Ankara, İstinye Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Hematoloji Bölümü Hospital Legnano, Milano, İtalya
[3]Mount Sinai, New York, Ny, Abd
[4]Gsk, Collegeville, Pa, Abd
[5]Gsk, Bengaluru, Hindistan
[6]Gsk, Stevenage, İngiltere
[7]Gsk, Upper Providence, Pa, Abd

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-39 **Referans Numarası: 203**

POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARDA DOLAŞIMDAKİ DENDRİTİK HÜCRE SAYISI VE İNTERLÖKİN-6, İNTERLÖKİN-8 VE İNTERLÖKİN-10 DÜZEYLERİNİN SEMPTOM YÜKÜ İLE İLİŞKİSİ

İbrahim Talha Şişman[1], İmren Tatlı[2], Meral Mengüç[2], Fatma Arıkan[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tayfur Toptaş[2]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-40 **Referans Numarası: 209**

RELAPS/REFRAKTER AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE LENFOBLASTİK LENFOMADA VENETOKLAKS TEMELLİ TEDAVİLER: TEK MERKEZDEN GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Süreyya Yiğit Kaya[1], Senem Maral[1], Amir Hossein Abedi[2], Hüseyin Saffet Beköz[1], Leylagül Kaynar[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Türkiye.

SÖZEL BİLDİRİLER

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-41 **Referans Numarası: 211**

PEDİATRİK KEMİK İLİĞİ NAKİL HASTALARINDA BESLENME TARAMA ARAÇLARI İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN KORELASYONU VE NAKİL SONRASI DEĞİŞİMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nilay Kayım[1], Seda Aras Gürcan[1], Sema Aylan Gelen[1], Kadriye Söyler[1], Mahide İrem Balcı[1], Enes İlyas Kansız[2], Koray Yalçın[1]

[1]Acıbadem Altunizade Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi
[2]Meg Akademi İstatistik Ve Eğitim Danışmanlığı Ltd. Şti

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-42 **Referans Numarası: 213**

ERİŞKİN AĞIR HEMOFİLİ A VE B HASTALARINDA EKLEM SAĞLIĞININ KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Pelin Öztürk[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Deniz Palamar Kadıoğlu[3], Tuğçe Özekli Mısırlıoğlu[3], Dilan Muştu[4], Birkan Yenitürk[4], Deniz Özmen İbiş[5], Tuğrul Elverdi[5], Ayşe Salihoğlu[5], Ahmet Emre Eşkazan[5], Zafer Başlar[5], Muhlis Cem Ar[5]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi,hematoloji Kliniği
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,hematoloji Bilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-43 **Referans Numarası: 224**

POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR RİSK FAKTÖRLERİ, KLİNİK ÖZELLİKLERİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞ KALIMI DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mustafa Şentürk[1], Ebru Koca[2], Deniz Arıca[2], Sema Karakuş[2]

[1]Gazimağusa Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gazimağusa, Kktc
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-44 **Referans Numarası: 234**

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA İLK SIRA TEDAVİDE BV+AVD VE ABVD REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: THD LENFOMA AKADEMİSİ ÇALIŞMA GRUBU

Fatma Keklik Karadağ[1], Merve Yüksel[2], Umut Yılmaz[3], Meral Uluköylü Mengüç[4], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Batuhan Bulan[3], Taner Tan[5], Süreyya Yiğitkaya[6], Hacer Berna Afacan Öztürk[7], Ezel Elgün[8], Deniz Gören[9], Ulviyya Hasanzade[10], Hale Bülbül Dilmen[11], Utku İltar[12], Merve Ecem Erdoğan Yön[13], Güldane Cengiz Seval[2], Ozan Salim[12], Orhan Kemal Yücel[12], Ekin Kırcalı[2], Zafer Serenli Yeğen[14], Haşim Atakan Erol[15], Ayşe Uysal[16], Burak Deveci[17], Ömür Kayıkçı[18], Zehra Narlı Özdemir[11], Esin Oğuz Kozan[19], Mehmet Baysal [20], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[21], Zuhal Demirci[1], İrfan Yavaşoğlu[21], Pelin Aytan[19], Deniz Özmen İbiş[3], Murat Özbalak[10], Fahir Özkalemkaş[8], Ahmet Kürşad Güneş[7], Ömür Gökmen Sevindik[6], Gülsüm Özet[13], Zafer Gülbaş[22], Olga Meltem Akay[5], Muhlis Cem Ar[3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Elif Birtaş Ateşoğlu[23], Burhan Ferhanoğlu[5], Güray Saydam[1], Muhit Özcan[2], Özgür Mehtap[15]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[8]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[9]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[10]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[11]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
[12]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[13]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[14]Bursa Doruk Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Bursa, Türkiye
[15]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[16]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elâzığ, Türkiye
[17]Antalya Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[18]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[19]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[20]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
[21]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
[22]Anadolu Sağlık Grubu Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye
[23]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-45 **Referans Numarası: 240**

ADAPTOADULT(ATA) ANDROİD/İOS UYGULAMASININ ERGENLİKTEN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ DÖNEMİNDEKİ HEMOFİLİ OLGULARINDA GEÇİŞ SÜRECİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Fatma Burcu Belen Apak[1, 9], Ayşegül Ünüvar[2, 9], Melike Sezgin Evim[3, 9], Serap Karaman[2, 9], Dilek Çökeliler[4], Pamir Işık[1], Özlem Akbulut[5], Eylem Gül Ateş[6], Aydan Akdeniz[7, 9], Hasan Mücahit Özbaş[8, 9]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd, Ankara
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd, İstanbul
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bd, Bursa
[4]Başkent Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bd, Ankara
[5]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Ergen Sağlığı Birimi, Ankara
[6]Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kurumsal Büyük Veri Yönetimi Koordinatörlüğü, Ankara
[7]Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Mersin
[8]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd, Giresun
[9]Türk Hematoloji Derneği, Hemofili Bilimsel Alt Komitesi

SÖZEL BİLDİRİLER

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-46 **Referans Numarası: 242**

ELTROMBOPAG DİRENÇLİ BİRİNCİL İMMÜN TROMBOSİTOPENİ ERİŞKİN HASTALARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI - TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ HEMOSTAZ- TROMBOZ USTALIK SINIFI ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMASI

Merve Gökçen Polat[1], Mehmet Can Uğur[2], Şeyma Yavuz[3], Vildan Gürsoy[3], Vildan Özkocaman[3], Fahir Özkalemkaş[3], Ebru Kavak Yavuz[4], Orhan Ayyıldız[4], Neşe Varlı[5], Fehmi Hindilerden[5], Emine Gültürk[5], Eren Arslan Davulcu[5], Ceren Uç[6], Deniz Özmen[6], Ahmet Yiğitbaşı[7], Ahmet Muzaffer Demir[7], Rafiye Çiftçiler[8], Kübra Oral[9], Ayşe Uysal[9], Ahmet Mert Yanık[10], Sevil Sadri[10], Semih Con[11], Pınar Tarkun[11], Cenk Sunu[12], Gül Yavuz[13], Taha Ulutan Kars[14], Abdulkerim Yıldız[16], Samet Yaman[16], Ferda Can[15], Anıl Tombak[17], Kemal Aygün[18], Serkan Güven[19], Hasan Göze[21], Abdi İbrahim Halil Sönmez[22], Mehmet Baysal[20], Elif Gülsüm Ümit[7]

[1]Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi
[2]İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[4]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]İstanbul Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[6]İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]Bursa Şehir Hastanesi
[11]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[13]Ankara Sbü Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
[14]Konya Şehir Hastanesi
[15]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[16]Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[17]Mersin Medikal Park Hastanesi
[18]İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
[19]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[20]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
[21]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
[22]Hatay Eğitim Araştırma Hastanesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-47 **Referans Numarası: 245**

MULTİPL MİYELOMDA ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME

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

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-48 **Referans Numarası: 246**

TÜRKİYE'DE KALITSAL FAKTÖR X EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK ÇOK MERKEZLİ KAYIT SONUÇLARI

Cemile Selimoğlu Osmanov[1], Tekin Güney[1], Orhan Ayyıldız[2], Nihal Karadaş[3], Özlem Terzi[4], Zeliha Güzelküçük[5], Sayime Başak Koç Şenol[6], Murat Yıldırım[7], Ali Doğan[8], Fahri Şahin[9], Ramazan Kaan Kavaklı[3], Elif Güler Kazancı[10], Namık Yaşar Özbek[5], Bülent Zülfikar[6], Selim Sayın[7], Sevil Sadri[11], Aysun Şentürk Yılmaz[12], Gülsüm Akgün Çağlayan[13], Zeynep Canan Özdemir[14], Rafiye Çiftçiler[15], Elif Gülsüm Ümit[16], Şule Mine Bakanay Öztürk[17]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eah, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği , Ankara, Türkiye
[8]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye
[9]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı , İzmir, Türkiye
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye
[11]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa, Türkiye
[12]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli, Türkiye
[13]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
[14]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
[15]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[16]Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[17]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-49 **Referans Numarası: 249**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE METABOLOMİK PROFİLLEME VE BİYOANALİZ: TEDAVİ YANITI VE HASTALIK İZLEMİ İÇİN BİYOBELİRTEÇLERİN BELİRLENMESİ

Selim Sayın[1], Murat Yıldırım[1], Batuhan Erdoğdu[1], Ozan Kaplan[2], Emine Koç[2], Tuba Bulduk[1], Melda Cömert[1], Mustafa Güney[3], Mustafa Çelebier[2], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara
[3]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kan Bankası, Ankara

Erişkin Akut Lösemiler

SS-51 **Referans Numarası: 257**

YOĞUN İNDÜKSİYONA UYGUN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA HİPOMETİLE EDİCİ İLAÇ-VENETOKLAKS İLE İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Uğur Çalış[1], Uğur Şahin[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

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-52 **Referans Numarası: 259**

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ ERİŞKİNLERDE EŞDEĞER ELTROMBOPAG (ROMPAG®) VE ÖZGÜN ELTROMBOPAG (REVOLADE®) KARŞILAŞTIRMASI: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Serhat Çelik[1, 2], Zeynep Tuğba Karabulut[3], Cem Selim[4, 5], Rafiye Çiftçiler[5], Abdulkerim Yıldız[6], Samet Yaman[6], İbrahim Ethem Pınar[7], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[8], Nurcan Acar[9], Aysun Şentürk Yıkılmaz[10], Vehbi Demircan[11], Dilek Keskin[12], İbrahim Halil Acar[13], Ekin Kırcalı[14], Meltem Kurt Yüksel[2]

[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Adana
[4]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa
[5]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[6]Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Çorum
[7]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Isparta
[8]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın
[9]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[10]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli
[11]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır
[12]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[13]Osmaniye Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Osmaniye
[14]Ankara Medicana Uluslararası Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

SÖZEL BİLDİRİLER

Erişkin Akut Lösemiler

SS-53 **Referans Numarası: 261**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA KONSOLİDASYON STRATEJİMİZ NASIL OLMALI? : TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-AKUT LÖSEMİ ÇALIŞMA GRUBU, HASTA KAYIT ÇALIŞMASI

Serhat Çelik[1], Emel Merve Yenihayat[2], Merve Gökçen Polat[2], Muzaffer Keklik[3], Aylin Fatma Karataş[4], Ali Doğan[5], Aydan Akdeniz[6], İbrahim Ethem Pınar[7], Özgür Mehtap[2], Murat Kaçmaz[8], Gülten Korkmaz[9], Fatma Aykaş[10], Demircan Özbalcı[11], Hacer Berna Afacan Öztürk[12, 13], Burak Deveci[14], Ömür Gökmen Sevindik[15], İdris İnce[16], Ferda Can[17], Ümit Yavuz Malkan[18], Hakan Göker[18], Fahir Özkalemkaş[7], İnci Alacacıoğlu[4], Volkan Karakuş[10]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[5]T.c. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van
[6]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[7]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[8]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Hatay
[9]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya
[11]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta
[12]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[13]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[14]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya
[15]İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[16]Dr. Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Gaziantep
[17]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[18]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-54 **Referans Numarası: 264**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ VAKALARINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-55 **Referans Numarası: 266**

SEROLOJİK TESTLER İÇİN ERİTROSİT KRİYOPREZERVASYONU: POLİVİNİLPİROLİDON (PVP) İLE "BULK FREEZİNG"

Dilek Gürlek Gökçebay[1, 2], Willy Albert Flegel[1]

[1]Department Of Transfusion Medicine, Nıh Clinical Center, National Institutes Of Health, Bethesda, Md, Usa.
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Erişkin Akut Lösemiler

SS-56 **Referans Numarası: 268**

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI: FLUKONAZOL VE MİKAFUNGİN'İN ÇOK MERKEZLİ KARŞILAŞTIRMASI

Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Hasan Salur[2], Merve Çağla Bilek[1], Tayfun Ustabaş[3], Özlem Candan[4], Gülten Korkmaz[5], Selin Küçükyurt[6], Pınar Akyol Tığlıoğlu[7], Süreyya Yiğit Kaya[8], Burak Deveci[9], Atakan Tekinalp[10], Rafiye Çiftçiler[11], Aysun Şentürk Yıkılmaz[12], Tayfun Elibol[13], Tayfur Toptaş[4], Ahmet Kürşad Güneş[6], Ömür Gökmen Sevindik[8], Leylagül Kaynar[8], Rabin Saba[9], Işık Atagündüz[4], Gülsüm Özet[5], Volkan Karakuş[3], Ozan Salim[1], Erdal Kurtoğlu[3], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[8]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Antalya Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[13]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-57 **Referans Numarası: 272**

TÜRKİYE'DE CAR-T HÜCRE TEDAVİSİNE ERİŞİM

Koray Yalçın[1], Tuğrul Elverdi[2], Nur Akad Soyer[3], Mahmut Yeral[4], Şahika Zeynep Akı[5], Elif İnce[6], Fatma Visal Okur[7], İlknur Kozanoğlu[8], Muhlis Cem Ar[2], Meltem Kurt Yüksel[9]

[1]Acıbadem Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji, İstanbul
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, İzmir
[4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, Adana
[5]Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji, Ankara
[6]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji, Ankara
[7]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji, Ankara
[8]Acıbadem Labmed Laboratuvarları, İstanbul
[9]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, Ankara

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-58 **Referans Numarası: 276**

NÖTROPENİK SEPSİSTE FİBRİNOJENİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Gülçin Çelebi[1], İlkçe Akgün Kurtulmuş[3], Şükriye Miray Kılınçer Bozgül[3], Mahmut Töbü[2], Ajda Güneş[2], Filiz Vural[2], Nur Akad Soyer[2], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2], Devrim Bozkurt[3]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Yoğun Bakım

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-59 **Referans Numarası: 285**

IMMUN TROMBOSİTOPENİ (ITP) PATOGENEZİNDE $CD4^+$ $CD25^+$ VE TEMRA HÜCRELERİNİN ROLÜ

Merve Kara[1], Pelin Aytan[1], Cemil Gülüm[2], Mehmet Burak Yavuz Çimen[2]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı,mersin

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-60 **Referans Numarası: 288**

B HÜCRELİ LENFOMALAR VE MULTİPL MYELOMA CART VE BITE TEDAVİLERİ SOSYAL GÜVENLİK KURUMU KAPSAMINDA "ÖDENEBİLİR" KAPSAMINA ALINABİLİR Mİ?

Meltem Kurt Yüksel[1], Serhat Çelik[1], Cemal Koçak[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-61 **Referans Numarası: 290**

MGPP: MULTİPL MİYELOMDA RİSK-UYUMLU VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ PUSULASI

Berrin Balık[1, 2], Gaurav Agarwal[2, 4], Mohammad Kazeroun[2], Mirian Salazar[5], Khrystal Mcbean[3], Ananya Kannan[2], Jemma Larham[3], Sherin Varghese[3], Joseph Browning[3], Alexis Caulier[4], Tracey Chan[6], Hannah Giles[6], Matthew Jenner[7], Bhuvan Kishore[6], Guy Pratt[6], Neil Rabin[8], Rebecca Robinson[6], Alexis Talbot[9], Zoé Van De Wyngaert[10], Ke Xu[8], Sally Moore[11], Eileen Boyle[8], Naser Ansari-pour[2], Karthik Ramasamy[2, 3], Angela Hamblin[3], Anjan Thakurta[2], Sarah Gooding[2, 3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Oxford Translasyonel Myelom Merkezi (otmc) ,ndorms, Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık
[3]Oxford Üniversitesi Hastanesi, Churchill Hastanesi, Hematoloji Bölümü,oxford, Birleşik Krallık
[4]Boston Çocuk Hastanesi, Hematoloji-onkoloji Bölümü, Harvard Üniversitesi, Amerika
[5]Mrc Molecular Hematoloji Ünitesi, Weatherall Institute Of Molecular Medicine, Oxford Üniversitesi, Birleşik Krallık
[6]Birmingham Üniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[7]Southampton Üniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[8]University College Londra Nhs Trust Hastanesi,hematoloji Bölümü, Londra, Birleşik Krallık
[9]Saint Louis Hastanesi, Immuno-hematoloji Bölümü, Inserm U976, Fransa
[10]Saint Antoine Hastanesi, Hücresel Tedaviler Ve Klinik Hematoloji Bölümü, , Ap-hp, Paris, Fransa
[11]Bristolüniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık

SÖZEL BİLDİRİLER

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-62 **Referans Numarası: 294**

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA NK HÜCRE FONKSİYONLARI VE KIR-OLMAYAN RESEPTÖR DÜZEYLERİ İLE GVHD ARASINDAKİ İLİŞKİ

Başak Sayınalp Arslan[1,2], Melek Günindi Korkut[2], Füsun Özmen[2], Hakan Göker[1], Yahya Büyükaşık[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-63 **Referans Numarası: 295**

ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNE TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ERİTROSİT ALLOİMMÜNİZASYONU: UZUN DÖNEM TRANSFÜZYON PROGRAMI DENEYİMİ

Melek Yanaşık Nizam[1,2], Sevgi Kalayoğlu-beşışık[1,3], Serap Karaman[1,4], Deniz Tuğcu[1,4], Tülin Tunç[1,2], Zeynep Karataş[1,4]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
[2]Kan Merkezi
[3]İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[4]Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Hematoloji-onkoloji Bd

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-64 **Referans Numarası: 298**

SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİDE KLADRİBİN MONOTERAPİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE NÜKSÜ ÖNGÖREN İMMÜNOFENOTİPİK BELİRTEÇLER

Melis Bektaş[1], Berke Eren Yurdakul[1], Klara Dalva[1], Uğur Şahin[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 Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-65 **Referans Numarası: 313**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'DA CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ İLE BİSPESİFİK ANTİKORLARIN GERÇEK YAŞAM GÜVENLİK VE MORTALİTE SONUÇLARI: FAERS VERİTABANINDAN BULGULAR: FATMA TEMİZ[1], IŞIK ATAGÜNDÜZ[1], TAYFUR TOPTAŞ[1]

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

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-66 **Referans Numarası: 315**

SAĞLIKLI DONÖRLERDE CD34⁺ HÜCRE MOBİLİZASYONUNU TAHMİN ETMEDE DERİN ÖĞRENME YAKLAŞIMI

Hilmi Erdem Gozden[1,2], Bedrettin Orhan[1], Nihan Alkış[1]

[1]Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-67 **Referans Numarası: 319**

KONJENİTAL NÖTROPENİLİ HASTALARDA BİR ÖNEMLİ SORUN: DÜŞÜK KEMİK MİNERAL DANSİTESİ

Nihal Karadas[1], Ayşe Gadashova[1], Ceren Bahadır[1], Hatice Esra Durukan[1], Cihan Önder[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bd

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-68 **Referans Numarası: 320**

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE PULMONER HİPERTANSİYON İLİŞKİLİ FAKTÖRLER, HIF-1 VE VEGF GEN POLİMORFİZMLERİNİN ETYOPATOGENEZDEKİ ROLÜ

Hakan Basır[1], Burak Keçeci[2], Lülüfer Tamer[3], Dilek Çiçek Yılmaz[2], Anıl Tombak[1]

[1]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi
[2]Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi
[3]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-69 **Referans Numarası: 330**

ORAK HÜCRE ANEMİDE ANJİYOPOETİN BENZERİ RESEPTÖR-4 VE TOLL-BENZERİ RESEPTÖR-4 GEN POLİMORFİZMİ VE BUNLARIN RETİNOPATİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Reyhan Ezgi Ünver[1], Eyüp Naci Tiftik[2], Lülüfer Tamer Gümüş[3], Rojda Tanrıverdi[3], İsmail Türkmen[4], Erdem Dinç[4]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,mersin
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

SS-70 **Referans Numarası: 331**

AKUT LÖSEMİ ALT TİPLERİNİN SINIFLANDIRILMASINDA YAPAY ZEKA: RUTİN LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE GELİŞTİRİLEN MAKİNE ÖĞRENİMİ (XGBOOST) MODELİ

İbrahim Ethem Pınar[1], Fahir Özkalemkaş[1], Volkan Karakuş[2], Müge Şahin[3], Narmin Jafarli[3], Vildan Gürsoy[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d., Hematoloji B.d.
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,iç Hastalıkları A.b.d., Hematoloji B.d.
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-71 **Referans Numarası: 333**

SİSTEMİK MASTOSİTOZUN KLİNİK SPEKTRUMU VE PROGNOSTİK İPUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Çelebi[1], Fatma Keklik[2], Ajda Güneş[2], Nur Akad Soyer[2], Filiz Vural[2], Derya Demir[3], Mine Hekimgil[3], Nazan Özsan[3], Mahmut Töbü[2], Fahri Şahin[2], Emin Karaca[4], Güray Saydam[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-72 **Referans Numarası: 335**

PEDİATRİK ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA CMV REAKTİVASYONU SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE SAĞKALIMA ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Doğacan Sarısoy[1], Elif İnce[2], Talia İleri[2], Ergin Çiftçi[3], Zeynep Ceren Karahan[4], Hasan Fatih Çakmaklı[2], Tuğba Akkaya Hocagil[5], Halil Özdemir[3], Gül Arga[3], Mehmet Ertem[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-73 **Referans Numarası: 336**

ATG KULLANILAN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE DAHA YÜKSEK TRASPLANTASYON ÖNCESİ LENFOSİT SAYISI SAĞKALIM ORANININ İYİLEŞMESİYLE İLİŞKİLİDİR

Gülcan Kökcü[1], Klara Dalva[2], Meltem Kurt Yüksel[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Güldane Cengiz Seval[1]

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

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-74 **Referans Numarası: 340**

MİYELOFİBROZİSTE RUKSOLİTİNİBİN GERÇEK YAŞAM ETKİLİLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ KOHORT ÇALIŞMASI (CHART-MF)

Pınar Tarkun[1], Güray Saydam[2], Mehmet Sönmez[3], Osman Yokuş[4], Tülin Tuğlular[5], Zübeyde Nur Özkurt[6], Selami Koçak Toprak[7], Volkan Karakuş[8], Tuba Hacıbekiroğlu[9], Ahmet Muzaffer Demir[10], Eren Gündüz[11], Ahmet Emre Eşkazan[12], Meliha Nalçacı[13], Anıl Tombak[14], Muzaffer Keklik[15], Orhan Ayyıldız[16], Burak Deveci[17], İbrahim Celalettin Haznedaroğlu[18], Murat Yıldırım[19], Gülsüm Özet[20], Vahap Okan[21], Ozan Salim[22], Nuray Gül Açar[23], Şeyma Yıldız[6], Nigar Abdullayeva[2], Merve Aydoğan[7], Ramazan Erdem[8], Tuğcan Alp Kırkızlar[10], Abdullah Karakuş[16], Selin Küçükyurt[12], Meral Ilgaz[18], Mine Karadeniz[18], Ümit Yavuz Malkan[18], Mehmet Sezgin Pepeler[20], Utku Iltar[22], Fatih İğde[24], Barış Uçar[24], Birol Güvenç[23],

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[5]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
[9]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[10]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[11]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[12]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[13]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[14]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye
[15]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye
[16]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye
[17]Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[18]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[19]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[20]Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[21]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[22]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[23]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[24]Novartis, İstanbul, Türkiye

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-75 **Referans Numarası: 343**

WHO VE ICC IŞIĞINDA MPN'LERİN GENETİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK KORELASYONU

Gülçin Miyase Sönmez[1], Can Berk Leblebici[2], Nüket Yürür Kutlay[2], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

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

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-76 **Referans Numarası: 355**

HEMATOLOJİK KANSERLİ VE/VEYA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN PEDİATRİK HASTALARDA İNVAZİV ASPERGİLLOZUN TANISINDA GALAKTOMANNAN LATERAL AKIŞ TESTİ

Zeliha Güzelküçük[1], Ebru Yılmaz[2], İkbal Ok Bozkaya[1], Merve Tellioğlu Sarıaslan[2], Barış Malbora[3], Ali Fettah[4], Musa Karakükçü[2], Derya Bayırlı Turan[3], Şule Yeşil[4], Mehmet Ertem[5], Ergin Çiftçi[5], Namık Yaşar Özbek[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-77 **Referans Numarası: 360**

HEMOGLOBİN H HASTALIĞINDA KLİNİK, LABORATUVAR VE GENETİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Nihal Boz[1], Metin Çil[1], Barbaros Şahin Karagün[1], Selma Ünal[3], Feryal Karahan[3], Vahityafes Akyürek[3], Yeşim Aydınok[4], Hale Ören[5], Can Acıpayam[6], Serkan Güven[7], Süheyla Ocak[8], Burcu Kılınç Oktay[8], Rafiye Çiftçiler[9], Yeşim Yiğit[10], Duran Canatan[11], Sultan Aydın Aslantaş[2]

[1]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[6]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[7]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[8]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi
[9]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[10]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi
[11]Antalya Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-78 **Referans Numarası: 365**

PEDİATRİK ALL VE AML OLGULARINDA SANTRAL VENÖZ PORT KATETER KULLANIM SÜRELERİ, ÇIKARILMA NEDENLERİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER, TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ANALİZ

Cihan Önder[1], Ülgen Çeltik[2], İmge Benzeş[2], Ayşe Gadashova[1], Hüsnü Lale[3], Yiğit Özel[3], Esra Durukan[1], Nihal Karadaş[1], Orkan Ergün[2], Ahmet Çelik[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-79 **Referans Numarası: 371**

AĞIR HEMOFİLİ A PROFİLAKSİSİNDE UZUN ETKİLİ REKOMBİNANT FAKTÖR VIII ÜRÜNLERİNE GEÇİŞ YAPAN BİREYLERDE KANAMA SIKLIĞI, HEMOFİLİ EKLEM SAĞLIK SKORU VE SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ

Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Ferda Can[2], Cemile Selimova[1], Ezgi Özaslan[3], Sema Akıncı[2], Beytullah Altınkaynak[1], Şule Mine Bakanay[2], Serpil Sarıfakıoğulları[1], İmdat Dilek[2], Tekin Güney[4]

[1]1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ,ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümü
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-80 **Referans Numarası: 386**

EKSTRAMEDÜLLER HASTALIĞI OLAN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN TÜMÖR İÇİ HETEROJENİTESİ

Merve Soğancı[1], Burçin Pehlivanoğlu[2], Osman Can Öztürk[3], Sermin Özkal[2], Zeynep Yüce[1], Güner Hayri Özsan[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-81 **Referans Numarası: 392**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASINDA 12-GY VE 8-GY DOZ YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE ÇOK MERKEZLİ BİR ANALİZ

Taner Tan[1], Gülcan Kökcü[2], Ahmet Umur Topcu[1], Merve Duman[1], Erdem Çığ[1], Güldane Cengiz Seval[2], Selami Koçak Toprak[2], Meltem Kurt Yüksel[2], Pervin Topçuoğlu[2], Olga Meltem Akay[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi

SÖZEL BİLDİRİLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-82 **Referans Numarası: 394**

YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA TROMBOZ RİSKİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: 589 HASTALIK GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Metban Mastanzade[1], Ulviyya Hasanzade[1], Nur Yonca İnan[2], Farah Jamal Taha[2], Puren Emel[3], Simge Erdem[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
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-83 **Referans Numarası: 395**

NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMADA LP-IPS UYGULAMASIYLA RİSK SINIFLAMASI VE SAĞKALIM ANALİZİ: YEDİ MERKEZLİ TÜRKİYE KOHORTU

Taner Tan[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Ahmet Umur Topçu[1], Arda Bayer[3], Ebru Pekgüç[4], Süreyya Yiğit Kaya[5], Zafer Serenli Yeğen[6], Hacer Berna Afacan Öztürk[7], Leylagül Kaynar[5], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi
[2]Ege Üniversitesi
[3]Marmara Üniversitesi
[4]Amerikan Hastanesi
[5]İstanbul Medipol Üniversitesi
[6]Özel Doruk Nilüfer Hastanesi
[7]Etlik Şehir Hastanesi

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-84 **Referans Numarası: 398**

TÜRK POPÜLASYONUNDA RHD VARYANTLARININ MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU: POPÜLASYONA ÖZGÜ TANI STRATEJİLERİ GELİŞTİRMEYE YÖNELİK ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

İbrahim Eker[1, 10], Deniz Aşlar Öner[2], Özer Öner[3], Cem Karaosmanoğlu[4], Neslihan Andıç[5, 10], Özlem Tüfekçi[6, 10], Fergün Yılmaz[7, 10], Fatih Demirkan[8], Saliha Handan Yıldız[4], Müjgan Özdemir Erdoğan[4], Savaş Aslan[3], Gizem Kök[9], Hüseyin Onay[9]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şuhut Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[5]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[7]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Multigen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
[10]Türk Hematoloji Derneği Transfüzyon Tıbbı Kan Bankacılığı Ve Hemaferez Bilimsel Alt Komitesi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-85 **Referans Numarası: 400**

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE LABORATUAR DEĞERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Eda Tosun[1], Hakan Oral[1, 2], Ümit Yavuz Malkan[1, 2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakultesi İç Hastalıkları Abd
[2]Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-86 **Referans Numarası: 408**

İLERİ YAŞ (≥60 YAŞ) DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMASI OLAN HASTALARDA TEDAVİ YANIT VE TOKSİSİTELERİ İLE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN İNCELEMESİ: 186 HASTAYI İÇEREN TEK MERKEZ DENEYİMİ

Kubilay Tay[1], Süha Yıldız[2], Mehmet Kaan Ortadağ[2], Ali Ahadzade[3], Deniz Özmen İbiş[3], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Muhlis Cem Ar[3], Zafer Başlar[3], Ahmet Emre Eşkazan[3]

[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, Hematoloji Bilim Dalı

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-87 **Referans Numarası: 410**

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ SONRASI DERİN MOLEKÜLER YANITA SAHİP KML HASTALARINDA OTOFAJİ KÜRÜ ENGELLİYOR MU?

Zehra Narlı Özdemir[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Leila Sabour Takanlou[2], Maryam Sabour Takanlou[1], 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]4. Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-88 **Referans Numarası: 414**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (KF-KML) YÖNETİMİNE HASTA GÖZÜYLE BAKIŞ: BİR ANKET ÇALIŞMASI

Gürsel Güneş[1], Nergiz Erkut[2], Samet Yaman[3], Abdulkerim Yıldız[3], Deniz Özmen[4], Emel Gürkan[5], Ünal Ataş[6], Nevin Alayvaz Aslan[7], Özgür Mehtap[8], Selim Sayın[9], Seda Yılmaz[10], Ayşe Uysal[11], Mehmet Fatih Orhan[12], İbrahim Ethem Pınar[13], Nur Soyer[14], Mehmet Baysal[15], Özlem Gür[16], Barış Uçar[16], Mehmet Yılmaz[17], Ahmet Emre Eşkazan[4]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[6]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[7]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
[8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[9]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[10]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[11]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[12]Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[13]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
[14]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[15]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[16]Novartis Medikal Direktörlük Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[17]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-89 **Referans Numarası: 415**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİNİN (KF-KML) YÖNETİMİ ÜZERİNE HEM HASTA HEM DE HEKİM PERSPEKTİFİNDEN BİR ARAŞTIRMA

Ahmet Emre Eşkazan[1], Samet Yaman[2], Abdulkerim Yıldız[2], Deniz Özmen[1], Emel Gürkan[3], Ünal Ataş[4], Nevin Alayvaz Aslan[5], Özgür Mehtap[6], Selim Sayın[7], Seda Yılmaz[8], Ayşe Uysal[9], Mehmet Fatih Orhan[10], İbrahim Ethem Pınar[11], Nur Soyer[12], Mehmet Baysal[13], Özlem Gür[14], Barış Uçar[14], Mehmet Yılmaz[15]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[4]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[5]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[7]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[8]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[9]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[10]Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[11]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
[12]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[13]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[14]Novartis Medikal Direktörlük Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[15]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-90 **Referans Numarası: 425**

İNFÜZE EDİLEN CD34+ VE CD3+ HÜCRE MİKTARININ VE CD34+/CD3+ ORANININ AKHN SONUÇLARINA ETKİLERİ

Gülçin Miyase Sönmez[1], Tuğba Şen[1,2], Özlem Kılıç[1], Uğur Şahin[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
[2]Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Fakültesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-91 **Referans Numarası: 432**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA 5-AZASİTİDİN VENETOKLAKS İLE DESİTABİN VENETOKLAKS KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Fahriye Tahirli[1], Özge Sönmez[1], Ceren Uç[2], Bahar Türk[2], Ata Kayıkoğlu[2], Deniz Özmen İbiş[3], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Muhlis Cem Ar[3], Zafer Başlar[3], Ahmet Emre Eşkazan[3]

[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, Hematoloji Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-06 **Referans Numarası: 444**

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN VE TEDAVİYE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Gülkan Özkan[1], İstemi Serin[2], Burçak Demir[2], Sevgi Beşışık[3], Tayfun Elibol[4], Emine Merve Savaş[5], Şüheda Çakmak[6], Serkan Güven[7], Elçin Erdoğan[8], Rafiye Çiftçiler[9], Volkan Karakuş[10], Haşim Atakan Erol[2], Kıvanç Koruk[3], Zeynep Aslı Durak[4], Ahmet Şeyhanlı[5], Seval Akpınar[6], Emre Tekgündüz[11], Şule Mine Bakanay[12]

[1]Memorial Şişli Hastanesi , Hematoloji Kliniği
[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[9]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[10]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[11]Bahçelievler Memorial Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

TARTIŞMALI POSTERLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-01 **Referans Numarası: 251**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA SARKOPENİ SIKLIĞI

Özge Sönmez[1], Tuğrul Elverdi[2], İlker İhtiyaroğlu[1], Seyda Bilgin[3], Alper Döventaş[3], Nisa İrem Bursalı[1], Ayşe Salihoğlu[2], Suna Avcı Kılıvan[3], Deniz Özmen İbiş[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-02 **Referans Numarası: 308**

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA R2-ISS SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şükran Erdem Nurcan[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-03 **Referans Numarası: 194**

MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA EKSTRAMEDÜLLER HASTALIK TUTULUMUNUN PROGNOZ VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seher Kanber[1], Şeyma Yıldız[1], Emine Merve Savaş[1], Arzu Yeğin[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Münci Yağcı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji B.d

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-04 **Referans Numarası: 303**

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA CRAB VE SLİM KRİTERLERİNİN PROGNOZA OLAN ETKİLERİNİN R-ISS VE ISS İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Şükran Erdem Nurcan[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-05 **Referans Numarası: 304**

MULTİPLE MİYELOM'DA İMMÜNELEKTROFOREZ VE AKIŞ SİTOMETRİK MİNİMAL KALINTI HASTALIK SONUÇLARININ KORELASYONU

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-06 **Referans Numarası: 35**

İKİNCİL MALİGNİTE OLARAK AKUT MYELOİD LÖSEMİ/MYELODİSPLASTİK SENDROM GELİŞMİŞ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TANI VE SONRASI KEMİK İLİĞİ ÖRNEKLERİNDE KLONAL HEMATOPOEZ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Deniz Özmen[1], Yasemin Menkli[4], Sinem Fırtına[2], Esra Arslan Ateş[3], Suat Hilal Akı[3], Ayşe Salihoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbı Genetik Abd
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Abd
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

TARTIŞMALI POSTERLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-07 **Referans Numarası: 52**

HERPES ZOSTER ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ PLAZMA HÜCRE HASTALIĞI OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Meltem Taşbakan[2], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-08 **Referans Numarası: 421**

HIV POZİTİF LENFOMA OLGULARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIMLARI: ÇOK MERKEZLİ GERİYE DÖNÜK BİR ÇALIŞMA

Başak Ecem Bircan[1], Sibel Yıldız Kaya[2], Abdurrahman Kaya[3], Abdülkadir Karışmaz[4], Dilek Yıldız Sevgi[5], Tarık Onur Tiryaki[6], Esra Zerdali[7], Şule Yüzbaşıoğlu[8], Alper Gündüz[9], Mesut Ayer[10], Deniz Borcak[11], Eren Arslan Davulcu[12], Fehmi Hindilerden[12], Bilgül Mete[2], Ömer Fehmi Tabak[2], Ahmet Emre Eşkazan[13]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[3]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[6]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[8]İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[10]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[11]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[12]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-09 **Referans Numarası: 198**

RELAPS/REFRAKTER PERİFERİK T-HÜCRELİ LENFOMADA BELİNOSTAT TEDAVİSİ: GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Süreyya Yiğit Kaya[1], Gülşah Akyol[2], Esra Yıldızhan[3], Serhat Çelik[4], Alperen Sezer[5], Hüseyin Saffet Beköz[1], Senem Maral[1], Ömür Gökmen Sevindik[6], Leylagül Kaynar[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.
[2]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.
[3]Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji, Türkiye.
[4]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Türkiye.
[5]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Türkiye.
[6]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Hightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-10 **Referans Numarası: 180**

TEDAVİ GÖRMÜŞ MULTİPL MİYELOMDA SELİNEXOR'UN DEKSAMETAZON İLE, BORTEZOMİBLİ VEYA BORTEZOMİBSİZ KOMBİNASYONUNUN TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1], Fahri Şahin[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

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

TP-11 **Referans Numarası: 327**

SPLENEKTOMİ YAPILAN BİREYLERDE LENFOSİT ALT GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-12 **Referans Numarası: 94**

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ EPİDEMİYOLOJİK VE PROGNOSTİK VERİLERİ İLE KLİNİK SONUÇLARI :ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE ÇALIŞMASI

Kübra Yel Uygun[1], Uğur Çalış[2], Güldane Cengiz Seval[2], Hatice Zeynep Dikici[3], Fadime Nurcan Alhan[4], Esra Cengiz[5], Beyza Oluk[6], Mustafa Kemal Yeniay[7], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[8], Başak Bostankolu Değirmenci[3], Ayşe Salihoğlu[9], Sinan Demircioğlu[10], Meral Beksaç[11]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Atatürk Sanatoryum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[4]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Alanya
[5]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli
[6]Kocaeli Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli
[7]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
[8]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[9]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[10]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[11]Ankara Liv Hospital, Hematoloji Kliniği, Ankara

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-13 **Referans Numarası: 153**

HODGKİN LENFOMADA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE BİYOPSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ TEK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Yusufcan Aygül[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Atakan Turgutkaya[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-14 **Referans Numarası: 127**

PRİMER HİPEREOZİNOFİLİ OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: YENİ NESİL DİZİLEME İLE ELDE EDİLEN ÖN BULGULAR

Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nazan Özsan[2], Güneş Ak[3], Akın Çinkooğlu[4], Haluk Akın[5], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Nur Soyer[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Radyoloji Anabilim Dalı
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-15 **Referans Numarası: 412**

HEKİM GÖZÜYLE KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ'DE (KF-KML) ÖNCELİKLER VE BEKLENTİLER: WEB-TABANLI BİR ANKET ÇALIŞMASI

Nergiz Erkut[1], Gürsel Güneş[2], Özlem Gür[3], Barış Uçar[3], Ahmet Emre Eşkazan[4]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Novartis Medikal Direktörlük Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-16 **Referans Numarası: 436**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN İNTENSİF VE NON-İNTENSİF TEDAVİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI İLE SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

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

[1]Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

TARTIŞMALI POSTERLER

Erişkin Akut Lösemiler

TP-17 **Referans Numarası: 337**

NÜKS/DİRENÇLİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE FLAG-İDA İLE KOMBİNE VENETOKLAKS KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülcan Kökcü[1], Klara Dalva[1], Esra Hanedar[1], Hilal Ebru İşikan[1], Gülçin Miyase Sönmez[1], Melis Bektaş[1], Merve Yüksel[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-18 **Referans Numarası: 115**

JAK2 MUTASYON DURUMUNA GÖRE AZERBAYCAN'DAKİ PRİMER MİYELOFİBROZ HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elmir Guluyev[1,2], Madad Abbasov[1], Gulnar Garayeva[2], Azer Kerimov[2]
[1]Azerbaycan Milli Savunma Bakanlığı Baş Klinik Hastanesi
[2]Ulusal Hematoloji Ve Transfuzyon Merkezi

Erişkin Akut Lösemiler

TP-19 **Referans Numarası: 116**

TÜRKİYE'DE AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİNİN MEVSİMSEL DAĞILIMININ İNCELENMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ali Turunç[1], Müzeyyen Aslaner Ak[2], Emel Gürkan[1], Meral Ilgaz[3], Yahya Büyükaşık[3], Tuğba Karaçamlı[4], Ünal Ataş[4], Fatma Temiz[5], Işık Atagündüz[5], Metban Mastanzade[6], Işıl Erdoğan Özünal[7], Tayfun Elibol[7], Melda Cömert[8], Emine Gültürk[9], Eren Arslan Davulcu[9], Fehmi Hindilerden[9], Esin Oğuz Kozan[10], Eyüp Naci Tiftik[10], Esra Terzi Demirsoy[11], Sinan Demircioğlu[12], Mesut Ayer[13], Nurhilal Büyükkurt[14], Gülşah Polat Akyol[15], Şerife Emre Ünsal[15], Hilal Nur Yaldız[16], Rafiye Çiftçiler[16], Filiz Yavaşoğlu[17], Hüseyin Saffet Beköz[18], Mehmet Yılmaz[19], Ebru Peküç[20], Osman Kara[21], Yusuf Kemal Arslan[22], Funda Tanrıkulu[1]
[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[2]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
[3]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[5]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[8]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[9]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[10]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[11]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[12]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[13]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[14]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[15]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[16]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[17]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
[18]Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mega Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[19]Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[20]Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[21]Medicana Ataşehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[22]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-20 **Referans Numarası: 363**

DONÖR YAŞININ GÜCÜ: ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SAĞKALIM ÜZERİNE TEK MERKEZLİ ANALİZ

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Khayala Mammadova[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]
[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-21 **Referans Numarası: 356**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİNDE EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ DENEYİMİ

Zuhal Önder Siviş[1], Gülcihan Özek[2], Serap Aksoylar[2], Deniz Yılmaz Karapınar[3]
[1]İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Aferez Ünitesi

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-22 **Referans Numarası: 428**

KEMİK İLİĞİ NAKİLLİ HASTALARDA BECK UMUTSUZLUK ÖLÇEĞİ VE EYSENCK KISALTILMIŞ KİŞİLİK ENVANTERİ (EPQR-S) ANALİZİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Selahattin Keser[1], Seher Yücel[1], Nigar Özdemir[1], Yaren Canatan[1], Pelin Aytan[1]
[1]Mersin Üniversite Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-23 **Referans Numarası: 228**

DARATUMUMAB SONRASI ZORLU KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU VE ARTMIŞ PLERİKSAFOR İHTİYACI: MULTİPL MİYELOMDA ÇOK MERKEZLİ DENEYİM

Taner Tan[1], Süreyya Yiğit Kaya[2], Ahmet Umur Topçu[1], Erdem Çığ[1], Sogol Sadri[1], Olga Meltem Akay[1], Ümit Barbaros Üre[1], Leylagül Kaynar[2], Sinem Civriz Bozdağ[1]
[1]Koç Üniversitesi Hastanesi
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-24 **Referans Numarası: 344**

KEMİK İLİĞİ DONÖRLERİNDE HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE ANEMİ TİPLERİNİN CD34⁺ KÖK HÜCRE TOPLAMA SONUÇLARIYLA İLİŞKİSİ

Hatice Gizem Günhan[1], Onur Direk[2], İsmail Mustafa Avcı[3], Fatma Arıkan[4], Tayfur Toptaş[4], Işık Atagündüz[4], Ayşe Tülin Tuğlular[4]
[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-25 **Referans Numarası: 323**

İLERİ YAŞ YAŞ HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER,TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ANALİZ

Duygu Nurdan Avcı[1], Osman Şahin[1], Cem Kis[1], Can Boğa[1]
[1]İleri Yaş Yaş Hastalarda Otolog Kök Hücre Nakli: Prognozu Etkileyen Faktörler,tek Merkez Retrospektif Analiz

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-26 **Referans Numarası: 402**

ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GELİŞEN NÖROLOJİK KOPLİKASYONLAR

Selda Kahraman[1], Evren Özdemir[1], Yaprak Alper[2], Ceyda Hayretdağ[2]
[1]Medicana İzmir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Medicana İzmir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-27 **Referans Numarası: 389**

TRAKYA BÖLGESİNDE PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI VE İZLEM GÖSTERGELERİ

Erge Karadağ[1], Elif G Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-28 **Referans Numarası: 103**

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ: İKİ MERKEZLİ OLGU SERİSİ VE PEGCETACOPLAN DENEYİMİ

Aslı Kum[1], Ünal Ataş[2], Sinan Demircioğlu[3], Atakan Tekinalp[3]
[1]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

TARTIŞMALI POSTERLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-29 **Referans Numarası: 382**

SPİNAL MANYETİK REZONANS GÖRÜLTÜLEMEDE ANORMAL KEMİK İLİĞİ YOĞUNLUĞUNUN HEMATOLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

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

[1]Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-30 **Referans Numarası: 317**

İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİ GERÇEK YAŞAMDA NE KADAR GÜVENLİ? ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Berrin Balık[1,2], Elif Ertaş[3], Vehbi Demircan[4], Orhan Ayyıldız[4]

[1]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır
[2]Oxford Üniversitesi Translasyonel Myelom Merkezi, Oxford, Birleşik Krallık
[3]Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Bölümü, Konya
[4]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,diyarbakır

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-31 **Referans Numarası: 138**

KONJENİTAL ANEMİDE YENİ NESİL DİZİLEMENİN ÖNEMİ

Duran Canatan[1], Meriç Günaltay[2], Zeynep Savaş[3], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[4]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya-türkiye
[2]Bilkent Üniversitesi- Fen Fakültesi-moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad.-ankara Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi- Fen Fakültesi- Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad- Ankara Türkiye
[4]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-32 **Referans Numarası: 200**

MİYELOİD NEOPLAZİLERDE OTOİMMÜNİTE DURUMUNUN BELİRLENMESİ VE HASTALIK PROGNOZU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sinem İpekli Ceylan[1], Enes Seyda Şahiner[1], Selma Karaahmetoğlu[1], Sevil Uygun İlikhan[1], Ferda Can[2], İmdat Dilek[2], Simten Dağdaş[3], Şule Mine Bakanay Öztürk[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bilkent Şehir Hastanesi
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-33 **Referans Numarası: 167**

DUODENUM FOLİKÜLER LENFOMADA BEKLE-GÖR YAKLAŞIMI

Tuğba Sevil Yüksel[1], Gülşah Akyol[1], Neslihan Şanlı Mandıracı[1], Şerife Emre Ünsal [1], Mihriban Yıldırım[1], Hacı Ahmet Aslaner[1], Olgun Kontaş[2], Gülten Can Sezgin[3]

[1]Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilimdalı
[2]Erciyes Üniversitesi Patoloji Bilimdalı
[3]Erciyes Üniversitesi Gatroenteroloji Bilimdalı

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-34 **Referans Numarası: 222**

CHUVASH ERİTROSİTOZUNDA ÇOCUKLUK ÇAĞI KLİNİK BULGULARI: 20 YILLIK İZLEM DENEYİMİ

Şebnem Apaydın[1], Aybike Koç[1], Esra Işık[2], Dildar Bahar Genç[1], Zeynep Yıldız Yıldırmak[1]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Suam, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-35 **Referans Numarası: 152**

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA AKUT KORONER SENDROM YÖNETİMİ

Elif Yücesu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Ferda Can[1,3], Beytullah Altınkaynak[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Sema Akıncı[1,3], Şule Mine Bakanay[1,3], Tekin Güney[1,2], İmdat Dilek[1,3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Ünv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-36 **Referans Numarası: 311**

KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİ İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK HASTADA NADİR BİR NEDEN: STAT 1 GOF MUTASYONU

Suar Çakı Kılıç [1], Begüm Şirin Koç[1], Gizem Zengin Ersoy [1], Dllşad Koca[1], Hayrunnisa Bekis Bozkurt[2]

[1]Sbü Ümraniye Eah Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği
[2]Sbü Ümraniye Eah Çocuk Allerji İmmunoloji Kliniği

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-37 **Referans Numarası: 405**

NADİR BİR OLGU SUNUMU: HIV NEGATİF BİR HASTADA CASTLEMAN HASTALIĞI, KAPOSİ SARKOMU VE POEMS SENDROMU

Gökhan Burul[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-38 **Referans Numarası: 346**

APLASTİK ANEMİ VE DİSMORFİK BULGULARLA SEYREDEN PEDİATRİK OLGUDA TÜM EKZOM DİZİLEME TEKRAR ANALİZİ İLE ADAY VARYANTLARIN BELİRLENMESİ

Karen Telciyan[1,3], Gizem Önder[2,3], Koray Yalçın[4,5], Özlem Akgün Doğan[3,6], Özkan Özdemir[3,7], Özden Hatırnaz Ng[3,7]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genom Çalışmaları Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Ve Moleküler Biyoloji, İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul, Türkiye
[4]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[5]Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[6]Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Abd, İstanbul, Türkiye

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-39 **Referans Numarası: 403**

HEMATOLOJİDE NADİR BİR OLGU: PROLİDAZ EKSİKLİĞİ

Seda Yılmaz[1], Abdulkadir Baştürk[1]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-40 **Referans Numarası: 155**

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ : KONVANSİYONEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ İLE TEK MERKEZ SONUÇLARI

Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[2], Derya Demir[2], Mine Hekimgil[2], Emin Karaca[3], Haluk Akın[3], Hale Bülbül[4], Mahmut Töbü[1], Nur Akad Soyer[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]İzmir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-01 **Referans Numarası: 2**

RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA POLİSİTEMİA VERA TANILI BİR HASTADA EŞ ZAMANLI HEPATİT B REAKTİVASYONU VE SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Taha Ulutan Kars[1], Metin Bağcı[1]
[1]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji, Konya, Türkiye

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-02 **Referans Numarası: 12**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM/KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA OTOİMMÜN/OTOİNFLAMATUVAR HASTALIK BİRLİKTELİĞİ: RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Kübra Kazancı[1], Nergiz Erkut[2]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-03 **Referans Numarası: 19**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ RELAPSINDA KAN SAYIM CİHAZI SCATTERGRAM WNR KANALINDA FSC X SFL DAĞILIM GRAFİĞİNİN BOS BLAST AYIRIMINDA KULLANILMASI

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-04 **Referans Numarası: 25**

TROMBOSİTOPENİ VE AĞIR ANEMİSİ OLAN BİR HASTADA FEDRATİNİB KULLANIMI

Shehla Zakir Shabanova[1,3], Ömür Gökmen Sevindik[2], Zakir Guliyev[3], Günay İsmayılova[3], Günay Musayeva[3], Shabnam Mehdiyeva[3]
[1]Azerbaycan Tıp Üniversitesi
[2]Florence Nightingale
[3]Baku Sağlamlık Merkezi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-05 **Referans Numarası: 27**

VAKA SUNUMU HBA2 YÜKSEKLİĞİ İLE SEYREDEN VE AVN İLE BAŞVURAN BİR HASTADA B-TALASEMİ VARYANTI: C.151C>T MUTASYONU

Şengül Baran Yerlikaya[1], Halis Yerlikaya[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Diyarbakır Özel Batı Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-06 **Referans Numarası: 28**

SPONTAN DALAK RÜPTÜRÜ İLE SEYREDEN DALAK ENFARKTÜSÜ VE HEMOGLOBİN S TAŞIYICILIĞI: NADİR BİR VAKA

Şengül Baran Yerlikaya[1], Mehmet Ali Çelik[1], Sema Tanrıkulu[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ve Hematoloji Kliniği, Diyarbakır

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-07 **Referans Numarası: 33**

KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ BİR ERKEK HASTADA İMATİNİB'E BAĞLI JİNEKOMASTİ: BİR OLGU SUNUMU

Orkhan Humbatov[1], Oksana Abbasova[2]
[1]Gence Uluslararası Hastanesi
[2]Ulusal Hematoloji Ve Transfüzyoloji Merkezi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-08 **Referans Numarası: 38**

NADİR BİR OLGU: PRİMER KEMİK LENFOMASI

Fadime Nurcan Alhan[1]
[1]Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-09 **Referans Numarası: 39**

"MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TRANSPLANTASYON ÖNCESİ CONUT SKORUNUN TRANSPLANTASYON SONRASI ENGRAFTMAN KİNETİĞİ VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ"

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-10 **Referans Numarası: 40**

PRİMER MEDİASTİNAL BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Güzin Oğuz[1], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-11 **Referans Numarası: 45**

LENFOMALI HASTALARIN REMİSYON SONRASI TAKİPTE POLİSİTEMİ GELİŞİMİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra Çelik Gök[1], Cengiz Bal[2], Eren Gündüz[3]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-12 **Referans Numarası: 50**

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Caner Yazıcı[1], Filiz Yavaşoğlu[2], Neslihan Andıç[2], Eren Gündüz[2], Hava Üsküdar Teke[2]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-13 **Referans Numarası: 55**

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİYİ TAKLİT EDEN B12 EKSİKLİĞİ

Ayşe Kaya[1]
[1]Kocaeli Şehir Hastanesi

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

P-14 **Referans Numarası: 56**

YAPAY ZEKANIN HEMATOLOJİDE KULLANIMI: PSÖDOTROMBOSİTOPENİ

Muzaffer Keklik[1], Şerife Emre Ünsal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-15 **Referans Numarası: 57**

VEXAS SENDROMLU OLGU SUNUMU

Duran Canatan[1], Rumeysa Şen[2], Erdal Gilgil[3], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[4]
[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Alaaddin Keykubat Üniversitesi- Genetik Mühendisliği-alanya-türkiye
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ad. Antalya -türkiye
[4]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

POSTER BİLDİRİLER

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-16 **Referans Numarası: 61**

YENİDOĞAN HEREDİTER SFEROSİTOZ OLGUSUNDA SPTB NONSENSE MUTASYONU

Nihan Bayram[1], Duran Canatan [2]
[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi Kliniği ,
[2]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Antalya

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-18 **Referans Numarası: 70**

TEDAVİYE BAĞLI MDS TANILI HASTADA ELTROMBOPAG DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Şükrü Tansuhan Çetiner[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-19 **Referans Numarası: 73**

MARJİNAL ZON LENFOMA İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI: GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Şerife Emre Ünsal[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-20 **Referans Numarası: 75**

KRONİK FAZ KML TANILI HASTALARDA TEDAVİSİZ REMİSYON (TFR): TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-21 **Referans Numarası: 76**

ENFEKSİYONA BAĞLI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ: VAKA SERİSİ

Sinem Özyurt Bulgan[1], Erinç Sarıkulak Aşcı [1], Onuralp Ertören[2], Yüsra Kula[2], Samet Yaman [3], Abdulkerim Yıldız [3], Aysel Kocagül Çelikbaş [1]
[1]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye
[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum, Türkiye
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

Pediatrik Akut Lösemiler

P-22 **Referans Numarası: 80**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cihan Önder[1], Veysiye Hülya Üzel[2]
[1]Ege Üniversitesi
[2]Dicle Üniversitesi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-23 **Referans Numarası: 81**

UZATILMIŞ YARI ÖMÜRLÜ FAKTÖR VIII KULLANIMI İLE 14 HASTADA KANAMA BULGULARI VE HASTA MEMNUNİYETİ

Turhan Köksal[1], Ebru Sinem Bilgin[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd, Trabzon

Erişkin Akut Lösemiler

P-24 **Referans Numarası: 82**

PHİLADELPHİA KROMOZOMU POZİTİF ALL OLGUSUNDA PONATİNİB VE BLİNATUMUMAB KÖPRÜ TEDAVİSİ SONRASI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE REMİSYONDA İZLEM

Turhan Köksal[1], Ebru Sinem Bilgin[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-25 **Referans Numarası: 84**

ABO UYUMSUZ TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARININ GÜVENLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Abdulkerim Yıldız[1], Samet Yaman[1], Rafiye Çiftçiler[2], Serhat Çelik[3], Büşra Kasım Yaman[1], Sedat Acar[1], Bilge Zihar[1]
[1]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-26 **Referans Numarası: 89**

POLİSİTEMİA VERA İLE TAKİP EDİLEN OLGUDA MULTİPLE MYELOM GELİŞİMİ: NADİR BİR VAKA SUNUMU

Hilal Nur Kotan[1], Rafiye Çiftçiler[1], Cem Selim[1]
[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-27 **Referans Numarası: 95**

HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERDE RNA SEKANSLAMA RUTİNE GİRMELİ Mİ?

Sibel Berker Karaüzüm[1], Gülay Ceylaner[1], Harun Bal[1], Bora Ergin[1], Efe Dalli[1], Özlem Durukan[1], Serdar Ceylaner[1]
[1]İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi /ankara

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-28 **Referans Numarası: 96**

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ VE KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİLİ OLGU: DURAN CANATAN[1], ZEYNEP RANA AKSOY[2], EMEL ALTUNSOY[1], PETER BAUER[3]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Abdullah Gül Üniversitesi- Yaşam Ve Doğa Bilimleri Fakültesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad Kayseri- Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-29 **Referans Numarası: 97**

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE HOMOZİGOT HFE MUTASYONU SONUCU OLUŞAN TİP 1 HEREDİTER HEMOKROMATOZ

Duran Canatan[1], Aybüke Kaçar[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]
[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü- Fen Fakültesi- İzmir- Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-30 **Referans Numarası: 98**

ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE GLANZMANN TROMBASTENİSİ: GENETİK TANININ ÖNEMİ

Duran Canatan[1], Meriç Günaltay[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]
[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Bilkent Üniversitesi- Fen Fakültesi-moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad.-ankara Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

POSTER BİLDİRİLER

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-31 **Referans Numarası: 99**

SHWACHMAN-DİAMOND SENDROMLU OLGULARIMIZ

Duran Canatan[1], Zeynep Savaş[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Başkent Üniversietsi- Fen Fakültesi- Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad- Ankara Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-32 **Referans Numarası: 100**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NADİR BİR KEMİK İLİĞİ BULGUSU: MİYELOFİBROZİS

Hatice Esra Durukan[1], Nihal Karadaş[1], Ayşe Gadaşova[1], Derya Demir[2], Elif Zeynep Gurup[3], Cihan Önder[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-33 **Referans Numarası: 102**

AFİBRİNOJENEMİ/HİPOFİBRİNOJENEMİ İLE SEYREDEN FGG EXON8:C.898T>G:P.TRY300ASP MUTASYONU OLGULARI

Nergiz Öner[1], Gülcihan Özek[2], Marguerite Neerman-arbez[3]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[3]Cenevre Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-34 **Referans Numarası: 106**

KUPA TEDAVİSİ VE HACAMATA BAĞLI LENFADENOPATİ

İrfan Yavaşoğlu[1], Sencer Küçük[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın
[2]Karpuzlu İlçe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Aydın

Erişkin Akut Lösemiler

P-35 **Referans Numarası: 112**

AML'DE VENETOKLAKS + HİPOMETİLE EDİCİ AJAN: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[1], Korhan Kapucu[1], Berrin Şenkaya[1], Gökhan Sami Aydın[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-36 **Referans Numarası: 117**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA ADVERS ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ali Turunç[1], Yağmur Başak Çubukçu[1], Emel Gürkan[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-37 **Referans Numarası: 118**

PANKREASA YERLEŞİK PLAZMASİTOM: NADİR BİR OLGU: ESRA GEÇGEL[1], MEHTAP HAVARE[1], GÖKHAN PEKTAŞ[2]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-38 **Referans Numarası: 119**

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ OLGUSU

Mehmet Çelik[1]

[1]Manisa Şehir Hastanesi

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-39 **Referans Numarası: 122**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI YAŞLI HASTALARDA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÖN SONUÇLAR

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-40 **Referans Numarası: 124**

ONKOLOJİK KANSERLERDE KLONAL HEMATOPOEZ: TEK MERKEZ VAKA SERİSİ

Elçin Erdoğan Yücel[1], Özge Özer Kaya[2], Boran Yavuz[3], Veysel Ürün[1], Seda Köse[1], Berke Han Orhan[1], Zehra Narlı Özdemir[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bd
[3]İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-42 **Referans Numarası: 133**

FANCONİ APLASTİK ANEMİSİNDE MALİGNİTE; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ceylin Şengil[1], Nihal Karadaş[1], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Emin Karaca[2], Burak Durmaz[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Hematoloji-onkoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,tıbbi Genetik Bd

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-43 **Referans Numarası: 151**

ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN FAKTÖR V EKSİKLİĞİ VAKASI VE DİZ ARTOPLASTİSİ PERİOPERATİF KANAMA YÖNETİMİ

Elif Yücesu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Ferda Can[1,3], Beytullah Altınkaynak[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Sema Akıncı[1,3], Şule Mine Bakanay[1,3], Tekin Güney[1,2], İmdat Dilek[1,3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Ünv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-44 **Referans Numarası: 157**

RELAPS/REFRAKTER MULTİPLE MİYELOMDA BEŞİNCİ BASAMAK TEDAVİ DENEYİMİ

Mihriban Yıldırım[1], Şerife Emre Ünsal[1], Tuğba Sevil Yüksel [1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Gülşah Akyol[1], Muzaffer Keklik [1], Ali Ünal[1]

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

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-45 **Referans Numarası: 162**

HİATAL HERNİ ONARIMI VE NİSSEN FUNDOPLİKASYONU SONRASI DÜZELMİŞ ŞİDDETLİ TRANSFÜZYON BAĞIMLI ANEMİ: BİR OLGU SUNUMU

Şule Çalışkan Kamış[1], Metin Çil[1], Nihal Boz[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

POSTER BİLDİRİLER

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-46 **Referans Numarası: 163**

MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA TEKRARLAYAN ORBİTAL EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM: OLGU SUNUMU

Ebru Sinem Bilgin[1], Turhan Köksal[1], Nergiz Erkut[1], Özlen Balta[1], Mehmet Sönmez[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-47 **Referans Numarası: 166**

NON-HODGKİN LENFOMADA MATRİX KEMOTERAPİSİ İLE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU: BEŞ OLGU SUNUMU

Kerim Kızılkaya[1], Ferda Can[1], Fatma Bakal Çifter[1], İmdat Dilek[1], Beytullah Altunkaynak[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Sema Akıncı[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Ahmet Ceylan[1], Sertan Akgün[1], Elif Yücesu[1], Fahir Öztürk[1], Tekin Güney[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-48 **Referans Numarası: 171**

CSF3R MUTASYONU OLAN NÖTROPENİK HASTALARDA DEĞİŞKEN FENOTİPLER

Gamze Gürsoy Özçelik[1], Dilsu Dicle Erkan Kolaç[2], Arda Çetinkaya[2,3], Şule Ünal[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Dahili Tıp Bilimleri , Tıbbi Genetik A.b.d
[3]Hacettepe Üniversitesi, Fankoni Aplastik Anemi Ve Diğer Konjenital Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı Tedavi Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-49 **Referans Numarası: 172**

KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ'NİN NADİR BİR PREZENTASYONU OLARAK LÖSEMİK ASİT: OLGU SUNUMU

Gül İlhan[1], Alperen Taşçı[2], Ceren Gül Tekin[2], Seda Demiralay Koçak[2], Selin Ügü[2]
[1]Antalya Şehir Hastanesi, Hematoloji
[2]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-50 **Referans Numarası: 174**

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA TANILI HASTADA NİVOLUMAB TEDAVİSİNE BAĞLI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİ

Rukiye Yaman[1], Birsen Sahip Yesiraliğlu[1], Şehmus Ertop[1], Müzeyyen Aslaner[1], Hatice Ayağ[1]
[1]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-51 **Referans Numarası: 176**

TEKRARLAYAN TROMBOZLARLA SEYREDEN KONJENİTAL FAKTÖR II EKSİKLİĞİ OLGUSU

Gamze Gürsoy [1], Emre Yaman[2], Rahşan Göçmen[3], Sinan Balcı[3], Halil Kamil Öge[4], Tekin Aksu[1], Şule Ünal [1], Dilek Yalnızoğlu[5], Selin Aytaç [1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-52 **Referans Numarası: 178**

JAK2 POZİTİF MİYELOFİBROZDA OLAĞANDIŞI BİR SUNUM: PENİL EKSTRAMEDÜLLER PLAZMOSİTOM

Onur Ozan Arslan[1], Mehmet Çağrı Duymaz[2], Banu Yaman[3], Emine Serra Kamer[2], Ajda Güneş[4], Fahri Şahin[4], Güray Saydam[4]
[1]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı
[4]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-53 **Referans Numarası: 179**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ : HODGKİN LENFOMA RİCHTER TRANSFORMASYONU

Güçhan Alanoğlu[1], Raşit Akdeniz[2]
[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Abd

Pediatrik Akut Lösemiler

P-54 **Referans Numarası: 183**

ERKEN PREKÜRSÖR T HÜCRELİ ALL OLGUMUZDA GELİŞEN MANDİBULADA ODONTOJENİK KİST

Cem Kurtoğlu[1], Tekin Aksu[1], Selin Aytaç Eyüpoğlu[1], Şule Ünal[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-55 **Referans Numarası: 186**

TÜYLÜ HÜCRE BENZERİ PLAZMA HÜCRELERİ İÇEREN MULTIPL MYELOM

İrfan Yavaşoğlu[1], Atakan Turgutkaya[1], Yusufcan Aygül[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Ali Zahit Bolaman[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-56 **Referans Numarası: 190**

SPLENEKTOMİ SONRASI KATASTROFİK TROMBOZLARLA SEYREDEN NADİR BİR POLİSİTEMİ NEDENİ: CHUVASH POLİSİTEMİSİ OLGUSU

Neda Zabandan[1], Ayşen Timurağaoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[2], Pınar Tığlıoğlu[2], Özlem Akgün Doğan[3], Vida Arabhalvaei[3], Ayhan Gülsan Sucak[1]
[1]Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Hematoloji Ünitesi
[2]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Ünitesi
[3]Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Genetik Ünitesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-57 **Referans Numarası: 192**

LENFOMA HASTALARINDA GERMLİNE GENETİK VARYANTLARIN TÜM EKZOM DİZİLEME YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: ETİYOLOJİDEN SORUMLU YENİ ADAY GENETİK MEKANİZMALAR

Hasan Baş[1], Serdar Ceylaner[1]
[1]İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-58 **Referans Numarası: 195**

PRİMER MYELOFİBROZİSİ TAKLİT EDEN PANSİTOPENİNİN NADİR BİR NEDENİ: VİSSERAL LEİSHMANİASİS

Mehmet Günhan Tekin[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-59 **Referans Numarası: 197**

ÇOCUK HASTALARDA NADİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Simge Çınar Özel [1], Ayşe Pelin Özcan[2], Burcu Kılınç Oktay[1], Hilmi Apak[3], Tülin Tiraje Celkan[4], Mustafa Alp Özkan[1], Süheyla Ocak[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[3]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı
[4]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi,çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-60 **Referans Numarası: 201**

BETA TALASEMİ TAŞIYICILIĞINA BAĞLI YALANCI TROMBOSİTOZ: OLGU SUNUMU

Gökhan Burul[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-61 **Referans Numarası: 202**

GELENEKSEL TEDAVİYE UYGUN OLMAYAN HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA ALTERNATİF OLABİLECEK BİR TEDAVİ

Cem Selim[1], Rafiye Çiftçiler[1], Hilal Nur Kotan[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-62 **Referans Numarası: 207**

HEMOFİLİ A HASTALARINDA KAN GRUBU İLE FAKTÖR VIII ARASINDAKİ FARMAKOKİNETİK İLİŞKİ

Ali Gioventikli[1,2], Muhlis Cem Ar[3]

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı Bartın Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-63 **Referans Numarası: 210**

SMOLDERİNG MYELOMA İLİŞKİLİ BİR PRURİGO NODULARİS VAKASI

Melis Mammacıoğlu[1], Büşra Tuğçe Tonyalı[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-64 **Referans Numarası: 212**

MULTİPL MYELOMA BAĞLI GELİŞEN AMİLOİDOZDA AKUT PANKREATİT: OLGU SUNUMU

Ahmet Berke Murat[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], İbrahim Meteoğlu[3], Atakan Turgutkaya[2], İrfan Yavaşoğlu[2], Ali Zahit Bolaman[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji
[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji

Erişkin Akut Lösemiler

P-65 **Referans Numarası: 215**

GENİTAL PİYODERMA GANGRENOSUM İLE KENDİNİ GÖSTEREN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Hakan Dülgeroğlu[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Atakan Turgutkaya[2], İrfan Yavaşoğlu[2], Ali Zahit Bolaman[2]

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

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-66 **Referans Numarası: 217**

BERNARD–SOULİER SENDROMU VE EŞLİK EDEN ITGB3 VARYANTI: KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ YANITI

Emine Melis Yucel[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Abdullah Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-67 **Referans Numarası: 218**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ESANSİYEL TROMBOSİTOZA SEKONDER AKKİZ VON WİLLEBRAND EKSİKLİĞİ: TANISAL VE TEDAVİYE YÖNELİK ZORLUKLAR

Huda Azzawi[1], Beyazıt Kayaoğlu[2], Azize Ceren Kılcı[3], Burcu Belen Apak[3], Lale Olcay[3]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilimdalı
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilimdalı

Pediatrik Akut Lösemiler

P-68 **Referans Numarası: 221**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ PEDİATRİK HİPERLÖKOSİTOZLU OLGULARIN 25 YILLIK RETROSPEKTİF ANALİZİ: LÖKOFEREZ ORANLARI, KLİNİK SONUÇLAR VE SAĞKALIM

Aybike Koç[1], Şebnem Apaydın[1], Dildar Bahar Genç[1], Zeynep Yıldız Yıldırmak[1]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Suam, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-69 **Referans Numarası: 223**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN NADİR BİR GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) TUTULUMU: MEFV MUTASYONU VE GVHH İLİŞKİLİ NADİR BİR OLGU: FURKAN ÖZDEN[1], EDİBE SEVDE EKER[1], HAŞİM ATAKAN EROL[1], İSTEMİ SERİN[1], CEMAL BES[1], ŞENİZ ÖNGÖREN[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-70 **Referans Numarası: 227**

KLL RELAPSINDA AKALABRUTİNİB İLE GELİŞEN SESSİZ KARDİYOPULMONER FIRTINA

Bilge Çiloğlu [1], Ali İhsan Gemici[2], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi
[3]İzmir

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-71 **Referans Numarası: 229**

9. KROMOZOM İNVERSİYONUNUN HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA YERİ VAR MI?

Burçak Demir[1], İstemi Serin[2]

[1]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-72 **Referans Numarası: 230**

SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: İLERİ YAŞ BİR KADINDA NADİR BİR OLGU SUNUMU

Gül Bıçak[1], İstemi Serin[2], Hanife Usta Atmaca[2,1]

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

POSTER BİLDİRİLER

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-73 **Referans Numarası: 232**

BRUTONKİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ İLE ETKİN VE UZUN SÜRELİ YANIT ELDE EDİLEN RELAPS MANTLE HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[2], Derya Demirtaş[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2], Işık Atagündüz[2]

[1]Bursa Şehir Hastanesi
[2]Marmara Üniversitesi

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-74 **Referans Numarası: 235**

TÜRK HEMATOLOJİK KANSER HASTALARINDA KANSER NÜKSÜ KORKUSU ÖLÇEKLERİNİN PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİ

Serkan Guven[1]

[1]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Eğitim Fakültesi Psikolojik Danışmanlık Bölümü
[3]Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Psikolojik Danışmanlı Bölümü
[4]Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[5]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü
[6]İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-75 **Referans Numarası: 241**

DÜZENLİ BAĞIŞ YAPAN SAĞLIKLI KAN DONÖRÜNDE YENİ GELİŞEN POZİTİF DİREKT ANTİGLOBULİN TESTİ (DAT) VAR İSE NE YAPALIM?

Ferit Sarı[1], M. Yavuz Selçuk[1], K. Bahriye Payzın[1]

[1]İzmir Egepol Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-76 **Referans Numarası: 243**

NORMAL APTT VE VWF: AG DEĞERLERİ İLE TİP 2 VON WILLEBRAND HASTALIĞI TANISI

M. Yavuz Selçuk[1], Ferit Sarı[1], K. Bahriye Payzın[1]

[1]İzmir Egepol Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-77 **Referans Numarası: 244**

GEBE AKUT İNTERMİTTAN PORFİRİLİ HASTADA NÖROLOJİK BULGULAR EKLAMPSİ Mİ, NÖROLOJİK SEMPTOM MU ?

Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Funda Tanrıkulu[1]

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

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-78 **Referans Numarası: 250**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI MYASTENİA GRAVİS ATAĞI İLE EŞ ZAMANLI SAPTANAN DÜŞÜK DERECELİ MYOFİBROBLASTİK SARKOM: OLGU SUNUMU

Münevver İrem Kök Yılmaz[1], Zübeyde Nur Özkurt[2]

[1]Mardin Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-79 **Referans Numarası: 252**

X'E BAĞLI İKİ GENETİK HASTALIĞIN BİRLİKTELİĞİ: HEMOFİLİ A VE G6PD EKSİKLİĞİ

Mustafa Ozay[1]

[1]Gaziantep Sehir Hastanesi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-80 **Referans Numarası: 254**

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) YÖNETİMİNDE GÖZDEN KAÇAN RİSK: STEROİD-İLİŞKİLİ HİPOFİBRİNOJENEMİ

Fahir Öztürk[1], Gülten Korkmaz[1], Merve Ecem Erdoğan Yön[1], Funda Ceran[1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-81 **Referans Numarası: 258**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İZOLE TROMBOSİTOZ FENOTİPİ: KLİNİK ÖZELLİKLER, RİSK SKOR UYUMSUZLUĞU VE TEDAVİ SONUÇLARI

Ezel Elgün[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Şeyma Yavuz[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Vildan Gürsoy[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

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

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-82 **Referans Numarası: 262**

MULTİPL MİYELOMDA FONKSİYONEL YÜKSEK RİSK VARLIĞININ SAĞKALIMA ETKİSİ; TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Aslı Yüksel Öztürkmen[2], Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[1], Eren Arslan Davulcu[1], Gökhan Aydın[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bakanlığı Sivas Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği

Pediatrik Akut Lösemiler

P-83 **Referans Numarası: 265**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR ÇOCUKTA SİTOMEGALOVİRUS AKTİVASYONU İLİŞKİLİ GUİLLİAN BARRE SENDROMU VE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]

[1]Medicalpark Samsun Hastanesi
[2]Onodokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-84 **Referans Numarası: 267**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PLAZMOSİTOMA ŞEKLİNDE NÜKS OLAN MULTİPLE MYELOMA VAKASI

Merve Kakcı[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[2], Ali Turunç[2], Ayşegül Ezgi Çetin[2], Funda Tanrıkulu[2]

[1]Osmaniye Devlet Hastanesi
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erişkin Akut Lösemiler

P-85 **Referans Numarası: 269**

EŞ ZAMANLI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ VE MULTİPL MİYELOM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Ömer Candar[1], Hasan Aktuğ Şimşek[1], Mesude Falay[2]

[1]Eskişehir Şehir Hastanes
[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-86 **Referans Numarası: 270**

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞI İLE PREZENTE OLAN ANTİFOSFOLİPİD SENDROM OLGUSU

Salih Sertaç Durusoy[1], Sinem Çubukçu[1], Gönül Irmak[1]

[1]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-87 **Referans Numarası: 271**

ON YEDİ YIL İÇİNDE HODGKİN LENFOMADAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA

İlknur Nizam Özen[1], Fatma Aykaş[1], Yüsra Çiftçi[1], Batuhan Büyükyılmaz[1], Sait Emir Şahin[1,2], Volkan Karakuş[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-88 **Referans Numarası: 275**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE ESANSİYEL TROMBOSİTOZ BİRLİKTELİĞİNDE PULMONER KİTLE İLE BAŞVURAN NADİR BİR OLGU: MERVE DOĞRU EFGAN[1], GÜLÇİN ÇELEBİ[2], DERYA EMEL BAKİ[2], ONUR OZAN ARSLAN[2], DERYA DEMİR[3], AJDA GÜNEŞ[4], FAHRİ ŞAHİN[4], GÜRAY SAYDAM[4]

[1]Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Abd
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Abd
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bd

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-89 **Referans Numarası: 284**

GEBELİKTE ORTAYA ÇIKAN ANEMİ VE TROMBOSİTOPENİDEN SİSTEMİK MASTOSİTOZ VE MİYELOFİBROZİSE: ZORLU BİR OLGU: DERYA EMEL BAKİ[1], GÜLÇİN ÇELEBİ[1], AJDA GÜNEŞ[2], NUR AKAD SOYER[2], DERYA DEMİR[3], FAHRİ ŞAHİN[2], GÜRAY SAYDAM[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-90 **Referans Numarası: 297**

KOMORBİDİTELERE SAHİP T315I MUTASYONLU YAŞLI KML HASTASINDA ASCİMİNİB'İN GÜVENLİĞİ VE ETKİNLİĞİ: BİR OLGU SUNUMU

Burcu Altındağ Avcı[1]

[1]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-91 **Referans Numarası: 299**

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TANILI BİR HASTADA GÖRÜLEN NADİR BİR FORM: AKCİĞER TUTULUMU

Tarık Onur Tiryaki[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları-hematoloji

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-92 **Referans Numarası: 300**

NADİR BİR VARYANT AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ VAKASI

Yusufcan Aygül[1], Atakan Turgutkaya[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-93 **Referans Numarası: 301**

POLİSİTEMİA VERA'DA NADİR KAŞINTI NEDENİ: NÖROENDOKRİN TÜMÖR

Müfide Okay Özgeyik[1], Engin Ödemiş[2], Serdar Tokmak[3], Hasan Aktuğ Şimşek[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Eskişehir Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Hematoloji Bölümü
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Eskişehir Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Eskişehir Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-95 **Referans Numarası: 314**

SEKONDER AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fılız Yavasoglu[1], Sevgi Işık[2], Güzin Oğuz[1], Cemre Arslan[1], Gülce Yelkencioğlu[1], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz[1], Beyhan Durak Aras[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-96 **Referans Numarası: 316**

PEDİATRİK LENFOBLASTİK LENFOMADA GELİŞMELER: DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR: 30 YILLIK DENEYİM

Rejin Kebudi[1], Ülkü Miray Yıldırım[1], Başak Koç Şenol[1], Bülent Zülfikar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bölümü

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-97 **Referans Numarası: 321**

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ PATERNLERİ VE MYELOFİBROZİS DÖNÜŞÜMÜ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[2], Derya Demirtaş[3], Abdulkadir Öncedağ[4], Arda Bayar[4], Fatma Temiz[4], Ceren Uzunoğlu Güren[4], Fatma Geçgel Arıkan[4], Meral Uluköylü Mengüç[4], Asu Fergün Yılmaz[4], Tayfur Toptaş[4], Işık Atagündüz[4], Ayşe Tülin Tuğlular[4]

[1]Bursa Şehir Hastanesi
[2]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi
[3]Adana Şehir Hastanesi
[4]Marmara Üniversitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-98 **Referans Numarası: 322**

YAYGIN DERİ NODÜLLERİ İLE NADİR BİR LENFOMA: SUBKUTAN PANNİKÜLİT BENZERİ T-HÜCRELİ LENFOMA SEYRİNDEN ALINTILAR

Kıvanç Koruk[1], Beyza Bozan[2], Simge Erdem[1], Gözde Güngör Şahin[2], Ali Yılmaz Altay[3], Gülçin Yegen[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı
[3]İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Bilimdalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-99 **Referans Numarası: 324**

SESSİZ BİR BULGUDAN AGRESİF BİR TANIYA: ASEMPTOMATİK DALAK LEZYONLARI İLE ORTAYA ÇIKAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Sevinç Hakyemez[1], Elif Demir[1], Hasan Mücahit Özbaş[1]

[1]Giresun Üniversitesi Giresun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-100 **Referans Numarası: 326**

KOLON ADENOKARSİNOMU İLE ORTAYA ÇIKAN SEKONDER MALİGNİTE: UZUN SÜRELİ LENALİDOMİD TEDAVİSİ ALAN BİR MULTİPLE MİYELOM OLGUSU

Kıvanç Koruk[1], Zeynep Saraç[1], Metban Mestanzade[1], Sevgi Beşışık Kalayoğlu[1]
[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-101 **Referans Numarası: 334**

T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONU TAKLİT EDEN PSEUDOMONAS PNÖMONİSİ: BİR OLGU SUNUMU

Çağrı Berhan Kurdu[1], Tuba Yurdusev[1], Sultan Okur Acar[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[1], Şebnem Yılmaz[1], Hale Ören[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi Bd, İzmir

Pediatrik Akut Lösemiler

P-102 **Referans Numarası: 338**

ULTRA NADİR EKSTRAMEDÜLLER GÖZ TUTULUMU İLE SEYREDEN PEDİATRİK B-ALL RELAPSINDA GENOMİK BULGULAR

Alper Akkuş[1,2], Gizem Önder[1,3], Eylül Aydın[1,2], Hüma Günay[1,4], Özkan Özdemir[1,5], Koray Yalçın[6,7], Özden Hatırnaz Ng[1,5]
[1]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul, Türkiye
[2]Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[3]Biyokimya Ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[4]Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[5]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[6]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[7]Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Erişkin Akut Lösemiler

P-103 **Referans Numarası: 345**

DERİN PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN HASTADA AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI

Ceylan Keskin[1], Şerafettin Onkaş[1], Lütfiye Seçil Deniz Balyen[2]
[1]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Abd
[2]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Abd

Erişkin Akut Lösemiler

P-104 **Referans Numarası: 347**

EKSTRAMEDÜLLER LÖSEMİ İNFİLTRASYONUNU TAKLİT EDEN TÜBERKÜLOZ OLGUSU

Tuba Özkan Tekin[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Gunel Musayeva[1], Rıdvan Karaali[2], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-105 **Referans Numarası: 350**

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA MİR-107 EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gözde Fidan[1], Gülçin Günden[1,5], Sevgi Işık[1], Filiz Yavaşoğlu[2], Serap Işıksoy[3], Eren Gündüz[2], Hülya Özen[4], Beyhan Durak Aras[1]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad.
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd.
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ad.
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi Ad.
[5]Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-106 **Referans Numarası: 352**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇMEYEN AĞRI: KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ İLİŞKİLİ AĞRI SENDROMU OLGUSU

Hayrullah Türkmen[1], Şevki Erdem Varol[1], Tuba Mutluer[2], Elif Güler[1], Alphan Küpesiz[1], Funda Tayfun Küpesiz[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Psikiyatri Ad

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-107 **Referans Numarası: 354**

BAŞARILI HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TEDAVİ EDİLEN NADİR BİR LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ TİP 3 OLGUSU

Şevki Erdem Varol[1], Esra Manguoğlu[2], Hayrullah Türkmen[1], Hüseyin Karayılmaz[3], Funda Tayfun Küpesiz[1], Elif Güler[1], Alphan Küpesiz[1]
[1]1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd
[2]2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
[3]3. Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Bd

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-108 **Referans Numarası: 358**

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMADA DAİRESEL RNA CFL1'İN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülçin Günden[1,5], Gözde Fidan[1], Sevgi Işık[1], Deniz Gören[2], İbrahim Öner Doğan[3], Fevziye Deniz Aslan[3], Olga Meltem Akay[4], Hülya Özen[6], Beyhan Durak Aras[1]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
[2]Memorial Şişli Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Koç Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ad
[4]Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bd
[5]Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi Ad.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-109 **Referans Numarası: 366**

MİYELOM TAKLİTÇİSİ OLARAK İKİ VAKADA GÖRÜLEN LEİŞMANYAZİS

Denis Çetin[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Ajda Güneş Ersoy[2], Mine Hekimgil[3], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1]
[1]Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.
[2]İzmir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji A.d.

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-110 **Referans Numarası: 368**

T HÜCRELİ NEOPLAZİLERDE AKIM SİTOMETRİK OLARAK TRBC1 VE TRBC2 DEĞERLENDİRMESİ

Mesude Yılmaz Falay[1], Emine Eylem Genç[2], Mehmet Bakırtaş[2], Aysun Baz Gönderen[4], Abdullah Ağıt[1], Itır Demiriz[1], Hasan Atilla Özkan[1], Mehmet Özen[1], Ömer Candar[3], İlker Bay[3], Lokman Karataş[1], Mahmut Çarın[1]
[1]İstinye Üniveristesi Tıp Fakültesi
[2]Tekirdağ Şehir Hastanesi
[3]Eskişehir Şehir Hastanesi
[4]Kütahya Şehir Hastanesi

Pediatrik Akut Lösemiler

P-111 **Referans Numarası: 369**

NADİR BİR PEDİATRİK OLGU:PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ LÖSEMİ

Emine Yılmaz Orulluoğlu[1], Zühre Kaya[1], Serap Kirkiz Kayalı[1], Ülker Koçak[1]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-112 **Referans Numarası: 372**

ANAGRELİD İLE TEDAVİ EDİLEN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİLİ HASTALARDA GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Kıvanç Koruk[2], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Tayfun Toptaş[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-113 **Referans Numarası: 373**

NADİR DIAPH1 P.R351* VARYANTI ZEMİNİNDE EŞZAMANLI HODGKİN LENFOMA VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIK: TÜRKİYE'DEN YENİ DIAL SENDROMU OLGU SUNUMU

Rana Berru Özince[1], Parvana Hasanova[1], Rabia Yaren Şahin[1], Seçil Salim[1], Işık Atagündüz[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1]

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

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-114 **Referans Numarası: 374**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ BİR ÇOCUKTA DİRENÇLİ CRYPTOSPORİDİUM ENFEKSİYONUNUN BAŞARILI TEDAVİSİ

Emine Yılmaz Orulluoğlu[1], Zühre Kaya[1], Serap Kirkiz Kayalı[1], Onur Türkyılmaz[2], Funda Dogruman Al[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-115 **Referans Numarası: 375**

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ İLE İLİŞKİLİ AĞRI SENDROMU: ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN NADİR BİR AĞRI TABLOSU

Şengül Baran Yerlikaya[1], Cengiz Demir[1], Özlem Beyler[1], Murat Kaçmaz[1]

[1]Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-116 **Referans Numarası: 376**

NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOMDA ELRANATAMAB TEDAVİSİ SIRASINDA ERKEN BAŞLANGIÇLI KONJONKTİVİT: OLGU SUNUMU

Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-117 **Referans Numarası: 378**

VEMURAFENİB İLE TEDAVİ EDİLEN ERİŞKİN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZİS OLGUSU

Ahmet Eren Çipil[1], Handan Çipil[2], Muhit Özcan[3], Işınsu Kuzu[4], Özlem Şahin Balçık[5]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]A Life Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[5]Samsun Özel Medikal Park Hastanesi Hematoloji Kliniği

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-118 **Referans Numarası: 379**

GERİATRİK MULTİPL MİYELOM OLGULARINDA OTOLOG HKHN ÖNCESİ MELFALAN 140 VS 200 MG/M²: SAĞKALIM SONUÇLARI

Taner Tan[1], Erdem Çığ[1], Ahmet Umur Topçu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-119 **Referans Numarası: 380**

BRAF V600E POZİTİF TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİDE VEMURAFENİB+RİTUKSİMAB TEDAVİSİ

Sinan Demircioğlu[1], Atakan Tekinalp[1], Mahmut Selman Yıldırım[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

Erişkin Akut Lösemiler

P-120 **Referans Numarası: 384**

EŞ ZAMANLI KALP VE BÖBREK TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTASININ YÖNETİMİ

Selin Arslan Kirezli[1], Merve Çağla Bilek[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

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

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-121 **Referans Numarası: 385**

İMMÜNSÜPRESİF HASTADA ÇOKLU PRİMER KANSER: SENKRON GELİŞMİŞ DERİ KANSERLERİ VE LENFOMA YÖNETİMİ

Ulviyya Hasanzade[1], Metban Mastanzade[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakultesi, İç Hastalıkları A.b.d., Hematoloi B.d.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-122 **Referans Numarası: 387**

OBİNİTUZUMAB İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Denis Sabriye Bozer[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-123 **Referans Numarası: 391**

KONGENİTAL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: VAKA TAKDİMİ

Efekan Yılmaz[1], Batuhan Bulan[2], Tuba Özkan Tekin[2], Umut Yılmaz[3], Alican Karakoç[4], Deniz Özmen İbiş[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-124 **Referans Numarası: 396**

HEPATOSPLENOMEGALİ VE HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTADA TANISAL İKİLEM

Zeynep Saraç[1], Metban Mastanzade[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-125 **Referans Numarası: 397**

SİNONAZAL LENFOMA VAKASI

Gökhan Burul[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-126 **Referans Numarası: 401**

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İLE SEYREDEN KRONİK LENFOSİTİTK LÖSEMİ VAKASI

Ebru Kavak Yavuz[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

[1]Dicle Üniversitesi

POSTER BİLDİRİLER

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-127 **Referans Numarası: 406**

DİRENÇLİ İTP SAHNESİNDE ROMİPLOSTİM İLE 3 SAHNE: ZAFER, SÜKUNET VE ERKEN VEDA

Tugba Usta Sarı[1], Metban Mastanzade[1], Yunus Çatma[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]
[1]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-128 **Referans Numarası: 407**

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN TEDAVİSİNDE GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI ORAL DEMİR TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Nermin Keni Begendi[1], Mustafa Duran[1]
[1]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-129 **Referans Numarası: 409**

GİNGİVAL HİPERPLAZİ İLE TANI ALAN MULTİPL MİYELOM OLGUSU

Yagut Allahverdizade[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Aslıhan Sezgin[1], Hasan Sami Göksoy[1]
[1]Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-130 **Referans Numarası: 416**

TONSİL NON-HODGKİN LENFOMALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİYE YANIT VE PROGNOZUNUN ANALİZİ

Merve Yüksel[1], Berke Yurdakul[2], Gülcan Kökcü[1], Melis Bektaş[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Meltem Kurt Yüksel[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-131 **Referans Numarası: 417**

TAM KAN SAYIMINDA YÜKSEK VEYA OKUNAMAYAN MPV DEĞERİ OLAN HASTALARIN GENETİK DAĞILIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sultan Aydın[1], Fatma Betül Özen[1], Ayşe Öz[1], Aysel Ünal[2]
[1]Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji, Sbü Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Tıbbı Genetik, Sbü Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-132 **Referans Numarası: 419**

SEKONDER MSS LENFOMASINDA ALIŞILMADIK HİSTOLOJİ

Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], Merve Yüksel[2], Güldane Cengiz Seval[2], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]
[1]Medicana International Ankara Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-133 **Referans Numarası: 422**

JAK2V617F POZİTİF ESANSİYEL TROMBOSİTOZA EŞLİK EDEN HERMANSKY PUDLAK SENDROMU VE DBBHL BİRLİKTELİĞİ

Sena Baytar[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Melis Dila Özer Çerme[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-134 **Referans Numarası: 423**

10 RENKLI AKIM SİTOMETRİ İLE NORMAL VE MALİGN PLAZMA HÜCRELERİNİN İMMÜNFENOTİPİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Mesude Yılmaz Falay[1], Sanem Meral[2], Abdullah Ağıt[3], Tarık Ercan[4], Hasan Atilla Özkan[5], Ömür Gökmen Sevindik[7], Itır Sirinoğlu Demiriz[6], Lokman Karataş[1], Mahmut Çarın[1]
[1]İstinye Üniveristesi Tıp Fakültesi
[2]İstanbul Medipol Mega Hastanesi
[3]Bahçelievler Medikal Park Hastanesi
[4]Göztepe Medikal Park Hastanesi
[5]Pendik Medikal Park Hastanesi
[6]Liv Ulus Hastanesi
[7]Florance Nightingale Hastanesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-136 **Referans Numarası: 427**

AL AMİLOİDOZ SEYRİNDE PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU

Mustafa Kağan Erener[1], Ali Ahadzade[2], Batuhan Bulan[2], Guldana Zulfaliyeva[2], Dilek Keskin[3], 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
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-137 **Referans Numarası: 430**

ERİŞKİN VULVAR TUTULUMLU LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ – OLGU SERİSİ

Betül Kübra Tüzün[1], Derya Demir[2], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-138 **Referans Numarası: 431**

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TAKLİT EDEN ATİPİK RENAL KRONİK GVHD: OLGU SUNUMU

Betül Kübra Tüzün[1], Tuğba Mermer Aydın[2], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-139 **Referans Numarası: 434**

BİR TAŞLA İKİ KUŞ: AKALABRUTİNİB İLE KLL VE ANJİYOÖDEM KONTROLÜ

Zeynep Saraç[1], Simge Erdem[1], Kıvanç Koruk[1], Metban Mastanzade[1], Merve Hürmet İğde[1], Osman Ozan Yeğin[1], Aslı Akkor[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]
[1]İstanbul Tıp Fakültesi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-140 **Referans Numarası: 443**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA UZAMIŞ TROMBOSİTOZ: KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ VE BİR MPL VARİANTI TANIMLANAN ESANSİYEL TROMBOSİTOZ VAKASI

Hatice Mine Çakmak[1], Fatih Demir[1,2]
[1]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı
[2]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

28 Ekim-2 Kasım 2025, ANTALYA

KONUŞMA METİNLERİ

Virüs Spesifik T Antijenleri

Dr. Alpay YEŞİLALTAY
Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul

Virus-specific T-cell (VST) terapisi, hücresel tedavi türlerinden biridir. Bu tedavi, özellikle hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) veya solid organ nakli sonrasında hastanın karşılaşabileceği virüslere karşı bir tedavi yöntemi olup, ilk çalışmalar 26 yıl önce, Riddell tarafından, sağlıklı bir donörden elde edilen virüs spesifik T hücrelerinin, otojen CMV enfekte fibroblastlardan ex-vivo olarak üretilebileceğini göstermesiyle başlamıştır. Virüs spesifik T hücreleri (VST),ilk olarak allojenik kök hücre nakli (SCT) alıcısına transfer edildiğinde, GVHD (graft-versus-host hastalığı) oluşturmadan CMV enfeksiyonlarını engellemesi sonucu bu hücrelerin CMV hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde güvenli ve etkili olduğu ortaya koyulmuştur. VST uygulamaları, sonrasında bugüne kadar Epstein Barr Virüsü ,Adenovirüs, BK virüsü ve HHV6 gibi yaygın post-transplant viral patojenleri hedefleyen çeşitli virüs spesifik T hücrelerinin üretimine geçilmiştir.

VST ürünleri, bağışçı kaynaklı veya üçüncü taraftan olabilir. Bağışçı kaynaklıda:Kaynak kemik iliği transplantasyonunda kullanılan kök hücreleri bağışlayan donördür .Üçüncü tarafta ise,Kan, sağlıklı bir bağışçıdan alınır,bunun için birden fazla alıcı için kullanılabilir. Bu "hazır ürün", doğru eşleşme yapan hastalar için saklanır ve kullanılabilir. Donör kaynaklı viral spesifik adaptif hücre tedavisinin üretimi ve uygulanmasındaki bazı sınırlamalar nedeniyle bankalanmış, raflardan temin edilebilen veya "üçüncü taraf" olarak adlandırılan T hücreleri kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Bu amaçla uygun çeşitliliğe sahip bankalar oluşturulmuş ve bu bankalar, yalnızca hemen erişilebilir olmalarının yanı sıra, HLA uyumsuz HCT alıcıları içinde avantajlar sunmaktadır. Bankalanmış T hücreleri, HLA kısıtlamaları açısından karakterize edildiğinden, virüsle enfekte hücrelerde bulunan ve hasta tarafından ifade edilen HLA alleli ile kısıtlanmış T hücreleri seçilebilir. Bazen hastaların, bir HLA alleli tarafından sunulan epitoplara özgül viral spesifik T hücrelerine yanıt vermemesi, ancak başka bir üçüncü taraf donörden alınan, farklı bir HLA alleli tarafından sunulan farklı bir epitop için özgül T hücreleriyle tedaviye yanıt vermesi de olasıdır.

VST tedavisindeki sınırlamalar arasında, HCT donöründen türetilen viral spesifik T hücrelerinin etkinliği için daha kritik olan konu, HLA kısıtlamasıdır. HLA allellerinin varyantları, belirli viral epitopları sunma kapasitesinde farklılık göstermesi sonucu yakalama yöntemini zorlaştırabilir. HLA uyumsuz transplantasyon durumunda, viral spesifik CTL'ler, HCT alıcısı ile paylaşılan bir HLA alleli olmadığı için sitotoksisite açısından kısıtlanabilir ve bu konak enfekte hedeflerinin tedavisinde etkisiz olmasına neden olabilir. Bu sorun, viral spesifik T hücre hattı infüzyon öncesinde HLA kısıtlaması açısından değerlendirilmediğinde özellikle problemli hale gelebilir.Bunun sonucu HCT donörü ya da hasta dışında sağlıklı bireyler türetilen bankalanmış kısmi HLA uyumlu viral spesifik sitotoksik T hücrelerinin kullanımını keşfetmeye yönlendirmiştir. Diğer bir zorluk daha önce söz konusu virüse karşı duyarlı olmamış donörlerden viral spesifik popülasyonlar üretmekdeki zorluktur.

Donör Lenfosit Infüzyonu (DLI): Allo-HCT (alojenik kök hücre nakli) bağlamında ilk kullanılan immünoterapötik yaklaşım, işlenmemiş donör lenfositlerinin adaptif transferini içeren. DLI olmuştur. Ancak, bu yaklaşımın etkinliği, periferik kanda hafıza VST'lerinin düşük fre-

kansları ,özellikle akut virüsler için sınırlıdır. Bu amaçla antiviral hafıza T-hücre aktivitesini korurken GVHD riskini azaltmak için bir dizi yaklaşım araştırılmıştır. DLİ' lerden naif T hücrelerinin seçici olarak uzaklaştırılması (CD45RA pozitif hücrelerin immünomanyetik olarak uzaklaştırılması) alloreaktif T-hücre yanıtlarını sınırlamanın bir yolu olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak allo-HCT sonrası naif T-hücrelerinin uzaklaştırılmasıyla yapılan DLİ infüzyonlarının güvenliği ve uygulanabilirliği gösterilmiştir. HCT ortamlarında, naif T hücrelerinden arındırılmış, hafıza T hücresi zenginleştirilmiş DLİ infüzyonlarının, tedavi edilen hastalarda akut ve kronik GVHD' nin düşük insidansı ile ilişkili olduğunu ve antiviral korumada iyileşme belirtileri gösterdiğide kanıtlanmıştır.

Dolaşımdaki VST'leri izole etmenin iki doğrudan izolasyon yöntemi vardır: Multimer seçimi ve IFNγ yakalama. Multimer Seçimi yöntemi multimerler, sunulan peptidlere karşı reaktivite gösteren T hücrelerinin özel seçimi için floresanlı veya manyetik etiketlenmiş, peptid yüklü HLA moleküllerinden oluşan komplekslerin kullanımı esasına dayanır. IFNγ yakalama yaklaşımı ise, antijenle uyarılmış, IFNγ üreten hücrelerin manyetik boncuklar kullanılarak izole edilebileceği ve ardından hastalara adoptif transferle verilebileceği bir alternatif seçim yöntemini temsil eder. Bu yaklaşımın üstünlüğü, tüm antijen kaynaklarının kullanılması durumunda hem CD4+ hem de CD8+ antijen-spesifik T hücrelerinin izole edilmesini sağlamasıdır.

Virüs-Özgü T Hücrelerinin Ex Vivo Genişlemesi amacı ile, antijen yüklü antijen sunan hücrelerle (APC'ler) tekrarlanan in vitro uyarım yoluyla virüs-reaktif popülasyonları amplifiye edilmesi gerekmektedir .Bu amaçla CMV, ex vivo genişletilmiş T hücreleri ile immünoterapötik olarak hedeflenen ilk virüstür olup sonrasında EBV gelmektedir. Böylelikle hedeflenen patojenlere daha önce maruz kalmış ve dolayısıyla önceden var olan bağışıklığa sahip seropozitif vericiler kullanılır.

Diğer önemli bir nokta son zamanlarda tek bir virüsü değil, birden fazla klinik açıdan problemli virüsü aynı anda hedeflemeyi amaçlayan AdV+EBV (CMV-seronegatif vericilerden) veya AdV+EBV+CMV (CMV-seropozitif vericilerden) için özgüllükleri olan iki veya üç virüs-yönlendirilmiş VST'ler (virüs-spesifik T hücrelerin) üretilmesidir.

Şu ana kadar elde edilen kapsamlı klinik deneyimler, VST infüzyonlarının, allo-HCT alıcılarında viral komplikasyonların yönetiminde güvenliğini ve terapötik faydasını açıkça göstermiştir. Bunlar arasında renal transplantasyon başta olmak üzere solid organ transplantasyonlarında kullanımı, Progresif Multifokal Lökoensefalopati, coronavirus ve BK Virüsü Enfeksiyonu ,JC Virüsü Enfeksiyonu Merkel Hücre Virüsü Human Polyomavirus 6 (HPyV6) ve 7 (HPyV7) ve HIV de giderek kullanımları artmaktadır.

Şu ana kadar gelinen noktada VST tedavisinin güvenli olduğunu ve immun sistemi zayıf hastalarda antiviral bağışıklığın yeniden yapılanması ve virüs kontrolü ile ilişkilendirildiği kanıtlamıştır. Üretim yöntemlerindeki gelişmeler , bireyselleştirilmiş tedavi yanında , üçüncü taraf VST ürünlerinin üretimini bu tedavi seçeneğinin kullanımını giderek artıracaktır. VST tedavisinin , birden fazla antiviral özgüllüğü barındırabilecek geniş spektruma dönmesi gelecekte yaygın kullanımını için umut vericidir. VST tedavisinin HCT dışında da genişletilmesi yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Sonuçta, VST tedavisinin antiviral tedavi seçenekleri arasında geniş çapta uygulanabilirliği gelecekte yaygın kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Large Granular Lenfositik Lösemi (LGLL) Tanı ve Tedavisi

Dr. Ayfer GEDÜK
Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Large Granular Lenfositik Lösemi (LGLL), sitotoksik T hücreleri veya doğal katil (NK) hücrelerinden köken alan, nadir görülen kronik bir lenfoproliferatif hastalıktır. LGLL genellikle 50 yaş üzerindeki bireylerde görülür ve erkeklerde hafifçe daha yaygındır. İki ana alt tipi vardır: T hücreli LGLL (%85) ve NK hücreli LGLL (%15).

Hastalığın patogenezinde, kronik antijenik uyarı ve apoptoz mekanizmalarının bozulması sonucu klonal lenfosit birikimi söz konusudur. T-LGLL olgularının yaklaşık %40'ında STAT3 gen mutasyonları saptanır. NK-LGLL'de ise TET2 ve diğer epigenetik regülasyon genlerinde değişiklikler rapor edilmiştir. WHO'nun 5. baskı sınıflamasında, LGLL tanısı koymada morfolojik, immünofenotipik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Klinik olarak hastalar sıklıkla asemptomatiktir veya nötropeni, anemi, splenomegali ve otoimmün hastalıklarla başvurur. En sık görülen klinik bulgular; yorgunluk, tekrarlayan enfeksiyonlar ve bazen romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklardır. Tanı; tam kan sayımı, periferik yayma, akım sitometrisi , T hücre reseptör (TCR) gen yeniden düzenlenme testleri ve STAT3 mutasyon analizleri ile konulur. Kemik iliği biyopsisi çoğu zaman gerekli değildir ancak ayırıcı tanı için yapılabilir.

Tedavi her hasta için gerekmeyebilir; hafif seyirli vakalarda izlem yeterli olabilir. Ancak semptomatik hastalarda, ciddi nötropeni, transfüzyon bağımlı anemi veya otoimmün bulgular varsa tedaviye başlanmalıdır. İlk basamak tedavide en sık kullanılan ajanlar düşük doz metotreksat, siklofosfamid ve siklosporindir. Bu ilaçlar, immünsüpresif etkileri sayesinde klonal lenfosit aktivitesini baskılar. Kortikosteroidler, başlangıç tedavisine destek amaçlı kısa süreli kullanılabilir.

İlk basamak tedaviye yanıt alınamazsa, ikinci basamakta purin analogları (örneğin fludarabin), alemtuzumab (anti-CD52) ve bazı durumlarda rituksimab (özellikle otoimmün komponent eşlik ediyorsa) kullanılabilir. Yeni tedavi araştırmaları arasında STAT3 mutasyonlarını hedefleyen ajanlar ve IL-15/IL-2 sinyalleşmesini engelleyen BNZ-1 gibi ilaçlar yer almaktadır.

Hastalık genellikle kronik seyirli olup, tam kür nadirdir. Ancak tedavi ile hematolojik remisyon sağlanabilir. Ortalama 10 yıllık sağkalım oranı %70 civarındadır. Tedaviye yanıt değerlendirmesi genellikle 4–6 ay sonra yapılır. Klinik izlem sırasında kan sayımı, enfeksiyon varlığı ve ilaç yan etkileri dikkatle takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Magnano L, Rivero A, Matutes E. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Current State of Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. Curr Oncol Rep. 2022;24(5):633-644.
2. Ullah F, Markouli M, Orland M, et al. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Clinical Features, Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Cancers (Basel). 2024;16(7):1307.
3. Zawit M, Bahaj W, Gurnari C, Maciejewski J. Large Granular Lymphocytic Leukemia: From Immunopathogenesis to Treatment of Refractory Disease. Cancers (Basel). 2021;13(17):4418.
4. Marchand T, Pastoret C, Moignet A, Roussel M, Lamy T. Large granular lymphocyte leukemia: a clonal disorder with autoimmune manifestations. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):143-149.
5. Shi M, Morice WG. How I diagnose large granular lymphocytic leukemia. Am J Clin Pathol. 2024;162(5):433-449.

Akut Myeloid Lösemide Kemoterapi Direnci ve Mekanizmaları

Dr. Ayşenur BAHADIR
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

Akut Myeloid Lösemi (AML) agresif hematolojik malignite olup, immatüre myeloid progenitor hücrelerin kontrolsüz klonal genişlemesi ile karakterizedir. AML insidansı 100000' de 4'tür. AML yetişkinlerde en sık teşhis edilen akut lösemidir ve ortanca başlangıç yaşı 68'dir. Tedaviye yanıt oranı, altta yatan genetik/hastalık risk kategorisine, tedavi yoğunluğuna ve yaşa bağlıdır. Yoğun tedavi gören düşük riskli hasta grubunda sağ kalım (OS) %41-62 iken, yüksek riskli grupta %8-25'tir.

Çocuklarda AML lösemilerin %20'sini oluşturur, yetişkinlerin aksine myelodisplastik sendromun devamı olarak ya da sitotoksik tedaviden sonra görülür. Çocuklarda nüks oranı %25-40 oranında olup, dirençli hastalık durumunda sadece %5-10'u birincil tedaviye zayıf cevap vermektedir. Dirençli hastalık durumunda OS oranları %40 altında olduğu görülmüş olup, prognoz kötüdür.

Son yirmi yıldır yeni nesil sekanslama teknolojilerindeki gelişmeler, blastların çoğalması ve sağkalımı için gerekli hücre içi sinyal yolaklarının aydınlatılmasında ve AML patogenezinin anlaşılmasında önemli bilgilere sahip olmamızı sağlamıştır. FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3), B hücreli lenfoma 2 (BCL-2), izositrat dehidrojenaz 1/2 (IDH1/2), CD33, CD47 ve diğerleri sayesinde kritik hedef tedaviler tanımlanmıştır. Hedefe yönelik tedaviler kısmı başarı sağlamış ancak, ilaç direncinin hızlı gelişmesi, sekonder mutasyonlar nedeni ile relaps/refrakter (R/R) olgularda kullanımı sınırlı kalmıştır. Bu nedenle AML'de tedavi direncini önleyebilmek için yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

İlaç direnci mutasyonları

İlaç direnci mutasyonları genellikle tümör hücre popülasyonunda önceden var olan nadir genetik değişikliklere bağlı ya da tedavi sırasında adaptif mutasyonların kazanılması sonucu oluşur.

Hedefe yönelik direnç

Hedef genlerin sekonder mutasyonlar: FLT3, IDH1/2, BAX, TP53 ve CD33 gibi hedef genlerdeki sekonder mutasyonlar, AML hastalarında moleküler hedefli tedavide nükslerin önemli bir nedenini oluşturur

Hedef genlerin amplifikasyonu: Tümör hücrelerinin moleküler hedefli tedaviye direnç geliştirmesini sağlar. AML'de venetoklaks direnci sıklıkla MCL-1, BCL-XL ve BFL-1 gibi alternatif anti-apoptotik BCL-2 ailesi proteinlerinin kompansatuvar upregülasyonu yoluyla ortaya çıkar. BCL-XL lenfoid malignitelerde, MCL-1 AML'de direnç gelişimine neden olur.

Hedef genlerin eksikliği veya downregülasyonu: AML de hedef genlerin eksikliği yada down regülasyonu ilaç bağlama kapasitesini bozarak moleküler hedef tedaviye karşı direnci tetikler. Böylece hedef yüzey bulunabilirliğinin azalması ya da sinyal yollarının bozulmasına neden olur.

Hayatta kalma sinyal yollarının aktivasyonu

Hayatta kalma sinyal yolları olan RAS/MAPK, JAK/STAT5 ve PI3K/AKT/mTOR aktivasyonu onkogen bağımlılığını atlatarak ve lösemik hücre canlılığını sürdürerek AML'de moleküler hedefli tedaviye karşı direnci artırır.

İlaç metabolik enzimleri ve taşıma aracılı direnç

AML'nin moleküler hedefli tedavisinde kritik direnç mekanizmalarını oluşturur. FLT3 inhibitörleri olan kuizartinib, sorafenib ve gilteritinib kemik iliği stromal hücrelerinde yoğun olan sitokrom P450 enzimi CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

Tümör hücrelerinin intrensek adaptif değişiklikleri

Metabolik yeniden programlanma; kanser hücrelerinde metabolik yeniden programlama ile enerji üretimi ve ara metabolik yollardaki adaptasyonlar yoluyla artan biyosentetik ve enerjetik talepleri karşılayarak proliferasyona katkıda bulunur. Bu düzenlemeler, krebs döngüsünün, sitozolik/mitokondriyal redoks dengesinin, oksidatif fosforilasyonun (OxPHOS) ve lipit biyosentezi gibi anabolik süreçlerin düzenlenmesini içerir

Gelişmiş DNA hasar onarımı: DNA lezyonlarının tespit edilmesinde ve onarılmasında kritik bir rol oynar. Onarımı kolaylaştırmak için hücre döngüsünün durmasını veya hasar onarılamaz olduğunda apopitozu başlatır.

Gelişmiş kök hücre özellikleri: Kanser kök hücreleri kendini yenileme kapasitesine ve çok soylu farklılaşma potansiyeline sahiptir. IDH mutasyonlu AML'de kök hücre düzenleyici genlerdeki promotör hipermetilasyonu, mIDG1/2 inhibitörlerine yanıtı azaltır. RUNX ailesi transkripsiyon faktörü 1 (RUNX1), CCAAT/güçlendirici bağlayıcı protein alfa (CEBPA) ve GATA bağlayıcı protein 2 (GATA2) gibi hematopoietik transkripsiyon faktörlerinde birlikte görülen mutasyonlar, terapötik dirençle ilişkili fonksiyonu olmayan yolları tetikler.

Tümör mikroçevresi (TME)

İmmünsüpresif hücreler aracılığı ile direnç: TME immun hücrelerin lösemik hücrelere ulaşmasını engeller ve AML'de anti-tümör immunite etkisini kısıtlar. Çeşitli immunsuprsif komponentler (tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'ler), düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSC'ler), doğal öldürücü hücreler (NK'ler) ve diğerleri moleküler hedefli tedavilere direnci artırır.

Solubıl faktör aracılı direnç: Kemik iliği nişi AML hücrelerinin hayatta kalmasında çok önemlidir. Sitokin ve büyüme faktörü salgılanması yoluyla moleküler hedefli tedavilere direnç kazandırır.

Kaynaklar

1. Song F, Lin S, Xu T, Yang C, Sharavyn B, Naranmandura H, Zhang Y, Huang P.Drug Targeted therapy in acute myeloid leukemia: Resistance and overcoming strategy. Resist Updat. 2025 Jul 31;83:101286.
2. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML..Nat Rev Clin Oncol. 2021 Sep;18(9):577-590.
3. Jädersten M, Lilienthal I, Nilsson C, Fredrikson L, Pronk CJ, Juul-Dam KL, et al. Preci sion oncology to overcome resistance in R/R AML in children and adults requires combinations of cytotoxic, targeted, and immunological treatments. J Intern Med. 2025;1–22.
4. Nilsson C, Linde F, Hulegårdh E, Garelius H, Lazarevic V, Antunovic P, et al. Characterization of therapy-related acute myeloid leukemia: increasing incidence and prognos tic implications. Haematologica. 2023;108(4):1015–25.

EHA ve HEM-TUYEK Sınavlarının Karşılaştırılması

Dr. Bahar SEVGİLİ
Ege Üniversitesi, İzmir

Tıpta uzmanlık eğitimi sürecinde, ölçme değerlendirme sistemlerinin önemli yeri bulunmaktadır. Teorik sınav, uygulamalı sınavlar, kendi kendine öğrenme, sesli kütüphaneler vb materyallerin; öğrenim hedeflerini pekiştirici etkisi gösterilmiştir. Sınavların ise deneyimli ekiplerce hazırlanarak, standardize edilmesi, öğrenim hedeflerini kapsayıcı olması koşullarının sağlanması halinde hem eğitmenlere hem de eğitim görenlere kapsamlı geri bildirim sağlamaktadır.

Çeşitli uzmanlık derneklerinin (iç hastalıkları, cerrahi branşlar vb) periyodik olarak yeterlilik sınav uygulamaları mevcuttur. Hematoloji branşında ise en sık bilinen sınavlar arasında Avrupa Hematoloji Derneğinin (EHA) yılda bir kez, Haziran ayında çoktan seçmeli yeterlilik sınav programı bulunmaktadır.

Pek çok branşta olduğu gibi, hematolojide de ülkelerin kaynakları, olanakları, sigorta kapsamları, hasta ve hastalık ilişkili bölgesel değişen risk faktörleri nedeniyle ülkeden ülkeye klinik yaklaşımda nüans görülebilmektedir. Bu durum, ülkemizde hematoloji eğitim öğreniminde bölgesel varyasyonları da kapsayabilecek bir ölçme değerlendirme sistemine ihtiyacının olduğunu göstermiştir. Bu ihtiyaca yönelik Hematoloji Tıpta Uzmanlık Yönetim Kurulu (HEM-TUYEK) kurularak 2023 yılında teorik ve uygulama sınav uygulamasına başlanmıştır.

Benzer Noktalar

- Benign, malign hematoloji, etik uygulamalar, laboratuar ve konsültasyon hematolojisi üzerine çoktan seçmeli sorular içermektedir.
- Sorular, sınav komitesi tarafından zorluk derecesine göre sınıflandırılmakta ve bu sınıflar arası dengeli dağılım oluşturulmaktadır.
- Her iki sınavda da eğitim komisyonlarının oluşturduğu çekirdek eğitim müfredatını kapsayacak şekilde soru dağılımı ve seçimi yapılmaktadır.
- Çevrimiçi ortamda ve merkezi sistem üzerinden sınav yapılmaktadır.
- Soru başına düşen süre benzerdir.
- Sınav sonrasında konulara göre değerlendirme raporları gönderilmektedir. Bu raporlar, katılımcı bilgileri gizlenerek sınav hazırlama komitesinde de incelenmektedir.
- Sınav hakkında içerik, süre yeterliliği, zorluk derecesi, soru ve cevapların açıklığı hakkında, açık uçlu sorular da içeren geri bildirim alınmaktadır.
- Sınav sonunda başarılı katılımcılara sertifika verilmektedir. Bu sertifika 5 yıl geçerli kabul edilmektedir.

Farklı Noktalar

EHA tek aşamalı sınav yapmakta, çoktan seçmeli sorular arasında laboratuar ve morfoloji değerlendirme soruları içermektedir. HEM-TUYEK, 2 aşamalı sınav yapmakta, bir aşaması açık uçlu sorular da içeren bir pratik uygulaması içermektedir.

- EHA Board hem pediatrik, hem erişkin hematoloji alanında sorular içermektedir. Bu durum, Avrupa ülkelerinde hematoloji müfredatının kendi içinde farklılık göstermesinden kaynaklı olarak planlanmıştır. HEM-TUYEK sınavında ise erişkin ve pediatrik hematoloji alanları ayrı ayrı kategorize edilmiştir.
- HEM-TUYEK uygulama sınavında, pek çok yeterlilik sınavında bulunmayan simüle hasta ile görüşme uygulaması bulunmaktadır. Bu basamakta hem ilgili konu üzerine bilgi düzeyi ölçülmekte; hem iletişim becerileri, zaman yönetimi, analitik yaklaşım da deneyimli ekiplerce test edilmektedir. Yine HEM-TUYEK uygulama sınavında eğitim materyallerinin aday tarafından kullanım biçimi, tertip uygulamaları da değerlendirme kapsamındadır
- HEM-TUYEK uygulama sınavında açık uçlu sorular, yorum soruları da bulunmaktadır.
- EHA Board öncesinde ve yıl sonunda gelişim testi (progress test) uygulaması mevcuttur. Bu sınav, kişilerin sınav simülasyonu gerçekleştirmesi amacıyla oluşturulmuş olup geçme/kalma veya sertifika uygulaması bulunmamaktadır. Ülkemizde de benzer formatta deneme testi çalışmaları devam etmektedir.
- EHA Board, ücretli olup HEM-TUYEK sınavı ücretsizdir.
- EHA Board için katılımcı kısıtlaması bulunmamakta; ancak eğitim sürecinin sonuna yaklaşmış adayların ya da yakın zamanda mezun olmuş/ kendi kendini test etmeyi amaçlayan hematologlar hedef kitle olarak belirlenmiştir. HEM-TUYEK teorik sınavı, yan dal eğitiminin son 6 ayında olan adaylara; pratik sınavı ise teorik sınavı başarıyla geçen/ EHA Board sertifikası bulunan ve eğitim sürecini tamamlamış yan dal uzman hekimlere yönelik olarak planlanmıştır.
- Geliştirilebilecek Noktalar Hakkında Konuşmacı Önerileri:
- Ülkemizde de deneme sınavı/ gelişim testi uygulaması getirilmesi: hem sınav formatı hakkında daha detaylı fikir sahibi olma imkanı sağlayacaktır; hem kendi kendine gelişim süreci hakkında daha detaylı bilgi sunabilecektir. Bu sınavlar, çekirdek müfredatta her fakülte tarafından adaylara periyodik sınav uygulaması geliştirilerek ve merkezi hale getirilerek daha geniş popülasyonun değerlendirmesine katkı sağlayabilecektir.
- Pratik sınav eğitim materyallerinin geliştirilmesi: Bazı adayların; kullanılan mikroskop ile ilgili teknik sorunlar yaşadığı bildirilmiş olup geri bildirimler üzerine iyileştirme çalışmaları yapılmaktadır.
- Laboratuvar uygulamaları ve olası laboratuvar hatalarının yönetimi hakkında sorular: Ülkemiz koşullarında merkezi ve standardize laboratuvarlara erişimde pek çok klinisyen sorun yaşamakta; olası laboratuvar sorunlarının çözümü ise sıklıkla klinisyenlerden beklenmektedir. Hematoloji laboratuvarında yaşanan olası güç değerlendirmeler ve çözümleri hakkında değerlendirme soruları düşünülebilir.

Son Söz

Hematoloji eğitim ve öğretim sisteminin gelişmesinde her iki sınavın da yeri büyüktür. Sınava katılım arttıkça ölçme ve değerlendirme sistemlerinin kıymeti artacak, bu durum hem eğitmen hem de eğitim gören meslektaşlarımıza katkı sağlayacaktır.

Çocukluk Çağı Lösemilerinde İnfertilitenin Önlenmesi

Dr. Barbaros Şahin KARAGÜN
Acıbadem Üniversitesi, İstanbul

Çocukluk çağı lösemileri, özellikle akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML), gelişmiş tedavi protokolleri sayesinde yüksek sağkalım oranlarına ulaşmış hastalık gruplarıdır. Ancak artan yaşam süresi, bu hastalarda uzun dönem komplikasyonların, özellikle infertilite riskinin önemini artırmıştır [1]. Gonadal fonksiyon kaybı, kemoterapi, total vücut ışınlanması (TBI) ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) gibi tedaviler sonucu ortaya çıkabilir [2]. Bu nedenle, lösemi tedavisinde yalnızca yaşamın uzatılması değil, yaşam kalitesinin korunması da hedeflenmelidir. Fertilite koruma stratejileri artık erken dönemde multidisipliner yaklaşımla planlanmaktadır. [3].

Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Lösemide infertilite gelişimi çok faktörlüdür. Alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, busülfan, ifosfamid) DNA hasarı yaratarak germ hücrelerini etkiler [4]. Antrasiklinler ve antimetabolitler de gonadal vasküler hasara yol açabilir [5]. TBI ve kraniyospinal radyoterapi, hipotalamo-hipofizer aksa zarar vererek sekonder hipogonadizm oluşturabilir [6]. HKHT öncesi kullanılan yüksek doz kemoterapi ve radyasyon protokolleri gonadal rezervi belirgin azaltır [7]. Yaş, tedavi yoğunluğu ve tedavi sonrası geçen süre, infertilite riskini belirleyen ana faktörlerdir [8].

Fertilite Koruma Yöntemleri

Lösemili çocuk ve ergenlerde fertilite koruma stratejileri, cinsiyet ve pubertal döneme göre değişir. Ergen erkeklerde semen kriyoprezervasyonu, etkinliği kanıtlanmış tek yöntemdir [9]. Prepubertal erkeklerde testis dokusu dondurulması henüz deneysel düzeydedir ve malign hücre kontaminasyonu riski taşır [10]. Ergen kızlarda oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu altın standarttır; ancak lösemi tedavisinin aciliyeti, hormon stimülasyonuna zaman bırakmayabilir [11]. Prepubertal kızlarda over dokusu kriyoprezervasyonu tek seçenektir; fakat hematolojik malignitelerde mikrometastaz riski nedeniyle yeniden implantasyon önerilmemektedir [12].

GnRH agonistleri, over aktivitesini baskılayarak gonadları korumayı amaçlar; ancak çocukluk çağı lösemilerinde etkinliği sınırlıdır [13]. Radyoterapi planlamasında gonadların korunması, modern IMRT ve proton tedavisi teknikleri ile daha güvenli hâle gelmiştir [14]. Ayrıca total vücut ışınlaması gereken olgularda, gonad dozlarının azaltılması yönünde protokoller geliştirilmektedir [15].

Etik, Klinik ve Lojistik Kısıtlamalar

Lösemide fertilite koruma planlamasının önündeki en büyük engel, tedaviye başlamadaki zaman baskısıdır [16]. Lösemi genellikle acil tedavi gerektirir ve bu durum kriyoprezervasyon işlemleri için gereken süreyi kısıtlar. Ayrıca prepubertal hastalarda sperm veya oosit elde etmek mümkün değildir. Doku dondurma yöntemlerinde kanser hücresi bulaşma riski, özellikle sistemik malignitelerde, önemli bir etik tartışma konusudur [17]. Hastanın yaşı, hastalık tipi, tedavi planı ve prognozu göz önüne alınarak, her vaka bireysel olarak değerlendirilmelidir [18].

Klinik Yaklaşım ve Öneriler

1. Lösemi tanısı konar konmaz fertilite riski değerlendirmesi yapılmalı ve aile ilgilendirilmelidir.
2. Uygun ergen erkek hastalarda semen kriyoprezervasyonu öncelikli tercih edilmelidir.
3. Kız hastalarda hormon stimülasyonu için yeterli zaman varsa oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu planlanmalıdır.
4. Prepubertal olgularda doku dondurma yalnızca deneysel ve etik kurul onayıyla yapılmalıdır.
5. Radyoterapi planlamasında gonad koruyucu teknikler kullanılmalı, mümkünse over transpozisyonu düşünülmelidir.
6. Tedavi sonrası gonadal fonksiyon değerlendirmesi (FSH, LH, AMH, ultrasonografi) düzenli aralıklarla yapılmalıdır.
7. Uzun dönem fertilite izlem protokolleri oluşturulmalı ve onko-fertilite merkezleriyle iş birliği sağlanmalıdır.

Sonuç

Çocukluk çağı lösemilerinde infertilite, tedavi sonrası yaşam kalitesini belirleyen önemli bir komplikasyondur. Günümüzde fertilite koruma stratejileri giderek standart tedavi protokollerine entegre edilmekte olsa da, özellikle prepubertal dönemdeki hastalarda deneysel uygulamalara duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Gelecekte in vitro maturasyon ve kök hücre temelli tekniklerin gelişmesiyle, lösemi hastalarında kontaminasyon riski olmaksızın fertilite korunması mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Green DM et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2010.
2. Wallace WH et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: a practical guide. Nat Rev Clin Oncol. 2014.
3. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2023.
4. Meistrich ML. Male gonadal toxicity. Pediatr Blood Cancer. 2009.
5. Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-pituitary and gonadal dysfunction in childhood cancer survivors. Endocr Rev. 2019.
6. Sklar CA, et al. Endocrine complications of pediatric hematopoietic cell transplantation. Endocr Rev. 2016.
7. Chow EJ, et al. Late effects of hematopoietic cell transplantation in childhood leukemia. Blood. 2017.
8. Sanders JE, et al. The impact of total body irradiation on fertility. Blood. 2014.
9. Wyns C, et al. Fertility preservation for boys: prepubertal and adolescent options. Hum Reprod Update. 2021.
10. Picton HM, et al. Preservation of fertility in children treated for cancer: clinical and research progress. Hum Reprod. 2015.
11. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. N Engl J Med. 2017.
12. Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation. Fertil Steril. 2019.
13. Lambertini M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for ovarian protection: meta-analysis. J Clin Oncol. 2018.
14. Shank LM, et al. Modern radiation techniques and fertility preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020.
15. Wallace WH, et al. Total body irradiation and fertility outcomes in leukemia survivors. Lancet Oncol. 2018.
16. Salama M, Woodruff TK. Patient counseling and ethical considerations in oncofertility. Clin Cancer Res. 2017.
17. Dolmans MM, et al. Risk of malignant cell contamination in ovarian tissue from leukemia patients. Hum Reprod. 2013.
18. Loren AW, et al. Fertility preservation for patients with cancer: clinical guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2019.

Kateter Enfeksiyonları

Dr. Begüm Şirin KOÇ
SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Santral venöz kateterler, günümüzde lösemi tedavisinde intravenöz kemoterapilerin ve antibiyotiklerin uygulamasında, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonunda, kök hücre infüzyonunda, total parenteral nutrisyon sağlamada güvenli ve uzun süreli damar yolu ihtiyacını karşıladığı için hemen her hastada kullanılmaktadır. Hastalardan kan örneği alımında ve tedavi uygulamaları sırasında tekrarlanan damar yolu girişimlerinde işlemlere bağlı hastalarda ağrı-acı ve her işlem öncesi kaygı hissi kateter kullanımı ile büyük oranda ortadan kalkmaktadır. Kateter kullanımın bu faydalarının yanında getirdiği başlıca sorunlardan biri de enfeksiyonlardır.

Santral venöz kateter nedir?

Kalpte, kalbe yakın bir yerde veya büyük damarlardan birinde (vena kava superior ve inferior, internal juguler ven, subklavyen ven, eksternal iliyak ven, ana iliyak ven, brakiosefalik ven, femoral ven) sonlanan intravasküler kateterdir.

Santral venöz kateterler geçici ve kalıcı olarak ikiye ayrılır:

Geçici santral kateterler: Kısa süreli kullanım için, tünelli olmayan ve implante edilmeyen kateterdir (örneğin: geçici hemodiyaliz kateteri)

Kalıcı kateterler

1- **Port kateter:** Subkutan yoldan tünel açılmış ve deriden bir iğne ile erişilebilen kendiliğinden kapanan, sızdırmaz özellikte cilt altına implante edilebilen ve rezervuarı olan kateterdir. Uzun süreli kullanılabilir.

2- **Tünelli kalıcı santral kateter (Hickman®):** Deri altında tünelli bir kısım ve çıkış bölgesinde bir cuff bulunan, cerrahi olarak implante edilen santral kateterdir. 30 günden daha uzun süre kullanılabilir.

Kateter İlişkili Enfeksiyonlar

1- Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SKİ-KDE)

İki günden daha uzun süre santral kateteri olan bir hastada gelişen ve laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonudur. Bu tanıma uyan hastalarda:

- Santral kateterin enfeksiyon günü veya bir gün öncesinde kullanımda olması şarttır.
- İki günden uzun süredir santral kateteri olan hastanın kateteri çekilmiş ise, kateterin çekildiği gün veya bir sonraki gün ortaya çıkan enfeksiyon SKİ-KDE kabul edilir.
- Hastanın hastaneye yattığında implante edilmiş port kateteri varsa katetere bir kez erişim sağlandıktan sonra ve kateter çekildikten bir gün sonrasına kadar geçen süre içinde SKİ-KDE tanısı konulabilir.

(*Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Surveyans Tanı Rehberi-2024*)

2- Lokalize enfeksiyonlar

- **Kateter çıkış yeri enfeksiyonu:** Kateter çıkış bölgesinden ≤2 cm uzaklıkta kızarıklık, sertlik ve/veya hassasiyet oluşmasıdır. Eş zamanlı kan kültürlerinde üreme yoktur. Bakteriyemi eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Çıkış yerinde akıntı varsa örnek alıp gram boyama ve kültürlere gönderilmesi önerilir.
- **Tünel enfeksiyonu:** Kateter çıkış bölgesinden >2 cm uzaklıkta veya tünelli kateterin cilt altı yolu boyunca herhangi bir yerde eritem, sertlik ve/veya hassasiyet ile gösterilen enfeksiyon. Akıntı varsa örnek alınarak gram boyama ve kültürlere gönderilmesi önerilir.
- **Cep enfeksiyonu:** İmplante edilmiş port kateterin subkutan cebindeki enfeksiyon; cep/port bölgesinde hassasiyet, eritem ve/veya şişlik ile ilişkilidir.
- **Komplike enfeksiyon:** 72 saatlik uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen klinik semptomlar veya bakteriyemi, sepsis sendromu bulguları, endokardit, akciğerlerde veya beyinde septik emboli, osteomiyelit veya supüratif tromboflebit gibi kateterden metastaz yoluyla yayılım varsa komplike enfeksiyon kabul edilir.

ABD'de kanserli hastalara yılda 5 milyondan fazla sayıda SVK yerleştirilir ve yılda 250.000 kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu görüldüğü ve bu enfeksiyon ataklarının %27'sinin ölümle sonuçlandığı bilinmektedir. Her atağın maliyetinin 20.000- 45.000$ civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). Erişkin hematoloji kliniklerinde SKİ-KDE sıklığı %18 civarında bildirilmiştir (2). Almanya'da hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan cohort çalışmasına göre SKİ-KDE sıklığı %11.2 oranında olup, SKİ-KDE olan hastaların %39.8'ini AML, %9.1'ini ALL oluşturmakta ve bu hastaların %80'i yüksek risk hastalık grubundadır (3). Pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında yapılan bir çalışmada SKİ-KDE bu hasta grubunda komplikasyonların %32.9'undan ve mortalitenin %9.3'ünden sorumlu bulunmuştur, en yüksek oranı akut miyeloid lösemili hastalara aittir. Aynı çalışmada mantar enfeksiyonlarında daha yüksek port çıkarma oranı (%66,7) ve yüksek mortalite (%33,4) saptanmıştır(4).

Kanser hastalarında ortaya çıkan kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıklığının 0,5-10/1000 kateter günü olarak değişkenlik göstermektedir (5). Hematolojik maligniteli hasta grubunda yapılan Alman çalışmasında SKİ-KDE insidansı ortalama 7/1000 kateter günü bildirilmiştir (3). Pediatrik onkoloji-hematoloji hastalarındaki oranların 1.4-1.9/1000 kateter günü başına insidansa sahip olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizde 2024 yılı ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı raporuna göre, tüm hasta grupları içinde bu oran devlet hastanelerinde 3.3/1000, eğitim ve araştırma hastanelerinde 4.7/1000, üniversite hastanelerinde 7.6/1000 ve özel hastanelerde 1.4/1000 kateter gün olarak raporlanmıştır.

Agresif hematolojik hastalığı olanlar (yoğun kemoterapi alan, akut lösemi, yüksek dereceli lenfoma ve hematopoetik kök hücre nakli olan hastalar), solid tümörü olan hastalara göre daha yüksek risk altındadır. Lösemi hastaları içinde kateter tiplerine göre en düşük risk port kateterlerde, en yüksek risk ise tünelli lümenli kateterlerde bulunmuştur (7). Uludağ üniversitesinin çalışmasında da Hickmann kateterlerde %35 oranında, port kateterde %28 oranında kateter enfeksiyonu saptanmıştır (8). Yalnızca ultrason taramasıyla tespit edilebilen trombozun bile, kateter ilişkili enfeksiyon için bir risk faktörü olduğu ve kateter enfeksiyonunun da tromboz oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir(5) .

Mortalite riski eşlik eden komorbiditeler, kateter tipi ve enfeksiyona etkeni mikroorganizma gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak %12-40 arasında değişmektedir. Hematoloji hastalarında, ağır nötropeni (özellikle nötrofil sayısının <100/mm^3) kateter ilişkili enfeksiyonlarda tüm faktörlerden bağımsız olarak mortalite riskini arttırmaktadır (5). Pediatrik hematoloji- onkoloji hastalarında SKİ-KDE'nin mortalite oranının %9-10 olduğu tahmin edilmektedir. Mevcut kanıta dayalı stratejilerle kateter enfeksiyonlarının %70 kadarının önlenebileceği bilinmektedir.

Kateter ilişkili enfeksiyon etkenleri

Mikroorganizmalar, kateter yerleştirilmesi sırasında enfekte olan kapatma bölgesinden veya kan yolu ile katetere bulaşabilir. Hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler tarafından oluşabilir. Koagülaz negatif stafilokoklar (CoNS) hematoloji/onkoloji hastalarında en sık tespit edilen bakteridir, ardından sırasıyla diğer Gram-pozitif bakteriler *Staph. aureus, Enterokok* ve *Streptokok* gelmektedir. Çok merkezli bir çalışmada kemoterapi alan hastalarda CoNS, Gram-negatif bakteriler ve Candida spp. sırasıyla %73, %15,5 ve %1 olarak bildirilmiştir (9). Gram negatif bakteriler, nötropenik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının etkeni olarak nötropenik olmayanlara göre daha çok bildirilmektedir. Son çalışmalarda Gram-negatif bakterilerin (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella*) sıklığı %20-27 aralığında değişmektedir. Ancak bunun muhtemel nedeni, kateter enfeksiyonundan çok nötropenik hastalarda gelişen mukozal bariyer hasarı ile barsaktaki mikroorganizmalarının bakteriyel translokasyonu sonucu kan dolaşımı enfeksiyonlarının görülmesidir(5).

Kateter kanı kültürü nasıl alınmalıdır?

1. Kan kültürleri aseptik teknik kullanılarak ve antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce alınmalıdır.
2. Perkütan olarak alınan kan örneklerinin alınması için cilt hazırlığında dezenfektan olarak klorheksidin-alkol bazlı solüsyonlar kullanılmalı, dezenfektanın etkisini göstermesi için yeterli zaman bırakılmalıdır. Cilt antisepsisinde %0.5 klorheksidin alkol bazlı solüsyon kullanıldığında, %10 polividon-iyot veya %70 alkol solüsyonlarına kıyasla kateter ilişkili enfeksiyon oranları ve kontaminasyon daha düşük bulunmuştur.
3. SKİ-KDE şüphesi olan hastalarda biri periferik venden, diğeri kateterden olmak üzere iki çift (aerobik ve anaerobik) en az 10 ml kan kültürü alınmalıdır. Çok lümenli venöz kateterler için tüm lümenlerden numune alınmalıdır. Çok lümenli SVK'li çocuklarda, periferik bir bölgeden ziyade farklı lümenlerden kan alınması kabul edilebilir.

SKİ-KDE tanısı nasıl konulur?

Otomatik inkübasyon sırasında aynı patojeni saptayan kateterden alınan kültürde, periferik kan kültürlerinden >2 saatten daha uzun sürede erken pozitiflik, kateter enfeksiyonlarında pozitifliğe kadar geçen ayırıcı süre olarak kabul edilmiş, santral

vasküler kateterli hastalarda kateter enfeksiyonu için duyarlı ve spesifik (%72-100) bir tanısal belirteç olarak bildirilmiştir (negatif prediktif değer %91-92) (10). Bu nedenle, pozitifliğe kadar geçen ayırıcı süre, özellikle damaryolu sorunu olan hastalarda santral kateterin gereksiz yere çıkarılmasını önlemek için yararlı bir tanı aracı olarak önerilmektedir. Ancak *Candida* ve *S. aureus* bakteriyemisi için 2 saatlik ayırıcı süre, bu patojenlerin saptandığı hastalarda SKİ-KDE'yi teşhis etmek veya dışlamak için yetersiz test performansı göstermiştir. Bu nedenle, kandidemi ve *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda SVK'nin korunması için bir karar aracı olarak kullanılması önerilmemektedir.

SKİ-KDE şüphesi durumunda kateter çıkarılırsa, kateter ucu ~ 5 cm uzunluğa kadar kesilmeli ve taşıma için steril bir kuru kaba yerleştirilmelidir. Enfeksiyonun mikrobiyolojik teşhisi için kateter örneği kültür çalışmasına gönderilir.

Kateter ilişkili lokal enfeksiyonların tanısı

Kateter çıkış bölgesi enfeksiyonları ve tünel enfeksiyonlarının tanısı klinik belirti ve semptomlara dayanır. SVK çıkış bölgesinde akıntı varsa kültür ve boyama için süründü almayı bazı yazarlar önermektedir. Ancak, çıkış bölgesinde pürülan sekresyon olsa bile cilt süründüleri kolonize edici ve patojenik mikroorganizmalar arasında güvenilir bir ayrım yapılmasına izin vermez ve kateter enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda sınırlı geçerliliğe sahiptir.

Tedavi

Klinik olarak SKİ-KDE şüphesi olan her hastada önce kan kültürleri alınarak ampirik antibiyoterapiye hemen başlanmalıdır. Ardından enfeksiyon kaynağını araştırmak için ayrıntılı fizik muayene ve tanısal görüntülemeler yapılır. Başka odak varsa enfeksiyon kaynağı tedavi edilir. Başka odak yoksa SKİ-KDE ön tanısıyla ampirik tedaviye devam edilir. Ampirik antibiyotik seçimi hastalığın klinik şiddetine, hastanın komorbiditeleri ve bilinen potansiyel bakteriler ile kolonizasyona ve lokal rezistansa bağlıdır. Yüksek riskli nötropenik hastalarda, piperasilin/tazobaktam, imipenem ve meropenem ampirik antibakteriyel tedavi için uygun seçeneklerdir. Glikopeptitlerin ampirik olarak eklenmesi ise febril nötropenik hastalarda gram pozitif etkenin mikrobiyolojik kanıtı ortaya çıkmadan önerilmemektedir çünkü bu tedavinin antibiyotik direncinde artışla birlikte toksisite riskini arttırdığı ve hastaların sonuçlarını iyileştirmediği çalışmalarda gösterilmiştir (11). Komplike olmayan kateter enfeksiyonları için, etkene bağlı olarak antibiyotik tedavisinin en az 7 gün verilmesi ve ilk steril kan kültürü gününün tedavinin ilk günü olarak sayılması önerilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda en az 2 haftalık sistemik antimikrobiyal tedavi önerilir. SKİ-KDE tedavisinde etkene göre antibiyotik önerileri ve tedavi süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kateter ne zaman çıkarılmalıdır?

Klinik durumun ciddiyeti, tanımlanan patojen ve tedaviye yanıt, kateterin çıkarılıp çıkarılmayacağını belirlemektedir. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda mümkünse kateter çıkarılmalıdır. Tünel ya da cep infeksiyonu varsa kateter çıkarılmalıdır. Erken kateter çıkarılması özellikle klinik durumu kötüleşen, sepsis veya septik şoku olan hastalarda ve endokardit, septik tromboz, abse oluşumu veya osteomiyelit gibi ciddi komplikasyonlarda gereklidir. Hem kateter hem de periferik venin mikrobiyolojik test sonuçlarının ateş gibi enfeksiyon semptomlarıyla birlikte bulunması durumunda, kan kültürlerinde saptanmayan katetere bağlı enfeksiyon oluşma olasılığı nedeniyle kateterin çıkarılması düşünülmelidir. *S. aureus, Candida* enfeksiyonlarında kateter mutlaka çıkarılmalıdır. Gam negatif bakteriler ile enfeksiyon varlığında 48-72 saat içinde kateter çıkarılması önerilir. Kılavuz tel üzerinden yapılan kateter değişimi, kateter çıkarılmasına alternatif bir yol değildir. Bununla birlikte, koagülaz negatif stafilokokun neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları, kateter çıkarılmadan başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Kateterin korunması, klinik olarak stabil hastalarda, koagülaz-negatif stafilokoklar veya Corynebacterium jeikeium varlığında denenebilir. Antimikrobiyal kilit tekniği, sistemik antibiyotik tedavisi ile birlikte "çok ihtiyaç duyulan" enfekte port kateterler için bir seçenek olabilir. Kateter korundu ise, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen tedavinin başlamasından 72 saat sonra devam eden pozitif kan kültürü durumunda veya herhangi bir klinik bozulmada derhal çıkarılması gerekir.

Tablo 1. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında mikrobiyal etkenler, etkene yönelik tedaviler ve tedavi süreleri

Etken	***Tedavi***	**Süre**
Staph. aureus (metisilin-duyarlı)*	Izoksazol penisilin (anti-*staphylococcal penicillin*)	≥2 hafta
Staph. aureus (metisilin-dirençli)*	Glikopopetid, linezolid, daptomisin	≥2 hafta Komplike ise 4-6 hafta
Koagülaz-negatif stafilokok	Duyarlılık testine göre, metisilin dirençli olgularda glikopeptid	Ateş düştükten 5-7 gün sonra (dirençli nötropeni olgularında)
Enterokok	Aminopenisilin; glikopeptid+aminoglikozid (ampisilin dirençli olgularda), vankomisin dirençli ise linezolid	Ateş düştükten 5-7 gün sonra (direçli nötropeni olgularında)
Pseudomonas spp.	Duyarlılık testine göre	≥2 hafta
Stenotrophomonas spp	Kotrimaksazol	≥2 hafta
*Candida albicans**	Duyarlılık paternine göre ekinokandin veya lipozomal amfoterisin, stabilizasyon sonrası flukanazol	≥2 hafta
*Non-albicans Candida spp.**	Ekinokandin; duyarlılık paternine göre azol veya lipozomal amfoterisin-B	≥2 hafta (ilk steril kültürden sonra)
Diğer patojenler	Duyarlılık testine göre	Tanımlanmamış

*Katater erken çıkartılmalıdır

Kateter enfeksiyonlarını azaltmak için önlemler

Kateter örtüsü olarak steril gazlı bez, transparan film veya klorheksidin emdirilmiş pedler kullanılabilir. Steril gazlı bez ile örtüldüğünde iki günde bir, transparan film kullanıldığında ise haftada bir örtü açılarak bakım ve örtü değişimi önerilir. Kateter bölgesi seçiminde femoral bölgeden kaçınılmalı, ultrason eşliğinde kateter yerleştirme tercih edilmelidir. Antimikrobiyal kilit solüsyonlarının kateter enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Antibiyotik kilit tedavisi ise yüksek riskli hastalarda uzun süreli kalıcı kateter kullanımında ve persiste eden kateter enfeksiyonlarında sınırlı kullanımı önerilmektedir. Profilaktik olarak sistemik veya topikal antibiyotik kullanımı kateter yerleştirme öncesi önerilmemektedir.

Antimikrobiyal kilit solüsyonları

Heparinli kilit solüsyonları yaygın olarak kullanılır, ancak port kateteri olan 802 kanser hastasında fonksiyonel problemler ve SVK ilişkili bakteriyemi açısından salin çözeltisine üstünlüğü olmadığı kanıtlandığı için salin çözeltisinin güvenli bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (12). Taurolidin-sitrat-heparin ise tünelsiz katetere sahip 150 nötropenik hematolojik hastayı içeren prospektif çok merkezli bir çalışmada plaseboya göre karşılaştırıldığında kateter enfeksiyonlarında azalma görülmedi (13). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz sonucunda EDTA'lı kilit solüsyonu ile kateter enfeksiyonlarını ve kateter kolonizasyonunun önemli ölçüde azaldığı ve dolayısıyla kateter ömrünün uzadığı bildirilmiştir (14).

Antibiyotik kilit tedavisi (AKT)

SKİ-KDE gelişimini önlemek için kateterin çıkarılması önerilmesine rağmen, alternatif damar yolu zor bulunan ve infüzyon için katetere ihtiyaç duymaya devam eden hastalarda kateter kurtarma denenebilir. AKT, kateter lümenindeki etken mikroorganizmaları yok etmek için minimum inhibitör konsantrasyonunun 100-1000 katı yüksek konsantrasyonda antibiyotiklerin verildiği bir yöntemdir. Uzun süreli kateteri olan, yüksek riskli hastalarda kateter enfeksiyonu persiste eden olgular ile sınırlandırılmalıdır. AKT'nin potansiyel faydasının yanında alerjik reaksiyonlar, toksisite potansiyeli ve ortaya çıkabilecek antimikrobiyal direnç de akılda bulundurulmalıdır. Çocuklarda AKT'nin etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler sınırlıdır.

Kaynaklar

1- Zakhour R, Chaftari AM, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. Lancet Infect Dis. 2016 Nov;16(11):e241-e250.

2- Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg RP, Ebadi E. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. PLoS One. 2020 Jan 24;15(1):e0227772.

3- Schalk E, Teschner D, Hentrich M, Böll B, Panse J, Schmidt-Hieber M, Vehreschild MJGT, Biehl LM. Central venous catheter-related bloodstream infections in patients with hematological malignancies: Comparison of data from a clinical registry and a randomized controlled trial. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Feb;41(2):254-256.

4- Tsai HC, Huang LM, Chang LY, Lee PI, Chen JM, Shao PL, Hsueh PR, Sheng WH, Chang YC, Lu CY. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. J Microbiol Immunol Infect. 2015 Dec;48(6):639-46.

5- Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, Kochanek M, Koldehoff M, Kostrewa P, Claßen AY, Mellinghoff SC, Metzner B, Penack O, Ruhnke M, Vehreschild MJGT, Weissinger F, Wolf HH, Karthaus M, Hentrich M. 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). Ann Hematol. 2021 Jan;100(1):239-259.

6- Cecinati V., Brescia L., Tagliaferri L., Giordano P., Esposito S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012;31:2869–2877.

7- Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, Looke D, Harper J, Clements A. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. J Hosp Infect. 2011 May;78(1):26-30.

8- Sezgin Evim M, Yörük G, Güler S, Parlak A, Çelik F, Çelebi S, Baytan B, Hacimustafaoğlu M, Güneş AM. The Evaluation of Central Venous Catheter-related Complications in Pediatric Acute Leukemia Patients: Single Center Experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2023 Jan 1;45(1):e92-e96.

9- Biehl LM, Huth A, Panse J, Krämer C, Hentrich M, Engelhardt M, Schäfer-Eckart K, Kofla G, Kiehl M, Wendtner CM, Karthaus M, Ullmann AJ, Hellmich M, Christ H, Vehreschild MJ. A randomized trial on chlorhexidine dressings for the prevention of catheter-related bloodstream infections in neutropenic patients. Ann Oncol. 2016 Oct;27(10):1916-22.

10- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrède C. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. Lancet. 1999 Sep 25;354(9184):1071-7.

11- Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 3;6(6):CD003914.

12- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, Verschakelen J, Peerlinck K, Jacquemin M, Stas M. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1892-1899.

13- Gudiol C, Arnan M, Aguilar-Guisado M, Royo-Cebrecos C, Sánchez-Ortega I, Montero I, Martín-Gandul C, Laporte-Amargós J, Albasanz-Puig A, Nicolae S, Perayre M, Berbel D, Tebe C, Riera J, Sureda A, Cisneros JM, Carratalà J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (TAURCAT Study) of Citrate Lock Solution for Prevention of Endoluminal Central Venous Catheter Infection in Neutropenic Hematological Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Jan 27;64(2):e01521-19.

14- Chakraborty S, Bhattacharya S, Ghosh A, Chatterji S. Role of EDTA lock solution in preventing catheter-related bloodstream infections or central line-associated bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2025 Sep 5:1-8.

Febril Nötropenide Antifungal Tedavi

Dr. Birol BAYTAN
Emsey Hospital, İstanbul

Bu yazıda, febril nötropenide invazif fungal hastalık (IFD) riskinin yönetimi için güncel kılavuzlar (ECIL-10, IDSA/PIDS pediatrik kılavuzu 2023, ESMO ve ilgili Avrupa rehberleri) doğrultusunda erişkin ve pediatrik hastalara ilişkin pratik önerileri özetledim.

Tanımlar ve Risk Sınıflaması

Temel Tanımlar

- Ateş: ≥38.3°C tek ölçüm veya ≥38.0°C'nin ≥1 saat sürmesi.
- Nötropeni: mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500/mm^3 veya 48 saat içinde <500/mm^3 olması beklenen durum.

IFD için Yüksek Riskli Hasta Profilleri

- AML/MDS indüksiyon kemoterapisi alan erişkinler
- Allojenik HSCT alıcıları (özellikle GVHH veya yoğun immünsüpresyon).
- Uzamış (>7–10 gün) ve derin nötropeni beklenenler.
- Yoğun kemoterapi alan pediatrik ALL/AML (özellikle indüksiyon veya gecikmiş intensifikasyon fazları).

Profilaksi

Yüksek risk gruplarında küf etkin antifungal profilaksi standardıdır. ECIL güncellemeleri erişkin AML/MDS indüksiyonunda posakonazolü birinci seçenek olarak desteklemeye devam etmektedir; allojenik HSCT erken döneminde küf etkin bir azol veya ekinokandin düşünülebilir. Çocuklarda endikasyon ve yaşa göre ajan seçimi daha bireysel yapılır.

- Erişkin AML/MDS indüksiyonda: Posakonazol (tablet/süspansiyon) birinci tercih.
- Allo-HSCT erken dönem: Posakonazol/itrakonazol (etkileşimlere dikkat) veya ekinokandin; merkez epidemiyolojisine göre seçim.
- Çocuklarda: Yaş/ilaç etkileşimi/kemoterapi rejimine göre posakonazol (≥13 yaş tablete uygun), vorikonazol, ekinokandin seçenekleri; vincristin ile azol etkileşimine (ciddi nöropati riski) özellikle dikkat edilmeli.

Tanısal Yaklaşım (Tanı-odaklı / Preemptif Strateji)

- Yüksek riskli ve persistan febril hastada 48–72 saat içinde toraks BT; başlangıç basamaklarında PA akciğer grafisi yeterli değildir.
- Serum/Plazma galaktomannan (GM) yüksek risk erişkinde seri (örn. haftada 2) izlem; pozitiflikte preemptif tedavi/inceleme.
- BAL GM ve kültür/NAAT; uygun hastada sinüs ve diğer odak görüntülemeleri.
- β-D-glukan erişkinde yardımcı; pediatrik geçerlilik sınırlı ve yalancı pozitifliklere dikkat.

Ampirik/Preemptif Antifungal Başlama Kriterleri

1. Yüksek riskli hastada geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen ≥96 saatte persistan ateş ve klinik stabilite: ampirik veya tanı-odaklı (preemptif) antifungal düşünülür.
2. Klinik kötüleşme, hemoinstabilite, odak şüphesi (örn. akciğer BT'de halo işareti): derhal küf etkin tedavi başlanabilir.
3. Antimold profilaksi almayan yüksek riskli çocuklarda: persistan ateşte preemptif yaklaşım (görüntüleme/GM) veya ampirik tedavi önerilir; düşük riskli çocuklarda rutin ampirik antifungal önerilmez.

İlaç Seçimi – Erişkin

Aşağıdaki seçimler merkez epidemiyolojisi, önceki profilaksi, ilaç etkileşimleri ve organ fonksiyonlarına göre bireyselleştirilmelidir.

İlaç Seçimi – Pediatrik

Pediatrik dozlar yaşa ve kiloya göre ayarlanmalıdır. Vincristin ile azol etkileşimine dikkat.

Tedavi Süresi ve De-eskalasyon

- Radyolojik ve mikrobiyolojik bulgulara göre hedefe yönelik tedaviye geçiş (ör. IPA tanısında vorikonazol/isavuconazol; mukormikozda L-AmB ± posakonazol/isavuconazol).
- Klinik stabil ve görüntüleme düzelmesi gösteren olguda en az 6–12 hafta (IPA) veya odak ve immünsüpresyona göre daha uzun; kandidelemide kaynak kontrolü sonrası 14 gün ve kültür negatifliği kuralı.
- Negatif tanısal çalışma ve klinik düzelme halinde azol/ekinokandin kesilmesi değerlendirilebilir.

Terapötik İlaç İzlemi (TDM) ve İlaç Etkileşimleri

- Vorikonazol ve posakonazol (süspansiyon) için TDM önerilir.
- Azoller; vincristin, siklosporin, takrolimus, sirolimus, triazollarla etkileşir. QT uzaması ve hepatotoksisite izlenmelidir.
- Amfoterisin B liposomal: nefrotoksisite/hipokalemi/hipomagnezemi için yakın takip edilmeli.

Özel Durumlar

- Yoğun antibakteriyel tedaviye rağmen hemodinamik instabilite: L-AmB ile hızlı kapsama; eş zamanlı tanı girişimleri (BAL vb.).
- Akciğer nodülleri/halo işareti: bronkoskopi + GM ve kültür; antifungal gecikmeyin.
- Mucor şüphesi (radyoloji/nekrotik sinüzit): azol temelli rejimlerden kaçın, L-AmB tercih edilmeli; cerrahi değerlendirme yapılmalı.
- ECMO, ileri böbrek/karaciğer yetmezliği: farmakokinetik değişikliklere göre doz/TDM ayarlayın.

Önerilen Başlangıç Ajanları (Erişkin)

Klinik Durum	***Ajan (İlk Tercih)***	***Doz (Erişkin)***	***Notlar***
Ampirik (yüksek risk, persistan ateş)	Lipozomal Amfoterisin B	3–5 mg/kg IV günlük	Böbrek toksisitesi daha az; geniş spektrum (Mucor dâhil)
Ampirik/Preemptif	Vorikonazol	6 mg/kg IV q12h ×2 doz, sonra 4 mg/kg q12h (veya PO)	TDM hedeflenir; QT uzaması/etkileşimler
Alternatif (özellikle azol kontrendike/etkileşim)	İsavuconazol	200 mg IV/PO q8h ×6 doz, sonra 200 mg günlük	Daha az QT etkisi; Mucorales etkinliği
Kandida kuşkusu/kolonizasyonu yüksek	Ekinokandin (kaspofungin/mikafungin/anidulafungin)	Standart yükleme/idr. doz	C. glabrata/krusei için uygun; azol etkileşimlerinden kaçınma

Önerilen Başlangıç Ajanları (Çocuk)

Klinik Durum	***Ajan***	***Tipik Doz (Çocuk)***	***Notlar***
Ampirik/preemptif, küf şüphesi	Lipozomal Amfoterisin B	3–5 mg/kg/gün IV	Geniş spektrum; renal izlemler
Ampirik/preemptif (seçilmiş olgular)	Vorikonazol	IV/PO yaşa-kiloya göre; TDM gerekli	Görsel yan etkiler, karaciğer; vincristin ile dikkat
Azol kontrendikasyonunda	İsavuconazol	Yaş/klinik uygunluğa göre; etiket dışı olabilir	QT kısalması; etkileşim daha az
Kandida kuşkusu	Mikafungin / Kaspofungin	Mikafungin 2–4 mg/kg/g; Kaspofungin yaşa göre	Prematüre ve küçük çocuklarda veri/etiket farklılıkları

Hipereozinofilik Sendrom

Dr. Can ACIPAYAM
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş

Hipereozinofilik sendromlar (HES), eozinofillerin sürekli aşırı üretimiyle karakterize, eozinofilik infiltrasyon ve mediatör salınımının birden fazla organda hasara yol açtığı nadir görülen bir grup hastalıktır. HES çocuklarda ve yetişkinlerde her yaşta görülebilir, ancak hastaların çoğu 20 ila 50 yaşları arasında teşhis edilir. HES, patojenik mekanizmalara göre primer, sekonder ve idiyopatik olmak üzere gruplara ayrılır. Sekonder eozinofili kategorisine sokulamayan ve sıklıkla hipereozinofilik sendrom (HES) olarak adlandırılan primer hipereozinofililer, moleküler patogenezlerinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber, klonal eozinofili ve idiyopatik eozinofili kategorilerine ayrılarak incelenmektedir. Hipereozinofilide eozinofillerin yaptığı doku hasarı sonucu her sistemi etkileyen klinik bulgular ortaya çıkabilmekte özellikle kardiovasküler sistemin etkilenmesi önemli morbitide ve mortalite nedeni olabilmektedir. Tedavinin aciliyeti ve tedavi seçimi, hastanın durumuna, laboratuvar bulgularına ve mutasyon analizi sonuçlarına bağlıdır. Tüm hastalar organ tutulumu, trombotik komplikasyonlar veya hastalığın ilerlemesi durumunda tedavinin planlaması açısından düzenli takibe alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipereozinofilik sendrom; FIP1L1-PDGFRA füzyon proteini, imatinib

Tanım

Hipereozinofilik Sendrom (HES); organ hasarına ve/veya disfonksiyonuna neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra hipereozinofili ve eozinofil aracılı organ hasarı ve/veya disfonksiyonu birlikteliği olarak tanımlanır (1,2). HES nadirdir ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Tahmini prevalansı 100,000'de 0,36 ile 6,3 arasında değişir. HES çocuklarda da gelişebilmesine rağmen çoğu hasta, 20 ile 50 yaş arasında teşhis edilir. HES'in belirli tipleri (örneğin miyeloproliferatif HES) hemen hemen sadece erkeklerde ortaya çıkarken diğer tiplerinde (lenfositik ve idiyopatik HES) cinsiyetler arasında eşit dağılım görülür (1,3).

HES kriterleri şunlardır (1):

1. Hipereozinofili, periferik kanda en az bir ay içinde, iki ayrı zamanda yapılan incelemede mutlak eozinofil sayısının >1,5x109/L (veya >1500 hücre/μL) olması ve/veya dokuda hipereozinofilinin saptanması olarak tanımlanır.
2. Kemik iliğinde eozinofillerin yüzdesi, tüm çekirdekli hücrelerin %20'sini geçmelidir.
3. Patolog değerlendirmesine göre, dokuda eozinofil infiltrasyonunun yaygın olduğu ve/veya belirgin eozinofil granül protein birikimi olduğu saptanmalıdır.
4. Doku hipereozinofilisine (HE) bağlı organ veya doku hasarına dair kanıt.
5. Organ hasarının başlıca nedenleri arasında diğer bozukluk veya durumların dışlanması.

Patofizyoloji

Çok yönlü lökositler olan eozinofiller, güçlü proinflamatuar, protrombotik ve profibrotik özellikler gösterir. Çok işlevli özellikleri, organların infiltre olmasına ve bunun sonucunda da uç organ fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Deri, akciğer ve gastrointestinal sistem en sık tutulan

organlardır. Daha az sıklıkla, kardiyovasküler sistemde ve beyinde yaşamı tehdit eden hasar oluşabilir (1,3). Eozinofiller, kemik iliğindeki miyeloid progenitör hücrelerinden granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interlökin-3 (IL-3), ve interlökin-5 (IL-5) aracılığıyla meydana gelir. Bu üç sitokin arasında eozinofil farklılaşması sadece IL-5'e özeldir. HES tanılı hastalarda eozinofillerin düzensiz aşırı üretimine yol açan en az 2 farklı mekanizma bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Bu mekanizmalardan birisi klonal eozinofilik proliferasyona neden olan hematopoetik kök hücrelerde bulunan primer moleküler defekt ve/veya eozinofilopoezise aracılık eden reseptörlerde sinyal iletim kusurudur. Diğeri ise IL-5 gibi eozinofilopoetik sitokinlerin aşırı üretimidir. Eozinofil aracılı bozukluklar, potansiyel olarak eozinofil doku faktörü (TF) ekspresyonuna atfedilen yüksek trombotik riskle ilişkilidir. Protrombotik özellik, eozinofilik granüllerin trombosit aktive edici etkilerinden etkilenen hiperkoagülabilite durumuna neden olur (1,3).

Etiyoloji

HES, patojenik mekanizmalara göre primer, sekonder ve idiopatik olmak üzere gruplara ayrılır (1). İlk hasta değerlendirmesine göre HES klinik açıdan önemli 5 varyanta ayrılabilir:

Primer/Neoplastik HES (HESN)

1. Miyeloid varyantlar (M-HES): Miyeloproliferatif HES, HES'in bu alt grubu serum B12 vitamin düzeyinde artış, kromozomal anormallikler, anemi ve/veya trombositopeni, hepatomegali, splenomegali, dolaşımda lökosit öncül hücreler gibi miyeloproliferatif hastalıkların tipik özelliklerini gösterir (1,3). 2008 Dünya Sağlık Örgütü hematopoetik ve lenfoid dokuları sınıflandırma sistemi, eozinofilinin eşlik ettiği miyeloid ve lenfoid hastalıklar için özel bir kategori içerir ve aşağıdakilerden birini kapsar:

- Tirozin kinaz reseptörü trombosit türevli büyüme faktör reseptörü alfa geni [platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA)] 4. kromozom üzerinde bulunur ve en yaygın nedeni bir Fip1-like1 (FIP1L1)-PDGFRA füzyonu sonucunda 4q12 kromozomu üzerinde bir interstisyel delesyon olan farklı füzyon gen bölgeleri ile translokasyon içerebilir.
- Tirozin kinaz reseptörü trombosit türevli büyüme faktör reseptörü beta geni [platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB)].
- Fibroblast büyüme faktör reseptörü 1 geni [fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)], 8 p11 kromozomu üzerinde bulunur ve genellikle 13q12 kromozomu üzerindeki ZMYM2 geni ile bir translokasyon içerir.

Bu grup hastalar, akut miyeloid veya lenfoblastik lösemi olarak ortaya çıkabilir veya dönüşebilir. En iyi karakterize edilen ve en sık görülen kromozomal aberasyon FIP1L1 ve PDGFRA genlerindeki füzyon sonucunda 4q12 kromozomu üzerindeki oluşan bir interstisyel delesyondur. FIP1L1-PDGFRA füzyonu tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Kesin olmamakla birlikte, HES kriterlerine uyan hastalarda FIP1L1-PDGFRA kromozom füzyon prevalansının %10-14 arasında olduğu tahmin edilmektedir. PDGFRA ile diğer ortak genlerin füzyonu, PDGFRB içeren füzyonlar veya PDGFRA'daki nokta mutasyonları gibi diğer kromozomal rearranjmanlar M-HES'e de neden olabilirler. Ayrıca sitoplazmik tirozin kinaz Janus kinaz 2 (JAK2) geni anormalliklerinin eşlik ettiği HES olgu sunumları bildirilmiştir (1,3).

2. T hücreli lenfositik varyantlar (L-HES): CD3-CD4+ T hücresiyle ilişkili hastalıklar gibi anormal IL-5 üreten T hücrelerinin neden olduğu hastalıklardır. T-hücreli lenfositik HES Lenfositik HES özellikle deri ve yumuşak doku tutulumu ile karakterize olmasına rağmen kardiyovasküler, pulmoner ve romatolojik/eklem tutulumunu içeren diğer klinik belirtiler de mevcut olabilir. Lenfositik HES, lenfomaya dönüşebilir (1,3).

Sekonder/Reaktif HES (HESR)

Enfeksiyöz veya inflamatuar bir süreç gibi altta yatan bir duruma bağlı spesifik/tanımlı hipereozinofilik sendromlar. Örnekler arasında helmint enfeksiyonları, epizodik anjioödem ve polianjiitli eozinofilik granülomatozis (EGPA) bulunur (1,3).

Ailevi HES (HESFA)

Bilinmeyen bir nedene bağlı kalıcı hipereozinofili öyküsünün ailede bulunması durumudur. Ailesel HES eozinofilide otozomal dominant geçiş bildirilmiştir. Eozinofili doğumda başlar ve birkaç kişide ölümcül endomyokardiyal fibrozise ilerleme olmasına rağmen çoğu aile üyesi asemptomatik kalır. Eozinofilik özofajit ve eozinofilik fasiitin dahil olduğu çeşitli tek organ HES varyantlarının ailesel formları da mevcuttur ve klinik bulguları sporadik formlardan farklı gözükmez (1,3).

İdiyopatik HES (IHES)

Hedef organ hasarıyla ilişkili, altta yatan net bir nedeni olmayan hipereozinofilidir. İdiyopatik Hipereozinofilinin dikkatli değerlendirilmesine rağmen, HES vakaların yaklaşık %75 kadarının etiyolojisi tanımsız kalır. "İdiyopatik HES" ve "Etiyolojisi bilinmeyen HES" terimleri tanımlanmış alt tipleri olan hastaları ayırt etmek için kullanılır. Multisistem organ tutulumu olan hastalar arasında, bazıları FIP1L1-PDGFRA pozitif hastalarda karşılaşılan miyeloproliferatif hastalıklara benzer özellikler gösterirken diğerleri T hücrelerinin olası katılımını düşündüren "immünoallerjik" hastalıklara daha çok benzer (1,3).

Organ sınırlı HES

Doku hipereozinofilisi mevcut olduğunda, hedef organ hasarına neden olur, ancak HES kan kriterleri karşılanmamıştır. Organ sınırlı hipereozinofili tek organ tutulumu ve kan eozinofil değerinin >1,5x10^9/L olması organ sınırlı hipereozinofili olarak tanımlanır. Eozinofilik gastrointestinal bozukluklar, kronik eozinofilik pnömoni ve Wells sendromu gibi tek organ sınırlı eozinofilik hastalıkları kan eozinofil değeri >1,5x10^9/L olduğunda idiyopatik HES'den ayırt etmek zor ve imkansız olabilir (1,3).

Klinik bulgular

Hastalar eozinofil aracılı organ hasarının belirti ve bulgularının çeşitli kombinasyonları ile başvurabilir. Birçok hastada belirtilerin başlangıcı sinsidir ve eozinofili tesadüfen saptanır. Ancak bazı hastalarda kardiyovasküler veya nörolojik komplikasyonların hızlı ilerlemesi nedeniyle ilk belirtiler şiddetli ve yaşamı tehdit edicidir. 2001-2006 yılları arasında hastaların retrospektif analizine göre, yaklaşık %37'sinde dermatolojik belirti ve semptomlar görüldü. Bunların yaklaşık %25'i pulmoner, %14'ü gastrointestinal, %5'i kardiyak ve %4'ü nörolojikti. Ayrıca klinik olarak asemptomatik hipereozinofilisi olan %6 hasta tesadüfen saptanmıştır (4).

HES ile ilişkili dermatolojik bulgular, egzama, eritroderma, deri likenifikasyonu, dermografizm, ürtiker ve anjiyoödem dahil olmak üzere bir dizi rahatsızlığı kapsar. Özellikle, belirgin deri semptomları L-HES'i gösterebilir ve potansiyel deri T hücreli lenfoma şüphesini doğurabilir (5). Nadir görülse de, özellikle FIP1L1-PDGFRA varyantı olmak üzere HES'in daha şiddetli dermatolojik bulguları, ağız mukozasından rektuma kadar uzanan gastrointestinal sistemdeki mukozal ülserasyonlara kadar uzanabilir. Ek olarak, bu vakalarda lenfomatoid papülozis belirtileri görülebilir (6) Lenfomatoid papülozis varlığı, FIP1L1-PDGFRA mutasyonu açısından araştırılmalıdır. Lenfositik HES belirgin deri bulguları ile ortaya çıkabilir.

HES'in pulmoner bulguları arasında dispne, öksürük ve hırıltı gibi astım benzeri semptomlar bulunur. Göğüs radyografisi veya bilgisayarlı tomografide (BT) düzensiz buzlu cam infiltratları ve pulmoner parenkim içinde konsolidasyon gibi anormal bulgular görülür. Daha az sıklıkla görülmekle birlikte pulmoner nodüller de bulunabilir. Diğer ilişkili özellikler arasında plevral efüzyon, intratorasik lenfadenopati ve pulmoner emboli oluşumu bulunur (7). Akciğer biyopsisi ile yapılan histolojik incelemede genellikle eozinofilik infiltratlar görülür.

Gastrointestinal tutulum kolit veya enterit, eozinofilik gastrit, kronik aktif hepatit, fokal hepatik lezyonlar, eozinofilik kolanjit ve Budd-Chiari sendromunu içerir. Bunlar disfaji, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal şeklinde ortaya çıkabilir (8).

Kardiyak bulgular, FIP1L1-PDGFRA ile ilişkili HES'te daha sık görülür. Bu olgularda, eozinofillerin miyokard içine infiltrasyonundan kaynaklanır ve toksik katyonik proteinlerin salınımı ve artan lökosit alımı veya aktivasyonu nedeniyle miyokardiyal nekroza yol açar (1). Bu süreç ölümcül endomiyokardiyal fibroza ilerleyebilir (9). Tipik olarak klinik tablo, dispne, göğüs ağrısı, öksürük ve çarpıntı gibi kalp yetmezliği belirtilerini içerir. Bununla birlikte, perikardit, miyokardiyal iskemi ve intrakardiyak trombüs belirti ve semptomlarıyla da ortaya çıkabilir (1,10).

HES'in nörolojik belirtileri, merkezi veya periferik semptomlar olarak ortaya çıkabilir. Merkezi semptomlar arasında ensefalopati ve organik psikosendromu bulunur. Periferik semptomlar, HES'in nörolojik semptomlarının %50'sinden fazlasını oluşturur ve periferik nöropati, mononöropati multipleks, otonomik nöropati ve polimiyozit olarak ortaya çıkar. Tromboembolik hastalığa bağlı olarak intrakardiyak trombüs, mikrovasküler oklüzyona bağlı ensefalopati, periferik nöropati ve sinüs trombozu gibi diğer belirtiler de ortaya çıkabilir (1,3).

Tanı

Eozinofili ile başvuran hastaların değerlendirilmesi, bilinen ve tedavi edilebilir nedenleri belirleyen ayrıntılı bir öykü ile başlamalıdır. Bu parazitik enfeksiyonların taranmasını ve doğal takviyelerle ilişkili olanlar da dâhil olmak üzere olası advers ilaç reaksiyonlarının araştırılmasını içerir. Sonraki adımlar, hedef organ tutulumuna dair herhangi bir bulgu araştırılmalıdır. Hedef organ hasarının sinsi bir şekilde ortaya çıkabileceğini ve her zaman hipereozinofili derecesiyle ilişkili olmadığını unutmamak önemlidir (11). Eozinofili için altta yatan bir neden saptanmamış ancak HES tanı kriterlerini karşılayan hastalarda, HES varyantlarını belirlemek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (12).

İlk laboratuvar çalışmaları, ayırıcı tanılı tam kan sayımı, kapsamlı kan biyokimyası, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, kreatin kinaz ve troponin düzeylerini içermelidir. Ek tanı ve görüntüleme çalışmaları arasında elektrokardiyogram, ekokardiyogram, akciğer fonksiyon testleri, göğüs radyografisi, göğüs ve karın BT'si ve klinik olarak gerektiğinde doku biyopsileri yer alır (12).

Hematolojik değerlendirme: Kemik iliği aspirasyon ve biopsisi ile sellülarite, artmış CD34 ekspresyonu ve displastik değişiklikler değerlendirilmelidir. Retiküler lif derecesini ve mast hücrelerini tanımlayan özel boyalar kullanılmalıdır (3). Kemik iliği örnekleri; FIP1L1-PDGFRA füzyonu, PDGFRB ve FGFR1 füzyonu, BCR-ABL1, JAK2 V617F, D816V KIT, klonal T hücre reseptör rearranjmanı açısından rutin karyotip, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve/veya moleküler test ile birlikte değerlendirilmelidir (3). Artmış serum triptaz veya kemik iliğinde atipik mast hücreleri olan hastalar sistemik mastositoz açısından D816V KIT mutasyonu için taranmalıdır (3). Kronik miyeloid lösemi (KML) için de değerlendirme yapmak gereklidir. JAK2 V617F nokta mutasyonu ve t(8; 9) (p22 p24) için örnek ya FISH ya da RT-PCR ile değerlendirilmelidir (3). Periferik kandaki T lenfosit fenotiplendirmesi için boyanma ile eş zamanlı CD3, CD4, ve CD8'in dahil olduğu çok parametreli akış sitometrisi ile tüm olgular analiz edilmelidir. Periferik kandan ve/veya kemik iliğinden T hücre reseptör arranjman çalışmaları lenfosittik HES teşhisi için eş zamanlı olarak yapılmalıdır. Kronik enfeksiyon L-HES'i tetikleyebileceğinden, Epstein-Barr virüsü (EBV) varlığı veya teması araştırılmadır. L-HES vakalarında dikkat çeken diğer testler arasında IgE gibi yükselmiş immünoglobulinler, yükselmiş timus, aktivasyonun regüle ettiği kemokin (TARC) ve IL-5 yer alır (3).

Tedavi

Bir hastanın HES tedavisine ihtiyacı olup olmadığı, altta yatan nedene ve hastalığın şiddetine bağlıdır. Tüm hastalar organ tutulumu, trombotik komplikasyonlar veya hastalığın ilerlemesi durumunda tedavi planlaması açısından düzenli takibe alınmalıdır. Organ tutulumu sinsice gelişebilir ve kan eozinofil derecesi ile ilişkili değildir. Bu nedenle, asemptomatik olanlar da dahil olmak üzere bütün hastalar, yeni belirti veya semptom gelişimi yönünden ilk iki yıl, üç ayda bir değerlendirilmelidir (1,3).

HES hastalarının hemen tedavi edilmesi gereken ciddi durumlar vardır. Bu durumlar son derece yüksek eozinofil değerlerini (>100×10^9/L), lökostazın belirti ve bulgularını (örneğin lökosit değeri >50×10^9/L olduğunda pulmoner ve nörolojik disfonksiyon olması) ve hipereozinofilinin olası hayatı tehdit edici komplikasyonlarının belirti ve bulgularını içerir. Tedavinin amacı hastalığın belirti ve bulgularını azaltmak ve organ hasarının gelişimini önlemeye yardımcı olmak için mutlak eozinofil değerini 1,5×10^9/L altında tutmaktır. Şiddetli HES vakalarında tedavi, yüksek doz glukokortikoidlerdir (prednizon 1 mg/kg ile metilprednizolon 1 g arasında değişen dozlarda) (1,3). Önceki maruziyetle ilgili belirsizlik varsa, tedaviye başlamadan önce hastalar Strongyloides serolojisi için test edilmelidir. Potansiyel Strongyloides maruziyeti olan hastalarda 2 gün boyunca günde 200 mcg/kg ivermektin ile profilaksi önerilir (13).

Klinik olarak stabil HES vakalarında, tedaviye devam etme kararı verildiğinde, ilk yaklaşım HES varyantına göre yönlendirilmelidir (1,14) Sistemik glukokortikoidler,

çoğu HES varyantı için birincil tedavi şeklini oluşturur. Steroidlere direnç gösteren hastalar yeniden değerlendirilmeli ve imatinib tedavisine başlanmalıdır. Sekonder HES vakalarında, tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır (1,14). Son derece yüksek eozinofil değerlerine sahip bazı steroid dirençli hastalarda imatinib mesilat 400 mg/gün etkili olabilir çünkü bu hastaların FIP1L1-PDGFRA pozitif HES olma olasılığı yüksektir. Yüksek doz glukokortikoide yanıtsız hastalarda sitoredüktif bir ajan olan vinkristin tedavisi uygulanabilir. Yanıt alınan hastalarda, eozinofil değerleri saatler içinde düşmeye başlar. Vinkristin eklendiğinde glukokortikoidlere devam edilir. Yine hidroksiüre oral, 500 mg/gün ile 1g/gün, başlangıç dozunda uygulanabilinir ve yetersiz yanıt durumunda dozu tolere edilebilirse hızlı bir şekilde 2 g/güne artırılabilir (1).

Miyeloproliferatif HES'li hastalar ilk olarak imatinib mesilat ile tedavi edilirler. Herhangi bir kalp tutulumuna ait kanıta sahip olan hastalarda (asemptomatik sınırda troponin yükseklikleri̇nde bile) 1 ile 2 hafta imatinib ile birlikte eş zamanlı sistemik glukokortikoid (prednizon 1-2 mg/kg/gün veya eşdeğeri) önerilir (1). PDGFRA pozitif HES olan tüm hastalar, asemptomatik bile olsalar ilk basamak tedavi olarak imatinib mesilat hemen başlanır. FIP1L1-PDGFRA füzyonu imatinibe karşı son derece hassastır ve moleküler remisyon için gerekli doz KML tedavisine yönelik kullanılan dozdan daha düşüktür. Yine de imatinib başlangıç dozu olan 400 mg/gün oral olarak önerilmektedir. Fakat imatinib 100 mg/gün hatta 100 mg/hafta'ya kadar olan düşük dozlarının FIP1L1-PDGFRA pozitif hastaların çoğunda eozinofiliyi ve klinik belirtileri kontrol altına aldığı kanıtlanmıştır (1,3). İki ile dört hafta içinde yanıt vermeyen hastalarda imatinib kesilmeli ve diğer tedaviler düşünülmelidir. FIP1L1-PDGFRA pozitif hastalarda imatinibe karşı birincil direnç nadirdir, ancak rapor edilmiştir. İmatinib direnci olan hastaların tedavisi için en iyi yaklaşım imatinib dozunun arttırılmasını, diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin (örneğin dasatinib, nilotinib) kullanılmasını ve allojenik hematopoetik kök hücre naklini içerir. Cevap süresi kısa olmasına rağmen imatinib dirençli bir HES olgusunda sorafenib de etkinlik göstermiştir (1,3).

Miyeloproliferatif olmayan HES'li hastalar ilk olarak glukokortikoidlerle tedavi edilirler. Prednizon 10 mg/gün'den daha fazla bir doza ihtiyaç duyulursa veya glukokortikoid tedavisine bağlı belirgin yan etkiler izlenirse, steroid azaltıcı ajanların tedaviye eklenmesi önerilir. Bu ajanlar arasında hidroksiüre, interferon-alfa, metotreksat veya mepolizumab gibi araştırma ilaçları bulunmaktadır. İmatinibe yanıt alınamayan miyeloproliferatif özellik gösteren HES hastaları için diğer tirozin kinaz inhibitörleri, hidroksiüre veya interferon-alfa seçenekler arasında yer alırlar ve yine genellikle glukokortikoid ile birlikte uygulanırlar (1,3). HES'li diğer hastalar (Lenfositik ve miyeloproliferetif HES dışındakiler) için, ikinci basamak ajan olarak hidroksiüre veya interferon alfa önerilir. Yanıt oranları interferon-alfa ile biraz daha yüksek olmasına rağmen, yan etkiler genellikle hidroksiüre ile daha azdır. Bu nedenle, her iki ilaç da makul bir ikinci basamak ajandır (1,3).

Mepolizumab ve IL-5'e karşı humanize edilmiş bir monoklonal antikor olan benralizumab gibi immünomodülatör ajanların da. FIP1L1-PDGFRA negatif HES vakalarında etkili olduğu kanıtlanmıştır (15,16). Prednizon monoterapisi alan FIP1L1-PDGFRA negatif HES'li hastalarda etkinliğini değerlendiren önemli bir randomize kontrollü çalışmada, sonuçlar hastaların %84'ünün HES'in klinik aktivitesinde herhangi bir artış olmadan prednizon dozlarını azaltmayı başardığını göstermiştir. Bu, mepolizumab'ın steroid azaltmayı sağlayan uygun bir seçenek olduğunu vurgulamaktadır (17,18). Önerilen mepolizumabın HES için dozu, her 4 haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 3 ayrı 100 mg'lık enjeksiyon şeklinde 300 mg'dır (1). Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, tedaviye dirençli HES hastalarında, özellikle imatinibe dirençli PDGFRA pozitif hastalarda yararlı olabilir (19-20).

Sonuç

Eozinofilik bozuklukların hücresel ve moleküler özelliklerinin daha iyi anlaşılmasıyla, biyolojik olarak daha anlamlı, tedavi belirlemede işe yarayan, sınıflandırma şemaları geliştirilmiştir. Daha önce HES grubu içinde yer alan ve kötü prognoza sahip pek çok hasta artık imatinib ve diğer yeni ajanlarla tedavi edilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Mikhail ES, Ghatol A. Hypereosinophilic Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
2. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):607-612.e9.
3. Patır P, Şahin F. Hypereosinophilic Syndrome Clinical Findings, Diagnosis and Treatment. Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2016;9(2):34-42
4. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, Leiferman KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1319-25.e3.
5. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2007 Aug;27(3):415-41.
6. McPherson T, Cowen EW, McBurney E, Klion AD. Platelet-derived growth factor receptor-alpha-associated hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid papulosis. Br J Dermatol. 2006 Oct;155(4):824-6.
7. Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. Respir Med. 2011 Jan;105(1):114-21.
8. Hinkle L, Gandhi N, Neal R, Narcisse V 3rd. Hypereosinophilic syndrome presenting with gastrointestinal manifestations. BMJ Case Rep. 2023 Apr 4;16(4):e254388.
9. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2007 Aug;27(3):457-75.
10. Bondue A, Carpentier C, Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome: considerations for the cardiologist. Heart. 2022 Feb;108(3):164-171.
11. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):39-44.

12. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, Rosenwasser LJ, Roufosse F, Gleich GJ, Klion AD. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):45-9.
13. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. Curr Opin Infect Dis. 2012 Aug;25(4):458-63.
14. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2015 Aug 27;126(9):1069-77.
15. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, Magee T, Piligian B, Yoon P, Ellis JH, Sun X, Panch SR, Powers A, Alao H, Kumar S, Quezado M, Yan L, Lee N, Kolbeck R, Newbold P, Goldman M, Fay MP, Khoury P, Maric I, Klion AD. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1336-1346.
16. Rothenberg ME, Roufosse F, Faguer S, Gleich GJ, Steinfeld J, Yancey SW, Mavropoulou E, Kwon N; HES Mepolizumab Study Group. Mepolizumab Reduces Hypereosinophilic Syndrome Flares Irrespective of Blood Eosinophil Count and Interleukin-5. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Sep;10(9):2367-2374.e3.
17. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ; HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1397-1405.
18. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008 Mar 20;358(12):1215-28.
19. Halaburda K, Prejzner W, Szatkowski D, Limon J, Hellmann A. Allogeneic bone marrow transplantation for hypereosinophilic syndrome: long-term follow-up with eradication of FIP1L1-PDGFRA fusion transcript. Bone Marrow Transplant. 2006 Aug;38(4):319-20.
20. Ueno NT, Anagnostopoulos A, Rondón G, Champlin RE, Mikhailova N, Pankratova OS, Zoubarovskaya LS, Semenova EV, Afanasyev BV, O'Brien S, Andreeff M, Zaritskey AY. Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 2002 Oct;119(1):131-4.

İmmün Aracılı Kemik İliği Yetersizlikleri

Dr. Didem ATAY
Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul

Kemik iliği yetersizliği (KİY) sendromları, tek veya multi lineage kemik iliği ve/veya periferik kan sitopenileri ile karakterize heterojen bir benign hematolojik hastalık grubudur. Kemik iliğinde hematopoezin bozulması sonucu sitopeni / pansitopeni ortaya çıkar. Patofizyolojisine göre kalıtsal ya da edinilmiş nedenlerle ortaya çıkabilir. Kalıtsal formlar genellikle yaşamın erken dönemlerinde daha sık görülür, sıklıkla fiziksel anormallikler ve malignite eğilimi ile ilişkilidir. Edinilmiş kemik iliği yetersizliği sendromları, değişken klinik belirtilere sahip olmasına rağmen ortak olarak immün aktivasyon sonucu ortaya çıkmaları nedeniyle hematopoietik kök ve progenitör hücrelerde (HSPC) hasar ve yıkım ile sonuçlanan bir hastalık grubunu oluşturur. Bu hastalıkların tümünde otoantijenlerin, bağışıklık aktivasyonunu tetikleyen başlangıç olayı olduğu düşünülür, ancak özgül patojenik antijenler henüz tanımlanamamıştır. Oligoklonal sitotoksik T hücre ekspansiyonu ve proinflamatuar sitokinlerin — özellikle interferon-gama (IFN-γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNFα) — aktif rolü, KİY'de HSPC büyümesini engelleme ve apoptoza yönlendirme açısından iki ana etken olarak kabul edilir. Yeni bulgular ayrıca doğuştan gelen (innate) bağışıklık sisteminin de bu süreçlere dahil olabileceğini göstermektedir.

İmmün aracılı KİY sendromları, HSPC'lere karşı otoimmün saldırı ile başlar ve çocukluk çağında üç klinik hastalığı kapsar: immün aplastik anemi (AA), hipoplastik miyelodisplastik sendrom (hMDS) ve paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH).

İmmün Aplastik Anemi

Aplastik anemi nadir, tek veya multi lineage sitopeni ve hiposellüler kemik iliği ile karakterize immün aracılı hematolojik bir hastalıktır. Çoğu hasta için primer mekanizma, HSPC'ye karşı T hücre aracılı otoimmün saldırıdır; bu durum, immünsüpresif tedavi (IST) ile kan değerlerinin düzelmesi ve birçok laboratuvar deney çalışmalarının bağışıklık sistem bozukluğunu desteklemesi ile gösterilmiştir. Sitokin sinyal yolları ve mekanizmaları aydınlatılmış olsa da, T hücre aktivasyonunu başlatan olay(lar) hâlâ bilinmemektedir, ve bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerinin rolü daha az incelenmiştir.

Aplastik anemide kök hücre bölmesi hem nicelik hem de işlev açısından belirgin defektler içerir. Şiddetli AA (SAA) hastalarında, immünsüpresif tedavi ya da hematolojik yanıt olsun olmasın, $CD34^+$ HSPC sayısında derin ve sürekli bir azalma gözlemlenir; bu da hematopoietik bölümde kalıcı bir defekt olduğunu düşündürür. Kan sayımı düzeldikten sonra yapılan seri örneklemelerde (5 yıla kadar) önce 4–5 kat artmış proliferasyon ve farklılaşma gözlenmiş, ancak daha sonra plato yapmış; bu, büyüme faktörü uyarısına rağmen HSPC'nin yeniden çoğalma kapasitesinin sınırlı olduğunu göstermiştir.

T hücre aracılı otoimmün HSPC hasarı

AA'de immün aracılı HSPC hasarına dair ilk kanıtlar 1970'lerde Mathe ve ark. tarafından getirilmiştir: bazı AA hastalarında, kemik iliği transplantasyonu (KIT) sonrası greft başarısız olduğu hâlde hematolojik iyileşme gözlemlenmiştir; bu, antilenfosit globulin ve siklofosfamid ile immünsüpresif hazırlama rejimi sonrası otolog iliğin kendiliğinden iyileşebilece-

ğini düşündürmüştür. Bu klinik gözlemler, ATG + siklofosfamid ±yüksek doz metilprednizoloni siklosporin (CSA) gibi immünsüpresif kombinasyon denemelerini teşvik etmiştir; bu tedaviler çoğunlukla hastaların yaklaşık %50'sinde kan değerlerinde düzelme sağlamıştır. Bazı hastalarda siklosporin A (CSA) bağımlılığı, sürekli T hücre aktivitesinin varlığını doğrudan göstermektedir. Günümüzde kanser için immünoterapi ve kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücresi tedavisinden sonra AA'nın daha yeni gözlemleri, bağışıklık sistemindeki dengesizliği dair daha fazla klinik kanıt sağlamaktadır.

Son 40 yıl boyunca yapılan kapsamlı araştırmalar, bağışıklık hipotezini destekleyerek çok sayıda immün hücre tipi (özellikle lenfositler) ve onların doğrudan/ dolaylı etkilerini açığa çıkarmıştır. Pro-inflamatuar sitokinler, özellikle IFN-γ ve TNFα, HSPC'ye saldırıda kilit rol oynar. İlk in vitro deneylerde, AA hastalarının kan ve kemik iliğindeki lenfositleri myeloid ve eritroid farklılaşmayı baskılamış; bu etki, kemik iliği T hücreleri elimine edilerek geri çevrilebilmiştir. $CD8^+$ sitotoksik T hücreler (CTL'ler) esas olarak bu immün saldırıdan sorumludur; $CD4^+$ T hücreler ise bu süreci Th1 fenotipine doğru yönlendirerek başlatıcılık yapar. Dendritik hücreler (DC), antijen sunucu hücreler olarak AA iliklerinde artmış bulunmuştur; DC seviyeleri ATG + CSA tedavisi ile azalmakta, bu da DC'lerin Th1 sinyali tetiklemedeki rolünü düşündürmektedir. Th1 hücreleri, tip-1 immün yanıtlama ile CTL'lerin genişlemesini tetikler; CTL'ler ise pro-inflamatuar sitokinler salgılayarak HSPC büyümesini sınırlamaktadır. Th17 hücreler de AA'da artmış bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermiştir. Buna karşın düzenleyici T hücreler (Treg) teşhis anında azalmış, başarılı IST ile sayıları artış göstermiştir.

Otoreaktif T hücreler kemik iliğinde ve periferal kanda özellikle IFN-γ olmak üzere proinflamatuar sitokinleri fazlaca üretir. IFN-γ ve TNF, in vitro olarak hematopoietik progenitör hücrelerin koloni oluşumunu azaltırlar. Bu sitokinler HSPC'yi doğrudan veya kemik iliği mikroçevresindeki diğer hücreler aracılığıyla tahrip eder. IFN-γ, NK ve T hücrelerinden salınır; Th1 yanıtını destekler, HSPC yüzeyinde Fas reseptörünün ekspresyonunu artırarak Fas / Fas ligand (FasL) aracılı apoptoz sinyalini tetikler. Her iki sitokin de p38 MAPK sinyal yolunu aktive ederek $CD34^+$ progenitör hücrelerin apoptozusunu tetikler. Fare modellerinde, IFN-γ'nin artmış ekspresyonu, multipotent hücreden ortak myeloid progenitörlere geçişi hücre içi bir inhibitör olarak baskılar; bu etki JAK / STAT yolunu uyararak gerçekleşir. AA hastalarının $CD8^+$ T hücrelerinde somatik varyantlar, özellikle JAK-STAT ve MAPK yolunda zenginleşmiş bulunmuştur; STAT3 mutasyonları, bazı AA vakalarında klonal ve yapısal olarak aktif T hücrelerle ilişkilendirilmektedir. Yeni bir çalışma, IFN-γ'nin insan HSPC'lerinin hayatta kalmasını c-MPL (TPO reseptörü) ile rekabet ederek düşürdüğünü göstermiştir.

**Aplastik anemide doğuştan gelen bağışıklık sistemi ve B hücrelerin rolü **

AA'da doğuştan gelen bağışıklık sistemi işlevsel olarak bozulmuştur; ancak hematopoietik yetmezlikteki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Nötrofil ve monosit düzeyleri, azalmış miyelopoez nedeniyle düşüktür. Kemik iliğinde artmış olmasına karşın, periferik kanda NK hücre sayısı ve fonksiyonu belirgin şekilde düşüktür; başarılı IST ile NK hücre sayıları artar. Bu düşüş, AA'nın bir sonucu olabilir ve başlangıç nedeni olmayabilir. AA'da B hücreler ve antikorların rolü daha tartışmalıdır. Kemik iliği hücrelerinde bulunan kinectin, diazepam-binding inhibitor-related protein-1, moesin gibi moleküllere karşı otoantikorlar tanımlanmış olsa da, B hücrelerin AA'nın modülasyonunda aktif rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sınırlıdır. Buna karşın B düzenleyici hücrelerin (Breg) sayısı teşhis sırasında düşüktür, IST ile iyileşir.

Hipoplastik miyelodisplazi (hMDS)

Miyelodisplastik sendrom (MDS), değişik derecelerde sitopeni ve lösemik dönüşüm riski taşıyan hematopoietik kök hücre hastalıklarının heterojen bir grubudur. Hipoplastik MDS, bu grubun bir alt tipidir: yaklaşık %20 MDS olgusunda ilik hiposellüler yapı gösterir. hMDS hem AA özellikleri (hiposellüler Kİ+ periferik sitopeni) hem de MDS özellikleri (dizplazi, kromozomal/ genetik anormallikler, AML'ye dönüşüm riski) gösterir; bu nedenle AA ile tipik MDS arasındaki geçiş formu olarak kabul edilir. Uzun süreli AA'dan MDS gelişebilir; bazı MDS vakalarının yaklaşık %20'sinde ilik hiposellülerdir; bu da hMDS ile AA ayırımını zorlaştırır. Ancak klinik özellikler, genetik/ kromozomal anormallikler ve morfolojik değerlendirmeler, KİY sendromlarının tanı ve prognostik ayrımında yardımcı olabilir.

hMDS'te T hücreler ve sitokinler

hMDS'te hem $CD4^+$ hem $CD8^+$ T hücre bölgeleri fonksiyonel bozukluk gösterir. KİY olgularında (AA dahil) oligoklonal CTL ekspansiyonu yaygındır. Oligoklonal CTL'ler, TRAIL, FasL gibi yollardan veya perforin / granzyme aracılı doğrudan apoptoz sinyalleri ile HSPC'de apoptoz indükleyebilir. Apoptoz, özellikle düşük riskli MDS'te lineaj bağlı hücrelerde yaygın bir özellik olup, TNFα, FasL, TRAIL gibi proapoptotik sitokinler düşük riskli MDS'te artmıştır. Buna karşılık, yüksek riskli MDS ya da AML'ye ilerleme ile birlikte anti-apoptotik yollar (örneğin Bcl-2, IAP) daha belirgin hale gelir. TRAIL, özellikle düşük riskli MDS'te klonal MDS hücrelerini hedef alabilir; bu durum, hem etkisiz hematopoezisi hem de lösemik olmayan klonların temizlenmesini destekleyebilir.

hMDS'te kromozomal bir anomali olarak gözlenen trizomi 8, muhtemelen CTLs tarafından neoantijen olarak tanınan Wilms tümör geni 1(WT1) overekspresyonuna bağlı olarak hMDS'te diğer kromozomal aberasyonlar ile karşılaştırmada artmış immünijenite ile birliktelik gösterir. Trizomi 8 taşıyan MDS hastalarında CTL ekspansiyonu ve HSPC inhibisyonu gözlenmiştir. hMDS ve düşük riskli MDS'te $CD4^+$ hücreler Th1 fenotipine yönelir, TNFα, IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinleri üretir ve CTL'leri uyararak HSPC inhibisyonuna neden olur. Otoreaktif CTL aktivasyonu, Treg / Th22 / Th17 gibi düzenleyici popülasyonları azaltabilirken, bu popülasyonlar yüksek riskli MDS'te artar, CTL / NK baskısını azaltır ve lösemik klonların kaçışını destekler.

hMDS'te doğuştan gelen bağışıklık tepkileri

hMDS'te doğuştan gelen bağışıklık yanıtları da bozulmuştur. NK hücreleri düşük riskli MDS'te ekspanse olur ve IFN / TNF-α aracılığıyla doğrudan HSPC apoptozu ve büyüme inhibisyonu indükleyebilir; ayrıca Th1 yanıtlarını destekler. Monosit ve makrofajlar, yüksek miktarda proinflamatuar sitokinler (özellikle TNFα) üreterek HSPC büyümesini baskılarlar. Bu hücreler ayrıca displastik HSPC'lerin fagositozunu etkisiz hale getirir, "yutmama" (do not eat me) sinyali veren CD47'i aşırı eksprese eder ve klasik CD14 monosit alt tiplerinin sıklığını

azaltır. Myeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSCs), kan ve kemik iliğinde artmış bulunur; bunların TGF-β, IL-10 gibi sitokin üretimi ile granülositozisi baskıladığı ve lösemik klonların immün kaçışını desteklediği düşünülmektedir.

Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH)

PNH, benign bir klonal hastalıktır; nedeni, X'e bağlı PIGA geni mutasyonu olup bu mutasyon GPI (glikosilfosfatidilinositol) çapa moleküllerinin oluşumunu bozar. Bu eksiklik, yüzey membranında GPI-çapa proteinlerini barındırmayan hücrelere neden olur. CD55 ve CD59 gibi kompleman düzenleyici proteinlerin eksikliği, eritrositlerde kontrolsüz kompleman aktivasyonu ile intravasküler hemolize yol açar. Yeni bir klinik PNH çeşidi, germline ya da somatik PIGT gen mutasyonu ile inflammasom ve kompleman aktivasyonunu tetikleyen bir mekanizmayla oluşabilir.

PNH patofizyolojisi çeşitli hipotezlerle açıklanır: PNH patofizyolojisi; GPI- hematopoietik kök hücrelerin (HSC'ler) nispi proliferatif bir avantajı, AA için IST'den sonra artan PNH insidansı ile önerilen otolog immün saldırıdan PNH klonunun immünolojik kaçışı veya CD1d kısıtlı T hücreleri tarafından GPI + hücrelerine karşı spesifik bir otolog immün yanıt olduğu çeşitli şekillerde varsayılmıştır. HSPC'yi koruyan PIGA mutant hücrelerine karşı otolog bir bağışıklık saldırısının dolaylı bir kanıtı, GPI + kemik iliği hücrelerinde bağışıklık regülasyonu, inflamatuar yanıtlar, hematopoietik baskılama ve Fas ile ilişkili apoptoz ile ilgili genlerin artan ekspresyonunu gösteren spesifik bir genetik imzanın varlığıdır. Buna karşılık, PIGA mutant hücreleri, normal CD34+'ya benzeyen bir genetik imzaya sahiptir, bu da bağışıklık sisteminin fizyolojik koşullardaki hücrelerde GPI hücrelerini hedeflemediğini düşündürür. PIGA mutasyona uğramış kemik iliği hücreleri muhtemelen çoğu sağlıklı bireyde bulunur; mutasyonları, PNH'de olduğu gibi yenilenebilir ve uzun ömürlü kök hücrelerde değil, HSPC farklılaşmasında daha sonra ortaya çıkabilir. PIGA mutasyona uğramış bir ilkel progenitör popülasyonunun klonal genişlemesi, immün ilik yetmezliği dışında nadirdir ve hastalar ayrıca birden fazla farklı PNH klonuna sahip olabilir, her iki gözlem de bir immün kaçış mekanizmasının güçlü kanıtıdır. GPI'ye yönelik otolog bir immün hücre klonunun varlığı, çoğu PNH hastasında ve ayrıca sağlıklı bireylerde ve AA hastalarında bulunan yüksek oranda homolog TCR-Vβ dizilerinin varlığı ile desteklenir. Hem sağlıklı kişilerde hem de hastalarda tekrarlayan PNH ile ilişkili klonotipler ortaya çıktığından, yaygın tetikleyiciler HSC'ye karşı aynı bağışıklık tepkisini tetikleyebilir.

PNH'de T hücre yanıtları

PNH'de T hücre aracılı immün yanıt olduğu düşünülür; çünkü IST'ye yanıt veren olgular vardır ve AA ile klinik örtüşme mevcuttur. Ayrıca $CD8^+$ T hücrelerde oligoklonal ekspansiyon saptanmıştır. GPI eksikliğine sahip lenfositler, CD16-Fc reseptör çapraz bağlanması ile aktive olamaz; CD3/TCR yolu bozulmamış olsa da, proliferasyon ve aktivasyon belirteçlerinin (CD25, HLA-DR, IFN-γ, IL-4) ekspresyonu GPI^- hücrelerde azalabilir. Memory $CD8^+$ T hücreleri, PNH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşüktür. Buna karşın, $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreler PD-1 (programlı hücre ölümü proteini 1) gibi inhibitör molekülleri daha yüksek düzeyde eksprese ederler; özellikle efektör hafıza T hücreleri yüksek PD-1 ekspresyonu gösterir. Ancak PNH'de HSPC yıkımını sürdüren T hücre popülasyonları henüz tam olarak karakterize edilmemiştir.

PNH'de doğuştan gelen bağışıklık yanıtları

PNH'nin klinik tablosunda, özellikle hemoliz ve trombozda, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin rolü kritiktir. Kompleman sistemi aktive olduğunda membran saldırı kompleksi (MAC) oluşur ve eritrosit lizisi gerçekleşir. CD55 / CD59 eksikliği bu denetimi engeller. Eritrositler, platelet ve retikülositlere kıyasla MAC'e daha duyarlıdır; granülositler ise ek kompleman düzenleyici moleküller (örneğin CD46) ile daha dirençlidir. Bağışıklık regülasyonu, HSPC düzeyinde olmasa da, terminal farklılaşmış hücre düzeyinde belirgin rol oynar.

Özet

AA, hMDS ve PNH'de bağışıklık sistemindeki anormalliklerin, özellikle CTL'lerdeki bozuklukların ortak rol oynadığı görülmektedir; ancak immün sistemin diğer bileşenlerindeki bozukluklar da giderek daha çok aydınlatılmaktadır. KİY, otoimmün bir saldırı sonucu hematopoietik progenitör hücrelere zarar verilmesiyle meydana gelir; bu yüzden AA ve hMDS immünsüpresif tedaviye yanıt verir. İmmün hücreler, sitokinler ve hücresel yolaklar hakkındaki artan bilgi, KİY hastalarının tanı, ayırıcı tanı ve tedavi stratejilerinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Yeni hedefe yönelik tedavilerin yanı sıra belirli tedavilere yanıtı öngören biyobelirteçlerin tanımlanması, KİY tedavi başarısını artırma potansiyeline sahiptir.

Kaynaklar

Maciejewski JP, Kim S, Sloand E, Selleri C, Young NS. Sustained long-term haematologic recovery despite a marked quantitative defect in the stem cell compartment of patients with aplastic anaemia after immunosuppressive therapy. American journal of haematology 2000;65(2):123–31.

Math´e G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Choay J, Trolard P, Schneider M, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. Br Med J 1970;2(5702):131–6.

Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anaemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. Blood 1996;87(2):491–4.

Kagan WA, Ascens˜ao JA, Pahwa RN, Hansen JA, Goldstein G, Valera EB, et al. Aplastic anaemia: presence in human bone marrow of cells that suppress myelopoiesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1976;73(8):2890–4.

He GS, Shao ZH, He H, Liu H, Fu R, Bai J, et al. [Changes of subsets of DC1 in the bone marrow of severe aplastic anaemia patients]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2004;25(11):649–52.

Risitano AM, Kook H, Zeng W, Chen G, Young NS, Maciejewski JP. Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria measured by V beta CDR3 spectratyping and flow cytometry. Blood 2002;100(1):178–83.

Giudice V, Feng X, Lin Z, Hu W, Zhang F, Qiao W, et al. Deep sequencing and flow cytometric characterization of expanded effector memory CD8(+)CD57(+) T cells frequently reveals T-cell receptor Vbeta oligoclonality and CDR3 homology in acquired aplastic anaemia. Haematologica 2018;103(5):759–69.

Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anaemia. Blood 2006;108(8):2509–19.

Smith JN, Kanwar VS, MacNamara KC. Haematopoietic stem cell regulation by type I and II interferons in the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. Front Immunol 2016;7:330.

Lin FC, Karwan M, Saleh B, Hodge DL, Chan T, Boelte KC, et al. IFN-γ causes aplastic anaemia by altering haematopoietic stem/progenitor cell composition and disrupting lineage differentiation. Blood 2014;124(25):3699–708.

Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, Rajala H, G´omez-Seguí I, Olson T, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome patients. Blood 2013;122(14):2453–9.

Lundgren S, Ker¨anen MAI, Kankainen M, Huuhtanen J, Walldin G, Kerr CM, et al. Somatic mutations in lymphocytes in patients with immune-mediated aplastic anaemia. Leukaemia 2021;35(5):1365–79.

Serio B, Risitano A, Giudice V, Montuori N, Selleri C. Immunological derangement in hypocellular myelodysplastic syndromes. Transl Med UniSa 2014;8: 31–42.

Calado RT. Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Semin Oncol 2011;38(5):667–72.

Bono E, McLornan D, Travaglino E, Gandhi S, Gallì A, Khan AA, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukaemia 2019;33(10):2495–505.

Wang C, Yang Y, Gao S, Chen J, Yu J, Zhang H, et al. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies. Crit Rev Oncol-Hematol 2018;122:123–32.

Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. Biologics 2008;2(2):205–22.

Karadimitris A, Manavalan JS, Thaler HT, Notaro R, Araten DJ, Nafa K, et al. Abnormal T-cell repertoire is consistent with immune process underlying the pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Blood 2000;96(7):2613–20.

Tiu R, Maciejewski J. Immune pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. International journal of haematology 2006;84(2):113–7.

Genotipleme ile Kan Gruplarının Belirlenmesi

Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Kan, tek kaynağı insan olan ve tedavi amaçlı hayat kurtaran bir tedavi aracıdır. Şimdiye kadar 48 kan grubu sistemi ve 396 kan grubu antijeni tanımlanmıştır. Kan gruplarının belirlenmesi için uygulanan klasik serolojik yöntemler yakın zamanda (son 3 ay) transfüzyon almış olan hastalarda yetersiz kalabilir. Önceki transfüzyondan kaynaklanan donör eritrositlerinin dolaşımda bulunması serolojik olarak doğru kan grubu tespitini engeller. Talasemi ve orak hücre anemisi gibi kronik transfüzyon alan hastalar kendilerinde olmayan eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon riski taşırlar. Uluslararası ve ulusal rehberler bu hastaların kronik transfüzyon programına alınmadan önce genişletilmiş eritrosit fenotip tayini (C,c,E,e,K) yapılmasını ve fenotipik uyumlu eritrosit transfüzyonunu önermektedir. Alloimmünize hastalarda fenotipik uyumlu eritrosit konsantresi bulunmasında güçlükler yaşanır ve geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları eritrosit yaşam süresinin kısalmasına neden olur.

Moleküler kan gruplama ile DNA temelli kan grubu tayini 20 yılı aşkın süredir dünyada birçok ülkede yapılabilmektedir. Kan grubu çeşitliliği çoğunlukla tek nükleotid polimorfizminden (SNP) kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, çoğu eritrosit antijen fenotipinin öngörülmesinde kullanılan moleküler testlerin tasarımı ve yorumlanması oldukça kolaydır; çünkü bu fenotipler sınırlı sayıda allel veya SNP tarafından belirlenir. Mevcut yarı otomatik eritrosit genotipleme araçlarının çoğu çeşitli kan grubu antijenlerini kodlayan birden fazla genin multiplex PCR amplifikasyonunu kullanır; bu testlerde, eritrosit antijen allel-spesifik oligonükleotid problarına hibridizasyon yapılır; bu problar cam lamlar, renkli silika boncuklar veya sıvı boncuk süspansiyonları üzerine yerleştirilmiştir ve eritrosit fenotipini tahmin etmek için floresans sinyalleri tespit edilir. Ancak SNP'leri tespit eden mevcut dizi tabanlı genotipleme araçları bilinen tüm varyantları kapsamadığı için novel mutasyonlar, büyük delesyonlar, hibrit alleller ve *ABO* ve *RH* gibi karmaşık genler için tanımlama güçlükleri oluşturabilir. Yeni nesil dizileme bu durumlara çözüm getirebilir.

ABO sisteminde glikoziltransferazları kodlayan 200'den fazla allel tanımlanmıştır ve A veya B allelindeki tek bir nükleotid değişikliği, enzimatik olarak işlevsiz bir transferaza ve dolayısıyla O grubu fenotipine yol açabilmektedir. *RHD* ve *RHCE* genlerinin her biri ters yönde dizilmiş 10 ekzon içerir ve %97 oranında nükleotid dizi homolojisi gösterir. Yakın konumları, dizi homolojileri ve ters yönelimleri, her iki lokusta da çok sayıda varyant ve hibrit allelin gelişmesine yol açmıştır. Parsiyel ve zayıf D'yi kodlayan 400'den fazla *RHD* alleli ve değişmiş ya da parsiyel Rh antijenlerini kodlayan yaklaşık 137 *RHCE* alleli tanımlanmıştır. Belirli Rh epitoplarını taşımayan parsiyel Rh antijenine sahip hastalar Rh alloimmünizasyonu açısından risk altındadır. Öte yandan varyant RH allelleri, rutin olarak tiplendirilmemekle birlikte immünojenik potansiyele sahip olabilen yeni Rh antijenlerini (örneğin V, VS, Go^{a}) kodlayabilir. Varyant *RH* genleri Afrika kökenli bireylerde sık görülmektedir; orak hücre hastalığı olan Afrika kökenli hastaların yaklaşık %90'ı en az bir varyant allel taşırken, bu oran Avrupa kökenlilerde %1'dir. Orak hücre hastalarındaki varyant *RH* allelleri, donörlerden C-, E- ve K-fenotip uyumlu eritrosit sağlanmasına rağmen Rh antijenlerine karşı yüksek alloimmünizasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir. Durumu daha da karmaşık hale getiren bir diğer faktör ise, parsiyel Rh antijenlerini kodlayan değişmiş *RHCE* ve *RHD* allellerinin sıklık-

la birlikte kalıtılmasıdır. Alloimmünizasyon geliştikten sonra bu hastalara RhDCcEe uyumlu eritrosit konsantreleri sağlamak ancak, önceden genotiplendirilmiş kayıtlı donörler sayesinde mümkün olabilir.

Eritrosit genotiplemenin klinik pratiğe entegrasyonu, maliyet etkin teknolojilerin kullanılmasını, kan bankacılığında yaygın olarak uygulanmasını ve hasta sonuçları üzerindeki etkisinin daha derin değerlendirilmesini sağlayacaktır. Türkiye'de kanın bağışçılardan alınması ve dağıtımı esas olarak Türk Kızılayı tarafından yapılmaktadır. Bağışçıların moleküler kan grubu tayini sayesinde sınırlı sayıda kanın test edilmesi sağlanır ve uyumlu kanın temini Bölge Kan Merkezleri ile iletişim sağlanarak hızlanabilir. Bir referans laboratuvarda moleküler kan grubu tayini sonuçları ülke çapında bir veri tabanına kaydedildiğinde antijen negatif kan bileşenlerinin temini için geleneksel serolojik yöntemlerin ötesinde bir kaynak sağlanabilir ve nadir bağışçı havuzu oluşturulabilir.

Kaynaklar

1. Fasano RM, Chou ST. Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications. Transfus Med Rev. 2016 Oct;30(4):197-201.
2. Fasano RM, Sullivan HC, Bray RA, Gebel HM, Meyer EK, Winkler AM, Josephson CD, Stowell SR, Sandy Duncan A, Roback JD. Genotyping Applications for Transplantation and Transfusion Management: The Emory Experience. Arch Pathol Lab Med. 2017 Mar;141(3):329-340.
3. Van Buren NL, Gorlin JB, Corby SM, Cassidy S, FritchLilla S, Nelson SC, Westhoff CM. How do I incorporate red cell genotyping to improve chronic transfusion therapy? Transfusion. 2020 Jan;60(1):16-25.
4. Flegel WA, et al. Integration of red cell genotyping into the blood supply chain: a population-based study. Lancet Haematol 2015; 2: e282–88

Burkitt Lenfoma

Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK
Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Burkitt lenfoma (BL), olgun B hücrelerinden köken alan, kromozom 8q24 üzerinde yer alan MYC onkogen disregülasyonu ile karakterize agresif seyirli bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Çocukluk çağında tedaviyle kür oranları %80–90'a ulaşırken, erişkin hastalarda prognoz genellikle daha kötüdür. Bunun nedeni hem biyolojik farklılıklar hem de eşlik eden komorbiditeler nedeniyle yoğun tedavilere toleransın düşük olmasıdır [1, 2]

Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Erişkin BL, tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %1'ini oluşturur. Ortalama tanı yaşı 30–40'tır; ancak ileri yaşlarda da görülebilir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanır. Klinik bulgular genellikle akut başlangıçlıdır Endemik, sporadik ve immunyetmezlik ilişkili 3 farklı formu vardır. Endemik BL'da kitleler %50-60 oranında çene veya yüz kemiği tutulumu olarak gelir. Kemik iliği tutulumu vakaların %10'undan azında görülür. Sporadik form genellikle abdominal bir bulgu verir. Semptomlar arasında bağırsak tıkanıklığı veya gastrointestinal kanama ile ilişkili semptomlar yer alabilir ve genellikle akut apandisiti taklit eder. İmmün yetmezlik ile ilişkili vakalar genellikle lenf nodu, kemik iliği ve merkezi sinir sistemi tutulumu gösterir. Erişkinlerde sporadik form baskındır [3, 4].

Patogenez

BL'nin temel moleküler özelliği MYC translokasyonlarıdır. Vakaların %80'inde t(8;14) gözlenir. Erişkin olgularda ayrıca p53 mutasyonları, PI3K/AKT yolak aktivasyonu ve BCL2 ekspresyonu gibi ek moleküler farklılıklar da gözlenebilir. EBV ilişkisi erişkin sporadik olgularda %20'nin altındadır, ancak immün yetmezlik formlarında daha belirgindir [5].

Tanı

Erişkin BL tanısında histopatolojik inceleme kritik öneme sahiptir. Monomorfik ve bazofilik boyanma içeren hücrelerin "Yıldızlı gökyüzü" görünümü ve yüksek proliferasyon indeksi tipiktir. İmmün fenotip olarak CD19, CD20, CD10, BCL6 pozitif; BCL2 negatif bulunur. Ki-67 genellikle %95–100'dür. Moleküler doğrulama için MYC translokasyonu gösterilmelidir.

Tanı sırasında evreleme için PET-CT, kemik iliği biyopsisi ve lomber ponksiyon yapılması erişkin hastalarda standarttır, çünkü yüksek oranda MSS ve kemik iliği tutulumu vardır [6].

Tedavi Yaklaşımları

Erişkin BL'da agresif seyir nedeni ile tanı sonrası hemen tedavi başlanmalıdır. Ancak erişkinlerde özellikle >40 yaş ve komorbiditesi olanlarda yoğun tedavilere bağlı toksisite riski önemli bir sorundur. Verilecek kemoterapi rejiminin santral sinir sistemi proflaksisi içermesi önemlidir çünkü proflaksi almayan hastaların %30-40 oranında SSS nüksü ile geldikleri gösterilmiştir.

Yoğun Kemoterapi Rejimleri [7];

- CODOX-M/IVAC: Çocuklarda kür sağlayan bu protokol erişkinlerde de kullanılmaktadır; ancak >40 yaş erişkinlerde toksisite oranı yüksektir [10].
- Hyper-CVAD: Metotreksat ve sitarabin alternasyonu içeren rejim; erişkinlerde sık uygulanır ancak nötropeni ve mukozit sık görülür.
- DA-EPOCH-R: Özellikle 40 yaş üstü erişkinlerde daha tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Dunleavy ve ark. tarafından erişkinlerde %80'in üzerinde 4 yıllık sağkalım oranı bildirilmiştir [11].

MSS Profilaksisi [8];

MSS tutulum riski erişkinlerde yüksektir. Bu nedenle intratekal metotreksat/sitarabin profilaksisi veya tedavisi standardize edilmiştir.

Destek Tedaviler;

TLS riski nedeniyle rasburikaz profilaksisi, yoğun hidrasyon ve elektrolit takibi şarttır [9]. Antimikrobiyal profilaksi, hematopoetik büyüme faktörleri ve yoğun destek tedavisi mortaliteyi azaltır

Relaps/Refrakter Hastalık

Erişkin BL'de relaps sonrası prognoz kötüdür; median sağkalım birkaç aydır. Bu durumda yüksek doz kemoterapi ve otolog/allojenik kök hücre nakli seçeneği değerlendirilebilir. Ancak son yıllarda CAR-T hücre tedavileri (anti-CD19, anti-CD22) ve bispesifik antikorlar (blinatumomab, glofitamab) araştırılmaktadır [10].

Prognoz

Erişkin BL'de çocuklara kıyasla sonuçlar daha kötüdür. DA-EPOCH-R ile bildirilen uzun dönem sağkalım %60–80 arasında değişirken, ileri yaş, kötü performans durumu, MSS tutulumu ve yüksek tümör yükü kötü prognoz göstergeleridir. Erken tanı, hızlı tedavi başlangıcı ve uygun destek tedavileri erişkin hastalarda kür şansını artırmaktadır.

Kaynaklar

1. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC: Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood 2004, 104(10):3009-3020.
2. Lopez C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, Orem J, Rochford R, Roschewski M, Siebert R: Burkitt lymphoma. Nat Rev Dis Primers 2022, 8(1):78.
3. Magrath I: Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. Brit J Haematol 2012, 156(6):744-756.
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM et al: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010, 116(19):3724-3734.
5. Hecht JL, Aster JC: Molecular biology of Burkitt's lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2000, 18(21):3707-3721.
6. López C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, Orem J, Rochford R, Roschewski M, Siebert R: Burkitt lymphoma. Nature Reviews Disease Primers 2022, 8(1).
7. Bishop PC, Rao VK, Wilson WH: Burkitt's lymphoma: Molecular pathogenesis and treatment. Cancer Invest 2000, 18(6):574-583.
8. Hill QA, Owen RG: CNS prophylaxis in lymphoma: Who to target and what therapy to use. Blood Rev 2006, 20(6):319-332.
9. Howard SC, Avagyan A, Workeneh B, Pui CH: Tumour lysis syndrome. Nature Reviews Disease Primers 2024, 10(1).
10. Abramson JS, Lunning M, Palomba ML: Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Aggressive B-Cell Lymphomas: Current and Future State of the Art. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019, 39:446-453.

ITP'de Kanama Risklerini Öngörmede Yapay Zeka Modellemeleri

Dr. Emine TÜRKKAN
Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul

Sağlık alanındaki yapay zeka uygulamaları, tıbbi görüntüleme, tıbbi kayıt, ilaç sektörü, robot uygulamaları, büyük veri analizi, erken tanı ve tedavi, hastalık izlemi, hatasız uygulamanın sağlanması, gereksiz tedavilerin önüne geçilmesi gibi konularda ön plana çıkmaktadır. Yapay zeka ve makine öğrenmesi (MÖ) modellerinin kullanılabildiği bir alan da immun trombositopenik Purpuralı (ITP) hastalarda kanama riskinin öngörülmesidir. Kanama, ITP'li hastada en önemli klinik komplikasyondur. Bu hastalarda kanama, nadir görülmesine rağmen, hayatı tehdit eden, prognozu, yaşam kalitesini ve tedavi seçimlerini belirleyen bir komplikasyondur. Geleneksel/konvansiyonel risk sınıflandırmalarında en önemli kriter trombosit sayısıdır. Ancak klinik değerlendirmelerde benzer trombosit sayısına sahip hastaların farklı kanama paterni gösterdikleri görülmektedir. Bu nedenle, son yıllarda kanama riskinin daha bireysel şekilde değerlendirilmesi ve daha doğru öngörülebilmesinde yapay zeka ve onun bir aracı olan makine öğrenmesi modelleri umut verici bulunmaktadır. Çok yakın zamana kadar, ITP'li hastalarda kritik kanama olayları için geniş örneklem büyüklüğü verileri, tutarlı tanımlar, geniş ölçekli çok merkezli bulgular ve tahmin modelleri mevcut değildi. Makine öğrenimi (MÖ) yöntemlerini kullanan klinik tahmin modellerinin, son dönemdeki gelişimi, hastalıkların hassas teşhisi ve erken müdahalesi için güçlü araçlar sağlamaktadır. MÖ yaklaşımları, çok sayıda çok boyutlu değişken içeren büyük veri kümelerini işlemek için bilgisayar algoritmaları kullanmakta ve mevcut risk tahmin analiz yöntemlerinin bazı sınırlamalarının üstesinden gelebilmektedir. Çeşitli MÖ yöntemleri klinik tahmin modellerine yaygın olarak uygulanmıştır. ITP hastalarında da kritik kanama riskini tahmin etmek için etkili araçlara ve kişiselleştirilmiş hasta yönetimi stratejilerine ihtiyaç olduğu açıktır.

İlk olarak, ITP'li hastalarda kanama riski tayininde yapay zeka kullanan An ve ark (2023), Çin 'de , ülke çapında çok merkezli bir çalışmadan elde edilen klinik ve laboratuvar verilerini birleştirerek klinik bir tahmin modeli geliştirdiler. Ayrıca, modellerin sağlamlığını ve kullanışlılığını artırmak için geniş örneklem büyüklükleriyle retrospektif doğrulama ve prospektif testler uyguladılar. Ülke genelindeki 8 tıp merkezinden retrospektif veriler elde edildi ve bir yıl boyunca ülke genelindeki 39 tıp merkezinde prospektif olarak test edildi. Bu araştırmada, hastalar erişkin idi ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) tarafından önerilen yeni kritik ITP kanama kriterleri kullanıldı. Böylece kritik ITP kanamasını tahmin etmek için ilk makine öğrenimi (MÖ) tabanlı çevrimiçi uygulama geliştirilmiş oldu. Geliştirilen yapay zeka aracının basit ve kullanışlı olduğunu ve yüksek riskli, yaşamı tehdit eden kanama olaylarının erken teşhisini sağlamak için ITP hastalarını hızlı bir şekilde değerlendirebileceği ve böylece morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği rapor edildi.

Shen ve ark (2025), ilk kez pediatrik immün trombositopenili (İTP) hastalarda orta ve şiddetli kanama için bir risk tahmin modeli geliştirdiler ve doğrulanmasını yaptılar. 286 pediatrik ITP hastasından alınan verileri prospektif olarak topladılar. Eğitim (%80) ve test (%20) setlerine randomize şekilde ayırdılar. Özellik seçimi için Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) regresyonu kullandılar. Yedi makine öğrenmesi algoritması arasında, eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) modelinin en iyi performansı gösterdiğini ve en uygun model olduğunu rapor ettiler. Model yorumlamasında, orta ila şiddetli kanama

riskinin temel öngörücüleri olarak çocuk yaşını, tanı yaşını ve başlangıç trombosit sayısını belirlemek için Shapley Additive Explanations (SHAP) kullanıldılar. XGBoost tabanlı tahmin modelinin güçlü bir tahmin performansı gösterdiğini, sağlık hizmeti sağlayıcılarının yüksek riskli ITP hastalarını belirlemelerine ve uygun klinik karar alma süreçlerini desteklemelerine yardımcı olabileceğini rapor ettiler.

Kang ve ark (2025), ITP'li hastalarda işlem sonrası kanama riskini tahmin eden bir model geliştirmek için ulusal düzeyde temsili bir veri tabanı kullandılar. Random forest feature importance ve Shapley Additive Explanations (SHAP) gibi makine öğrenimi analizleri kullanarak, 34 risk faktörünü değerlendirdiler. Kanama riskini etkileyen temel değişkenler arasında trombosit transfüzyon miktarı, yüksek riskli prosedür, antikoagülan kullanımı, anemi, yaş, ITP tedavisi ve yeni teşhis edilmiş ITP yer alıyordu ve bunların hepsi kanama riskiyle pozitif korelasyon gösteriyordu. Buna karşılık, antiplatelet veya antikoagülan kullanımı olmaması ve orta veya düşük riskli prosedürlerin kanama riskiyle negatif ilişkili olduğu görüldü. SHAP grafikleri, trombosit transfüzyon miktarının yüksek riskli prosedürlerle ilişkili olduğunu ve yüksek riskli prosedürlerde kanama riskinin yaşla birlikte arttığını gösterdi.

İTP'de kanama riskini öngörmede çeşitli yapay zekâ modelleri uygulanma alanı bulmakta ve gelecekte bu hastalarda kişiselleştirilmiş kanama riskinin değerlendirmesi için umut vaad etmektedir. Gelecekteki araştırmalar, güvenli klinik uygulamaya olanak sağlamak için standartlaştırılmış sonuç tanımlarına ve yapay zeka araçlarının çok merkezli doğrulamasına odaklanmalıdır.

Kaynaklar

1. An ZY, Wu YJ, Hou Y, Mei H, Nong WX, Li WQ, Zhou H, Feng R, Shen JP, Peng J, Zhou H, Liu Y, Song YP, Yang LH, Fang MY, Li JY, Cheng YF, Liu P, Xu YJ, Wang Z, Luo Y, Cai Z, Liu H, Wang JW, Li J, Zhang X, Sun ZM, Zhu XY, Wang X, Fu R, Huang L, Wang SY, Yang TH, Su LP, Ma LM, Chen XQ, Liu DH, Yao HX, Feng J, Zhang HY, Jiang M, Zhou ZP, Wang WS, Shen XL, Baima Y, Li YY, Wang QF, Huang QS, Fu HX, Zhu XL, He Y, Jiang Q, Jiang H, Lu J, Zhao XY, Chang YJ, Wu T, Pan YZ, Qiu L, Gao D, Jin AR, Li W, Gao SJ, Zhang L, Hou M, Huang XJ, Zhang XH; National Cooperative ITP Working Group. A life-threatening bleeding prediction model for immune thrombocytopenia based on personalized machine learning: a nationwide prospective cohort study. Sci Bull (Beijing). 2023 Sep 30;68(18):2106-2114. doi: 10.1016/j.scib.2023.08.001. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37599175.
2. Sirotich E, Guyatt G, Gabe C, Ye Z, Beck CE, Breakey V, Cooper N, Cuker A, Charness J, de Wit K, DiRaimo J, Fein SG, Grace RF, Hassan Z, Jamula E, Kang M, Manski CF, O'Connor C, Pai M, Paynter D, Porter SC, Pruitt B, Strachan G, Webert KE, Yan JW, Kelton JG, Bakchoul T, Arnold DM. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost. 2021 Aug;19(8):2082-2088. doi: 10.1111/jth.15368. PMID: 34327824.
3. Shen X, Guo X, Liu Y, Pan X, Li H, Xiao J, Wu L. Prediction of moderate to severe bleeding risk in pediatric immune thrombocytopenia using machine learning. Eur J Pediatr. 2025 Apr 7;184(5):283. doi: 10.1007/s00431-025-06123-7. PMID: 40195151.
4. Kang KW, Choi Y, Lim HJ, Kwak K, Choi YS, Park Y, Kim BS, Lee KS, Ahn KH. Impact of platelet transfusion and bleeding risk stratification in patients with immune thrombocytopenia before procedures. Sci Rep. 2025 Feb 12;15(1):5174. doi: 10.1038/s41598-025-89419-w. PMID: 39939729; PMCID: PMC11822007

Akut Lenfoblastik Lösemi ve MSS Tutulumu

Dr. Emine ZENGİN
Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde yaşam beklentisi %90 geçmektedir. Bu duruma Özellikle minimal rezidüel hastalık bakılması ile risk gruplarının iyi belirlenmesi, hedefe yönelik tedaviler ile hastaya uygun daha düşük yoğunluklu ya da daha yüksek yoğunluklu kemoterapilerin seçilmesi ile toksisitenin azaltılması da neden olmuştur. Ancak MSS tutulumu ve relapsı halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle T-ALL ve yüksek lökosit sayısı ile MSS kanaması tanıda MSS tutulumu için yüksek risk oluştururken ilk tanıda MSS tutulumu olmayan hastalarda da MSS relapsının olması bu durumun halen çözümsüz olduğunu göstermektedir. Eski protokollerde MSS relapsının önlenmesi için tüm akut lenfoblastik lösemili hastalara proflaktik MSS ye yönelik radyoterapi uygulanmıştır (1,2). Bu uygulama sonucunda radyoterapiye bağlı çocuklarda nörobilişsel bozukluklara ve sekonder santral sinir sistemi tümörlerinde artışa neden olmuştur. Günümüzde MSSye yönelik koruyucu tedavi için başka arayışlar halen sürmektedir (3-5).

MSS tutulumunun tespiti

MSS evrelemesi genellikle, lösemik blastları morfolojik olarak tanımlamak için sitosantrifüjlenmiş bir BOS örneğinin mikroskopisi ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) beyaz kan hücrelerinin direkt sayılmasıyla gerçekleştirilir. Sonuca göre hastaları MSS1, MSS2 veya MSS3 olarak evrelenir.

MSS1	Klinik ve görüntleme bulgusu yok, BOS aselüler
MSS2a	Klinik ve görüntüleme bulgusu yok, <10/mcL eritrosit, <5/mcL lökosit ancak sitosantrifüj yaymasında (sitopsin) blast var.
MSS2b	Klinik ve görüntüleme bulgusu yok, >10/mcL eritrosit ve/veya makroskopik travmatize kontaminasyon, >5/mcL lökosit ve sitopsinde blast var
MSS2c	Klinik ve görüntüleme bulgusu yok, >10/mcL eritrosit travmatize kontaminasyon, >5/mcL lökosit ve sitopsinde blast var, ancak BOS lökosit/eritrosit >2x kan lökosit/eritrosit
MSS3	MSS hastalığı var
MSS3a	<10/mcL eritrosit ve makroskobik kan kontaminasyonu yok, >5/mcL lökosit ve sitopsinde blastlar var.
MSS3b	>10/mcL eritrosit ve/veya makroskobik kan kontaminasyonu var, >5/mcL lökosit ve sitopsinde blastlar var ve BOS lökosit/eritrosit >2x kan lökosit/eritrosit
MSS3c	Klinik veya görüntüleme ile MSS tutulumu var. - MR ve/veya tomografi ile kitle veya leptomeningeal tutulum var. - Kranial sinir tutulumu

Bu evreleme çok uzun yıllardır kullanılıyor Ancak MSS2 de travmatik LP durumları kliniklere ve protokollere göre farklı değerlendirilebilmektedir. Özellikle sitospin tabanlı sitolojisinin laboratuvarlar arasında düşük duyarlılığa, zayıf özgüllüğe ve düşük tekrarlanabilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir (6,7).

Bu farklılığın nedenleri incelendiğinde; BOS lökositleri tüpde hızla dejenere olur. Eğer LP yapıldıktan sonra hızla santrifüj edilip stabilize edilip değerlendirilmezse yanlış negatifliğe

neden olur. Yine mikroskopla direkt bakıda kullanılan yöntem (TOMA lamı alanı sayıp 10 ile çarpınca /mcL sonucunu verirken Nagetto lamı sayılan bir dikdörtgen alanın 0,8 ile çarpılması mcL sonucunu verir. Sayımı yapan patolog ya da klinisyeninde tecrübesi önemlidir. Normal veya reaktif lenfositleri blastlardan ayırmak zordur ve buda yanlış pozitifliğe neden olabilir.

Çocuk çalışmaları hastaların ancak %2-5inin tanıda MSS3 olduğunu bildirirken relapslarda MSS tutulumunun %75 olması ve genellikle erken relaps olması MSS hastalığını tanımakla ilgili eksikler olduğunu göstermektedir. MSS relapsı olan hastaların çoğu daha önce MSS1 olan hastalardır. Hayvan deneyleri BOS aselüler olsa bile postmortem çalışmalarda MSS tutulumunun saptandığını göstermiştir (8).

MSS3 olan olgularda bile 1-3 intratekal tedavi sonrası sitopsinin negatif gelmesi de hatalı olarak MSS tutulumunun tedavi edildiğini düşündürür.

Tanısal Lomber ponksiyonun yapılmasında gecikme yanlış negatif MSS tanısına neden olur mu?

Tartışmalı bir konu bazı randomize olmayan çalışmalarda (9,10) ilk LPnin geciktirilmesiyle daha az travmatik LP olacağını ve bununda MSS relaps riskini azaltacağını gösterirken, gecikmiş LP'nin MSS evrelemesini etkileyebileceğini endişesi de olmaktadır. MSS tutulumuna göre tedavi protokolleri değişen gruplar (COG, Alltogether gibi)veya ek intratekal tedavi uygulanması (özellikle MSS2-BFM protokolleri) için bu durum sorun oluşturur. MSS2 özellikle en sık sorun oluşturan evre. Ek intratekal kullanan protokoller tedaviyi arttırmayan protokollere göre MSS2'nin prognoz üzerine etkisi olmadığını savunurken Travmatik blastlı LP da prognozunun kötü olduğunu ve bunlarda MSSye yönelik tedavi verilmesi gerektiğini savunan çalışmalar da var (11-13).

Neden travmatik LP prognozu kötüleştiriyor halen net olmasa dabunun daha çok yüksek riskli hastalıkla ilgili olduğu varsayılıyor. Çünkü periferden BOSa geçen blastik hücrelerin belli bir ömrü var. Bu durum BOS-kan geçirgenliği ve blastların özellikleri ile ilgili olmalı.

Yeni tanı akut lenfoblastik lösemide en etkili en az yan etkili MSS tedavisi:

Tüm ALL protokollerinde MSSye yönelik kemoterapiler ve intratekal tedaviler ile yüksek riskli gruplarda radyoterapi proflaktik olarak kullanılmaktadır. Özellikle deksametazon, yüksek doz metotrexat, asparaginaz ve sitarabin kullanılmakta. Bu ilaçların lösemili çocukların %4-12'si nöbet, parezi ya da plejiye, PRES'e, nörobilişsel yol açabilir (14). Bir çalışmada hastaların kontrole göre IQ'larının 6-10 puanı düşük olduğu (4) %15-35 lösemili çocukda uzun dönemde hafıza, dikkat süresi ve yönetsel foksiyonlarda bozukluk tespit edilmiş (15). Yine erken başlangıçlı bunama riski de bu hastalarda artmış (16). MSS'ye en çok etki buna karşın en az yan etkiye sahip olan bir tedavi protokolü halen bilinmiyor. Ancak MSS'ye yönelik yoğun tedavi suna protokollerde MSS riski daha azken kemik iliği nüksleri daha fazla bulunmuş bu da EFS ve OS de benzerliğe hatta kemik iliği nüksü nedeniyle daha kötü sonuçlara neden olmuş.

MSS lösemisinde seçilen tedavilerin önemi

Glukokortikoid seçimi: deksametazon mu? Prednisolon mu?

UK-MRC ALL-97 ve AIOP-BFM2000 çalışmaları deksametazon ve prednislonu karşılaştırdıkları çalışmalarda deksametazonun MSS relapsını önlemede daha etkin olduğunu buldular. Bu durumu deksametazonun yarı ömrünün daha uzun olmasına ve MSSye geçme oranının daha yüksek (deksametazon %30, prednisolon %6) olmasına bağladılar (17,18). Ancak deksametazonla nörodavranışsal yan etkiler ve avasküler kemik nekrozlarının fazla olduğu bilinmektedir.

Yüksek doz metotrexat mı düşük ya da standart doz metotrexat mı?

COG-AALL0232 protokolu yüksek riskli B-ALLde yüksek doz metotrexat ile Capizzi rejimi karşılaştırdı. Yüksek doz MTX ile toksiste az, 5 yıllık EFS daha iyi ve MSS relapsını az buldu. Buna karşın aynı protokolle T_ALL de Capizzi reji sonuçları daha iyi idi (19).

İntratekal tedavi sadece metotrexat mı metotrexat + sitozinarabinozid + prednisolon mu?

COG-AALL1131 çalışması, üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin ve hidrokortizon) ile indüksiyon sonrası sadece metotrexatı MSS tutulumu olmayan B-ALL hastalarında karşılaştırdı. Üçlü İT tedavinin MSS relapslarını azaltarak EFS'yi yükseltmede etkisi olmadığıve toksisitede fark olmadığı görüldü (20).

Proflaktik MSS radyoterapisi yada diğer ilaçlar:

Vora ve ark.nın 10 pediatrik ALL protokolunu karşılaştıran meta-analizinde, proflaktik kranial radyoterapinin MSS relaps riskini azaltmadığını ama MSS3 hastalarında ise hem izole hemde MSS+kemik iliği relapsını azalttığını gösterdi. Ancak EFS ve OS değişmedi (21). Günümüzde radyoterapi daha çok relaps hastalara ve nakil öncesi hazırlık rejimine bırakılmıştır (22).

T-ALL'de ise birçok protokol hiperlökositozu olan hastalara MSS radyoterapisi uygulamaya devam etmektedir. Radyoterapiye alternatif olarak COG-AALL0434 protokolu nelarabini T-ALL de kullandı. Nelarabinli kolda izole ve kombine MSS relapsını azaldığı ama OS'in (daha az asparaginaz alımına bağlı) etkilenmediğini gösterdi (23).

Philedelphia pozitif pB-ALL de dasatinib MSS'ye iyi geçişi nedeniyle imatinib yerine tercih edildiğinde ve kranial radyoterapi uygulanmadığında MSS relapsı %15 e ulaşmaktdır (24). Sadece iki trozinkinazı karşılaştıran Çin çalışmasında ise daha yüksek doz dasatinibin MSS relapsını azaltmada daha iyi olduğunu gösterdi (25).

MSS relapsı olduktan sonra en etkili tedavi:

ALL relapsı; izole kemik iliği, izole MSS, ekstramedüller relpas vekombine relapslar şeklinde sınıflandırılır. En sık kombine kemik iliği + MSS relapsı görülür. Her zaman izole MSS relapslarında kemik iliğininde tutulduğu ancak MRD çalışmaları ile bunun gösterilmesi gerektiği bilinir. Yine Kemik iliği relapslarında subklinik MSS relapsıda olabilir. Relaps yeri kadar zamanı da önemlidir.

Çok erken/erken ve geç MSS relapslarında en iyi tedavi seçeneği:

Erken izole MSS relapsında EFS ve OS oranları %41, %52'dir (26). Kemoterapiden sonra kemik iliği nakli prognozu düzeltebilir. Erken izole ekstramedüller relapslarda OS, HSCT ile %56'ya (27) çıkarken, yalnızca kemoterapi veya radyoterapiyle %20-%30'larda kalmıştı (28).

Geç izole MSS relapsında halen yüksek doz kemoterapi +24 Gy radyoterapi sonuçları çok iyi (%81 EFS, %85 OS). Ancak radyoterapinin azaltılması ile başarı düştü (29).

İmmunoterapinin yeri:

Blinatumomab COG-AALL1331'de reindüksiyon sonrası konsolidasyonda, tek başına kemoterapiye benzer hatta biraz üstündü ve daha az yan etki gösterdi (30). İzole MSS relapsında ise BOS'a geçişi olmadığından etkisizdi. Ama MSS relapslarında CAR-T tedavisi daha başarılıdır (31).

Kaynaklar

1. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, et al. Central nervoussystem therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood. 1971;37:272–81.
2. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant diseasein the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. 2008;9:257–68.
3. Halsey C, Buck G, Richards S, Vargha-Khadem F, Hill F, Gibson B. The impact oftherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. J Hematol Oncol. 2011;4:42.
4. 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;126:346–53.
5. Pui C-H, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extendedfollow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N. Engl J Med. 2003;349:640–9.
6. De Haas V, Pieters R, Van Der Sluijs-Gelling AJ, Zwaan CM, De Groot-KrusemanHA, Sonneveld E, et al. Flowcytometric evaluation of cerebrospinal fluid in childhood ALL identifies CNS involvement better then conventional cytomorphology. Leukemia. 2021;35:1773–6.
7. Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment. Semin Oncol. 2009;36:S35–45.
8. Williams MT, Yousafzai YM, Elder A, Rehe K, Bomken S, Frishman-Levy L, et al.The ability to cross the blood-cerebrospinal fluid barrier is a generic property of acute lymphoblastic leukemia blasts. Blood. 2016;127:1998–2006.
9. Tang J, Yu J, Cai J, Zhang L, Hu S, Gao J, et al. Prognostic factors for CNS controlin children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. Blood. 2021;138:331–43.
10. Yeh TC, Liang DC, Hou JY, Jaing TH, Lin DT, Yang CP, et al. Treatment ofchildhood acute lymphoblastic leukemia with delayed first intrathecal therapy and omission of prophylactic cranial irradiation: results of the TPOG-ALL2002 study. Cancer. 2018;124:4538–47.
11. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized studyDana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. J Clin Oncol. 2013;31:1202–10.
12. Winick N, Devidas M, Chen S, Maloney K, Larsen E, Mattano L, et al. Impact ofinitial CSF findings on outcome among patients with National Cancer Institute Standard- and high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2017;35:2527–34.
13. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, Albertsen BK,et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. Leukemia. 2020;34:336–46.
14. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al.Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. Lancet Oncol. 2016;17:e231–e9.
15. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2015;53:108–20.
16. Williams AM, Cheung YT, Hyun G, Liu W, Ness KK, Ehrhardt MJ, et al. Childhoodneurotoxicity and brain resilience to adverse events during adulthood. Ann Neurol. 2021;89:534–45.
17. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. Br J Haematol. 2005;129:734–45.
18. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al.Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood. 2016;127:2101–12.
19. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Chen Z, et al.Improved survival for children and young adults with T-Lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. J Clin Oncol. 2018;36:2926–34.
20. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Dai Y, Hardy KK, Kairalla JA, et al. Impact ofIntrathecal Triple Therapy Versus Intrathecal Methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. J Clin Oncol. 2020;38:2628–38.
21. Vora A, Andreano A, Pui C-H, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of Cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. J Clin Oncol. 2016;34:919–26.
22. Peters C, Dalle J-H, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Totalbody irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2021;39:295–307.
23. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Chen Z, et al.Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2020;38:3282–93.
24. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al.Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. J Clin Oncol.2018;36:2306–14.
25. Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in thetreatment of pediatric philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6:358.
26. Lew G, Chen Y, Lu X, Rheingold SR, Whitlock JA, Devidas M, et al. Outcomes afterlate bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433. Haematologica. 2021;106:46–55.

27. Gabelli M, Zecca M, Messina C, Carraro E, Buldini B, Rovelli AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. Bone Marrow Transplant. 2019;54: 275–83.
28. Gao RW, Dusenbery KE, Cao Q, Smith AR, Yuan J. Augmenting total body irradiation with a cranial boost before stem cell transplantation protects against post-transplant central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia. Biol Blood Marrow Transpl. 2018;24:501–6.
29. Hastings C, Chen Y, Devidas M, Ritchey AK, Winick NJ, Carroll WL, et al. Lateisolated central nervous system relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensified systemic therapy and delayed reduced dose cranial radiation: a report from the Children's Oncology Group study AALL02P2. Pediatr Blood Cancer. 2021;68:12.
30. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect ofblinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325:843–54.
31. Jacoby E, Ghorashian S, Vormoor B, De Moerloose B, Bodmer N, Molostova O, et al.CD19 CAR T-cells for pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia with active CNS involvement: a retrospective international study. Leukemia. 2022;36:1525–32.

CAR-T Üretim Deneyimi-I

Dr. Erden ATİLLA
University of Miami, FL, ABD

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi, özellikle refrakter hematolojik malignitelerde dikkat çekici etkinlik gösteren bir immünoterapötik yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Artan kanıtlar, CAR T hücrelerinin üretim sürecinin doğrudan klinik sonuçları etkileyebileceğini göstermektedir (1,2). Üretim teknolojileri, son on yılda önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. CAR T hücre tedavilerine yönelik talep, endikasyonların genişlemesi ve gelişmekte olan ülkelerde erişimin artırılmasına duyulan acil ihtiyaç ile giderek artarken, esnek ve sağlam iyi üretim uygulamaları (GMP) stratejilerinin benimsenmesi kritik önem taşımaktadır (3). Bu tedavilerin ölçeklenebilmesi için yalınlaştırılmış iş akışları ve optimize edilmiş üretim verimliliği gereklidir. Aynı zamanda, giderek daha karmaşık ürünlerin geliştirilmesi, seri üretimler arasında tutarlılık, ürün güvenliği ve düzenleyici uyumun sağlanması için yoğun test geliştirme ve titiz kalite kontrol önlemlerini zorunlu kılmaktadır.

Genel işleyiş, CAR-T hücre tedavisinin geliştirilme yolu akademik keşiflerle başlamakta, daha sonra start-up şirketlerine dönüştürülmekte veya ilaç firmalarına lisanslanmaktadır. Bugüne kadar lisanslanan CAR-T ürünlerinin ortaya çıkarılmasında akademi–endüstri iş birliklerinin önemi açıktır; ancak bu tedavilerin yeni modalitelerinin geliştirilmesinde asıl aktörler hâlâ akademik merkezlerdir (4). Akademik/hastane ortamı, araştırmacılar ve hastalar arasındaki yakın temasın getirdiği avantaj sayesinde translasyonel araştırmaları desteklemektedir. Ayrıca, bu merkezlerin birçoğunda zaten lisanslı GMP tesisleri bulunmaktadır. Bu tesisler otolog tedavilerin üretimi için uygun şekilde konumlandırılmıştır.

Etkili bir laboratuvardan kliniğe (bench-to-bedside) iş akışı, gelişimin en erken aşamalarından itibaren araştırma ekipleri, üreticiler ve düzenleyici otoriteler arasındaki yakın iş birliğinden yararlanmaktadır. Akademik üretimin dinamik olması gerekmektedir, klinikteki deneyime dayanan klinikten laboratuvara (bedside-to-bench) çalışmalar da önem taşımaktadır. Yeni faz 1 klinik çalışmalar için artan talep karşılanmalıdır. Bu çalışmalar genellikle sınırlı sayıda hasta alımı yapar, ancak yüksek derecede yenilikçi ürünlerin geliştirilmesini ve çoğu zaman faz 2'ye geçiş için üretimin ölçeklendirilmesini de gerektirir. Ürün geliştirmeye, Kalite Tasarımı (QbD) yaklaşımına dayalı olarak odaklanmak kritik öneme sahiptir ve sonraki fazlar ile üretimin genişletilmesine yönelik gelecekteki gereksinimler de göz önünde bulundurmalıdır. Düzenleyici çerçeveye ilişkin olarak, EMA ve FDA dahil olmak üzere çoğu kurum, klinik deneylerde kullanılacak CAR-T hücre tedavileri de dâhil olmak üzere ileri tedavi tıbbi ürünlerinin (ATMP) üretim gerekliliklerini değerlendirirken genellikle faza uygun bir yaklaşım benimsemektedir. Erken geliştirme aşamalarında güvenlik temel odak noktasıdır; ancak diğer kalite özelliklerinin henüz tam olarak tanımlanmamış olabileceği genel olarak kabul edilmektedir (5).

Kaynaklar

1. Odstrcil, M.S., Lee, C.J., Sobieski, C., Weisdorf, D., and Couriel, D. (2024). Access to CAR T-cell therapy: Focus on diversity, equity and inclusion. Blood Rev. 63, 101136. https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101136.
2. Fekete, N., Walker, R., and Pike, N. (2023). Workforce Report: Gap Analysis for the Cell and Gene Therapy Sector. Alliance for Regenerative Medicine. https:// alliancerm.org/wp- content/uploads/2023/03/ARM-Workforce-Gap-Analysis.pdf
3. Griesenbach, U., Rafiq, Q., Kirby, J., Ferraiuolo, L., Przysowa, J., Miller, A., Roberts, C., Salman, S., Sebastian, S., Mountcastle, S., et al. (2023). Addressing the Skills Gap in Cell & Gene Therapies. Innovation Hubs for Gene Therapies. https:// genetherapyhubs.uk/application/files/7716/8805/1659/IHfGT_Skills_Gaps_Doc_ June_2023.pdf
4. Wang, V., Gauthier, M., Decot, V., Reppel, L., and Bensoussan, D. (2023). Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input. Cancers 15, 1003. https://doi.org/10.3390/cancers15041003.
5. Nature Editorial (2022). Licensing for profit and for good. Nat. Biotechnol. 40, 439. https://doi.org/10.1038/s41587-022-01296-0

IGG4 İlişkili Lenfoproliferatif Hastalık: Ne Zaman Düşünelim ve Tedavisi

Dr. Erman ÖZTÜRK
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

İmmünoglobulin G4 ilişkili hastalık (IgG4-RD), bağışıklık sistemi aracılı, sistemik ve fibrotik bir hastalıktır. Bu sendrom, etkilenen organlarda tümör benzeri bir şişkinlik, fibrozis ve IgG4-pozitif plazma hücrelerinin belirgin şekilde artmasıyla karakterizedir. Hematologlar için bu hastalık, lenfadenopati ve diğer hematolojik bozuklukları taklit edebilmesi nedeniyle kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, IgG4-RD, lenfoma ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir durumdur. Hastalığın temel patolojik bulguları, doku biyopsisinde artmış sayıda IgG4-pozitif plazma hücresi ile birlikte lenfoplazmasitik infiltrat, fibrozis ve obliteratif flebitistir.

IgG4-RD, klinik olarak iki ana fenotipte karşımıza çıkar: proliferatif ve fibrotik. Hastalık vakalarının yaklaşık üçte ikisi, gözyaşı ve tükürük bezlerinde şişme (Mikulicz sendromu), otoimmün pankreatit ve poliklonal hipergammaglobulinemi (PHGG) gibi bulgularla kendini gösteren proliferatif fenotiptedir. Buna karşılık, vakaların yaklaşık üçte biri, retroperitoneal ve mediastinal fibrozis gibi özelliklerle seyreden fibrotik fenotiptedir.

2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında IgG4-RD, "B hücre baskın tümör benzeri lezyon" olarak sınıflandırılmıştır. Bu gelişmeler, IgG4-RD'nin neoplastik olmayan ancak tümör benzeri bir tablo oluşturabilen bir lenfoproliferatif hastalık olarak kabul edildiğini ve bu nedenle lenfoma ayırıcı tanısında öncelikli olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Hematolojik Bulgular ve Klinik: Hematoloğun Aklına Ne Getirmeli?

IgG4-RD'li hastalar hematoloğa genellikle hastalığın dört ana tablosu ile başvurur:

A) Poliklonal Hipergammaglobulinemi (PHGG)

PHGG, IgG4-RD hastalarının yaklaşık yüzde 70'inde görülür. Genellikle normal veya hafif yüksek bir C-reaktif protein (CRP) seviyesi ile birlikte seyreder; çoğu büyük hasta kohortunda CRP değeri genellikle <30 mg/L olarak raporlanmıştır. Bu durum, benzer kliniğe sahip ancak belirgin sistemik inflamasyon nedeniyle yüksek CRP değerleri (>30 mg/L) gösteren Castleman hastalığı (IMCD-IPL) veya vaskülitler gibi taklitçi durumların ayırımında kritik bir rol oynar.

B) Lenfadenopati (IgG4-Pozitif Plazma Hücresinden Zengin)

Lenfadenopati, IgG4-RD hastalarının yüzde 60'ında görülür. Kronik ve yaygın lenfadenopatisi olan bir hastada IgG4-RD ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

C) Eozinofili

IgG4-RD hastalarının yaklaşık yüzde 40'ında eozinofili görülür. Ancak bu eozinofili, genellikle ılımlı düzeyde (<3×109/L) ve glukokortikoid tedavisine iyi yanıt verir. Bu özellik, hipereozinofilik sendromlardan (HES) ayrımında önemlidir. Lenfosit-varyant HES (L-HES) gibi

durumlarda, eozinofili tipik olarak daha şiddetli (>5×109/L) ve kalıcıdır.

D) Retroperitoneal Fibrozis (RPF)

Hastalık, vakaların yaklaşık yüzde 25'inde RPF ile kendini gösterir. RPF, abdominal veya sırt ağrısı gibi şikayetlere yol açabilir ve görüntülemede retroperitoneal alanda yumuşak doku kalınlaşması olarak saptanır.

3. IgG4-RD Tanısal Yaklaşım:

Labaratuvar Tetkikleri

Başlangıç laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımı, kreatinin, karaciğer enzimleri, serum protein elektroforezi (SPEP), kantitatif immünoglobulinler (IgG, IgA, IgM), IgG alt sınıfları, C-reaktif protein (CRP) ve kompleman seviyelerini (C3, C4) içermelidir.

Görüntüleme Yöntemleri

Boyundan pelvise çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, otoimmün pankreatite bağlı "sosis şeklindeki" pankreas veya tubulointerstisyel nefrit nedeniyle böbreklerde kama şeklinde hipodensiteler görülebilir.

Histopatolojik Tanı: Biyopsinin Kritik Rolü

Tanıda, etkilenen dokudan alınan biyopsi materyalinde yoğun lenfoplazmasitik infiltrat, storiform fibrozis ve obliteratif flebitis olmak üzere üç ana histolojik bulgudan en az ikisi bulunmalıdır.

4. Tedavi

IgG4-RD'nin tedavi stratejisi, hastalığın klinik fenotipine bağlı olarak belirlenir. Proliferatif hastalıkta, tedavi ile tam iyileşme sağlanabilirken, fibrozis bir kez geliştiğinde geri dönüşsüzdür.

Proliferatif Hastalık Tedavisi: Glukokortikoidlere ve rituksimab gibi ajanlara iyi yanıt verir. Rituksimab ile yüzde 90'ın üzerinde yanıt oranları bildirilmiştir, ancak hastaların çoğu 2 yıl içinde nüks edebilir ve yeniden tedaviye ihtiyaç duyabilir.

Fibrotik Hastalık Tedavisi: Bu fenotipin tedavisi daha zordur. Glukokortikoidler ve rituximab hastalığın ilerlemesini durdurabilir, ancak fibrozis genellikle geri döndürülemez. Bu nedenle, tedavinin birincil amacı, ilerleyici organ hasarını önlemektir.

Diğer Ajanlar ve Gelecek Yönelimler: Azatiyoprin ve mikofenolat mofetil gibi diğer immünsüpresifler, idame tedavisinde faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Chen LYC. IgG4-related disease for the hematologist. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024 Dec 6;2024(1):594-603. doi: 10.1182/hematology.2024000584. PMID: 39644037; PMCID: PMC11665650.
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Kubota K, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Sekiguchi H, Schleinitz N, Stone JR, Takahashi N, Umehara H, Webster G, Zen Y, Stone JH; 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. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31793250.
3. Arias-Intriago M, Gomolin T, Jaramillo F, Cruz-Enríquez AC, Lara-Arteaga AL, Tello-De-la-Torre A, Ortiz-Prado E, Izquierdo-Condoy JS. IgG4-Related Disease: Current and Future Insights into Pathological Diagnosis. Int J Mol Sci. 2025 Jun 1;26(11):5325. doi: 10.3390/ijms26115325. PMID: 40508133; PMCID: PMC12155269.
4. Stone JH. IgG4-related disease: lessons from the first 20 years. Rheumatology (Oxford). 2025 Mar 1;64(Supplement_1):i24-i27. doi: 10.1093/rheumatology/keaf008. PMID: 40071397.

CD19 Bispesifik Antikor

Dr. Ersin TÖRET
Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir

Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık dörtte birini lösemiler oluşturmaktadır. Lösemiler içinde ise B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL), en sık karşılaşılan gruptur. Son yıllarda risk temelli tedavi protokollerine immünoterapi ajanları, hücresel tedaviler ve hematopoetik kök hücre nakillerinin (HKHN) eklenmesiyle elde edilen deneyim, ALL'nin sağkalım oranlarını %90'lara çıkarmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında kanser tedavisinde radyasyonun kullanımından ancak 40-50 yıl sonra kemoterapi ajanları ve bu ajanların kombine kullanımı mümkün olmuştur. Yüzyılın sonunda hedef tedaviler ile sağkalım oranlarında yaşanan sıçrama, yeni yüzyılda T hücre bazlı kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisi ve hedefe yönelik 'akıllı' moleküller ile ALL tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır.

Nükseden B-ALL'li çocuk ve adölesan hastalarda sağkalım genel olarak düşüktür ve erken nüksler en olumsuz prognozu gösterir. Nüksün risk sınıflaması; nüks yeri, tanıdan geçen süre ve relaps indüksiyonuna verilen MRD cevabına göre yapılır. Yüksek riskli hastalar sıklıkla allojenik HKHN'ye yönlendirilir. Blinatumomab, CD19 bispesifik antikor molekülü olarak, CD19 pozitif lösemi hücrelerine CD3 pozitif efektör hafıza T hücrelerini yönlendiren monoklonal bir antikordur. Lösemik hücreye, hastanın T hücresinin sitotoksik aktivitesini yönlendirmesini sağlayarak etki gösterir. Eylül 2016'da Philadelphia kromozomu (Ph) negatif relaps/refrakter (R/R) B-ALL'de Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır. İlerleyen yıllarda, Haziran 2024 itibarıyla relaps veya refrakter (R/R) ve yeni teşhis edilmiş Ph negatif, CD19+ B-ALL'li bir aylıktan büyük tüm hastaların tedavisi için onaylanmıştır.

Blinatumomabın pediatrik yaş grubunda kullanımı ile ilgili bazı dönüm noktası çalışmalarını özetleyecek olursak; ilk olarak von Stackelberg ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışma, iki aşamalı olarak planlanmıştır. Bu aşamalarda blinatumomabın farklı dozları denenerek tolere edilebilen en yüksek dozun belirlenmesi (n=49) ve güvenli doz belirlendikten sonra bu dozun etkinliğinin daha geniş bir hasta grubunda değerlendirilmesi (n=44) hedeflenmiştir. En yüksek tolere edilebilen doz 15 µg/m^2/gün olarak saptanmıştır. Önerilen dozu alan 70 hastanın 27'sinde (%39) ilk iki tedavi döngüsü içinde tam remisyon elde edilmiş ve tam remisyona giren hastaların 14'ünde (%52) minimal rezidüel hastalık (MRH) yanıtı elde edilmiştir. Ayrıca en sık görülen yan etkiler anemi, trombositopeni ve hipokalemi olmuş; ancak nadir sayıda hastada sitokin salınım sendromu (SSS) ve nöbet gibi daha ciddi yan etkiler raporlanmıştır. Bu çalışma, blinatumomabın R/R B-ALL'li çocuklarda umut verici bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Locatelli ve ark. (2022) tarafından yapılan RIALTO çalışmasında CD19+ R/R B-ALL olan çocuklarda blinatumomabın güvenliği ve etkinliği incelenmiştir. Sonuç olarak, sürekli infüzyon yoluyla beş siklusa kadar blinatumomab uygulanan 110 hastada düşük oranda sitokin salınım sendromu ve nörolojik olaylar gözlenmiş, yanıt olasılığı genetik anormalliklerden etkilenmemiş ve medyan genel sağkalım 14,6 ay olarak raporlanmıştır. Minimal rezidü hastalık (MRH) negatif hastalarda sağkalım, pozitif olanlara göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. Tam remisyon (TR) elde eden hastaların çoğu allojenik HKHN'ye yönlendirilmiş ve nakil yapılan hastaların genel sağkalım olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Türkiye'deki çocuk ve adölesan hastalarda blinatumomab kullanımı, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Lösemi Alt Çalışma Grubu

adına Güneş ve ark. (2020) tarafından 46. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde sunulmuştur. On bir merkezden 36 R/R B-ALL hastasının 19'una (%53) HKHN blinatumomab sonrasında yapılabilmiş ve nakil yapılan 12'sinin (%63) hayatta olduğu bildirilmiştir. Bildiri sonucunda, blinatumomab'ın hastaları nakle taşımakta başarılı bir ajan olduğu ve blast sayısı %25'in altında olan olgularda nakle gitme şansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Locatelli ve ark. (2023) yılındaki blinatumomab veya CD19 yönlendirilmiş CAR T-hücre tedavisi ile tedaviden sonra CD19 negatif relaps oranlarını derlenerek sunulduğu çalışmalarında; CD19 negatif relaps, CAR T-hücre tedavisini takiben blinatumomaba kıyasla daha sık görülmektedir. Ancak bu konuda immünoterapileri takiben relaps durumunda CD19 antijen durumunun standartlaştırılmış bir şekilde raporlanmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Relaps/refrakter akut lenfoblastik lösemi hastalarında allojenik HKHN öncesinde blinatumomab kullanımının potansiyel faydaları; MRH negatifliğine ulaşarak veya lösemik yükü azaltarak transplantasyon öncesi remisyon elde etmede etkili bir seçenek olmasına ek olarak sağlanan MRH negatifliğinin, transplantasyon sonrası sonuçları iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Ancak transplantasyona köprü olarak blinatumomabın kullanımıyla ilgili zamanlama, tedavi süresi ve hasta seçimi gibi konularda standart bir yaklaşım henüz belirlenmemiştir. Bazı araştırmalar, blinatumomaba direnç gelişimi ve immünoterapiye bağlı toksisitelerin yönetimi gibi zorluklara dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, blinatumomab, R/R B-ALL hastalarında transplantasyon öncesi hastalık kontrolünü iyileştirmek için değerli bir araç olabilirken, bu yaklaşımın uzun vadeli sonuçlarını ve risklerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html.

von Stackelberg A et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2016 Dec 20;34(36):4381-4389.

Locatelli F et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. Blood Adv. 2022 Feb 8;6(3):1004-1014.

Gunes AM et al. Relaps /refrakter prekürsör B hücre ALL'li çocuklarda blinatumomab tedavisi sonuçları. 46. Ulusal Hematoloji Kongresi. Sanal Kongre, BS-02, 28-31 Ekim 2020.

Hall AG, Rau RE. Blinatumomab use in pediatric B-ALL: where are we now? Blood Adv. 2025 Aug 12;9(15):3946-3954.

Saçlı Hücreli Lösemiyi Nasıl Tedavi Ederim? Yeni Hedefler

Dr. Esra TURAN ERKEK
SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

İlk olarak 1958 yılında Bouroncle ve ark. tarafından tanımlanan Saçlı Hücreli Lösemi (HCL), indolent ve nadir görülen bir B hücreli kronik lenfoproliferatif bozukluktur (B-C-LPD) (1). HCL'nin B hücre kökenli olduğu, immünoglobulin genlerinin klonal yeniden düzenlenmesinin gösterilmesi (2) ile belirlenmiştir. 1980'lerde interferon alfa (3) ve ardından pürin analoglarının (PNA) (4) kullanıma girmesiyle HCL tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 2011 yılında, RAF–MEK–ERK sinyal yolunun yapısal aktivasyonuna yol açan BRAF V600E mutasyonunun, neredeyse tüm HCL hastalarında somatik ve klonal olarak mevcut olduğu gözlemlenmesi (5), HCL İÇİN BRAF'ı hedef alan yeni tanı testleri ve tedavilerin hızla geliştirilmesine yol açmıştır.

Epidemiyelojik ve Klinik Özellikler

HCL, tüm lösemilerin %2-3'ünü (6) ve tüm hematolojik bozuklukların %1'inden azını oluşturur. HCL insidansı, Avrupa ve ABD'nde yılda 100.000 kişi başına 0,28 ila 0,30 vakadır,Asya, Afrika ve Arap ülkelerinde ise daha düşüktür (7). Tedaviler etkili olmasına rağmen HCL sıklıkla nüks ettiğinden HCL prevalansı insidansından önemli ölçüde yüksektir.Erkek-kadın cinsiyet oranı 5:1'dir. Tanı anında, erkeklerde ortalama yaş 63, kadınlarda ise 59'dur. HCL'nin etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak çiftçilik, pestisitlere maruz kalma, petrol türevleri, dizel ve iyonlaştırıcı radyasyon etyolojik risk faktörlerinden şüphelenilmektedir (8). HCL tedavisi için purin analoglarının kullanılmaya başlanmasından bu yana, bu hastalığa sahip hastaların yaşam beklentisi normal popülasyonunkine neredeyse eşittir.

Klinik olarak pansitopeni, monositopeni, splenomegali ve enfeksiyon yatkınlığı tipiktir. Sitopeniye bağlı semptomlar (yorgunluk, kanama ve enfeksiyonlar) kemik iliği tutulumu ve splenomegali derecesi ile ilgilidir. Özellikle, hastalığa bağlı nötropeni ve monositopeni ve pürin analoglarının neden olduğu T hücre deplesyonu nedeniyle hastaların yaklaşık %20 ila 30'unda hastalık seyri sırasında fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir (9). Kemik gibi ekstramedüller bölgelerin tutulumu, nadirdir ve nüks eden hastalarda görülme eğilimindedir. Nadiren LAP, litik kemik lezyonları ve artrit,vaskülit gibi otomimmun belirtiler bildirilmiştir.

Tanı

4 aşamalı tetkik planlanması ile tamamlanır: (1) morfolojik değerlendirme ile tam kan sayımı (CBC), (2) kuru kemik iliği aspiratı ile trepan kemik iliği biyopsisi, (3) çok parametrik akış sitometrisi(FCM) ve (4) BRAFV600E mutasyonunun tanımlanması.

- Hemogram ve Periferik yayma: Anemi, trombositopeni ,nötropeniye eşlik eden monositopeni kan sayımı bulgularıdır. Periferik yaymada az sayıda bile olsa ;orta boy, oval/kidney-şekilli nükleuslu, saçlı sitoplazmik uzantıları dar ve çevresel lenfositler olan saçlı hücrelerin tanımlanması tanı için büyük önem taşır.
- Akım sitometri: HCL hücreleri CD19, CD20, CD22, CD200, PAX5 ve CD79a dahil olmak üzere tüm normal B hücresi belirteçlerini güçlü bir şekilde eksprese eder. Ancak HCL immunfenotipik skoru oluşturan CD11C, CD25, CD103 ve CD123 belirteçlerinin ekspres-

yonu tanısal anlam ifade eder. HCL skor ≥3 olan vakalar %98 HCL olarak tanımlanırken, HCL skoru <3 olanlar HCL benzeri lenfomalar olarak ayrılır.(10)

- Kemik iliği biyopsisi: Sıklıkla "dry tap" + interstisyel infiltrasyon, honeycomb görünümü, retikülin fibrozisi gözlenir. BM trephine biyopsisini (CD20, DBA44, TRAP, VE-1, Cyclin D1 ve Annexin-A1 için immüno boyama ile) önerilir (7). Annexin A1 pozitifliği HCL için çok özgündür.
- Moleküler Analiz: Tanı için ddPCR veya qPCR ile BRAFV600E çalışılması önerilmektedir, mümkün olduğunca BM aspiratı örneği ile çalışılmalıdır. BRAF-V600E mutasyonu (%90–100) pozitiflik ile hastalığın moleküler imzasıdır. BRAF-wild type olgular %10 kadar olup prognoz daha kötüdür. BRAF-V600E negatifliği durumunda, hedefe yönelik tedavilerin kullanılması olasılığı nedeniyle yeni nesil dizileme (NGS) ile BRAF'ın (ekzon 11 ve 15) genişletilmiş sekanslaması ve HCL-V ayırıcı tanısı için MAP2K1 değerlendirmesi önerilir (7,10).

Ayırıcı Tanı

HCL, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hematolenfoid tümörlerin sınıflandırılmasının 5. baskısında (WHO-HAEM5), dalak marjinal zon lenfoması (SMZL), dalak diffüz kırmızı pulpa lenfoması (SDRPL) ve belirgin nükleollü dalak B-hücreli lenfoması (SBLPN) ile birlikte dalak B-hücreli lenfoma/löseminin bir parçası olarak kabul edilmektedir(11). SBLPN, HCL'nin varyant formu (HCL-V), CD5 negatif B hücreli prolenfositik lösemi (B-PLL) ve belirgin nükleollü bazı SMZL'leri içerir. Farklı klinik seyirleri ve farklı tedavilere ihtiyaç duyulması nedeniyle, tüm bu durumları günlük klinik uygulamada ayırt etmek zordur. Klinik, morfolojik, histolojik, fenotipik ve moleküler verilerin entegrasyonu, özellikle karmaşık vakalarda nihai tanının konulmasına yardımcı olabilir (Tablo 1)(12).

Risk Stratifikasyonu

Birinci basamak tedavi seçimini değiştiren herhangi bir prognostik faktör bulunmamakla birlikte, splenomegali >3 cm normalin üzerinde, lökositoz (>109 /L) ve kanda tüylü hücreler (>5× 109 /L), yüksek beta2-mikroglobulin (>2N) ve artmış LDH kötü bir prognoz ve pürin analoglarına (PNA) direnç ile ilişkilidir. Ek olarak ,CD38 pozitif ekspresyonu, mutasyona uğramamış IGHV varlığı, IGHV4-34 immünoglobulin değişken ağır zincir gen rearranjmanı varlığı, TP53 mutasyonları kötü prognozla ilgili belirteçlerdir. (10)

Tedavi

HCL ve HCL benzeri hastalıklarda aşağıdaki kriterlerden bir veya fazlası mevcutsa tedavi edilmelidir: (1) sitopeni (Hb <10 g/dl; mutlak nötrofil sayısı,<1000/µl; trombosit sayısı, <100.000/µl) veya (2) semptomatik organomegali, (3) konstitüsyonel semptomlar (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi), (4) tekrarlayan enfeksiyonlar. Bu kriterlerin hiçbiri mevcut değilse, "bekle ve gör" stratejisi önerilmektedir.

1. Basamak Tedavi

1- Pürin Nükleozid Analogları (PNA'lar)**:** Semptomatik HCL hastaları tedavisinde Kladribin (CDA) veya pentostatin (DCF) halen standart birinci basamak tedavisinin temelini oluşturur. Literatürde iki ilacı karşılaştıran randomize ve bir ilacın diğerine üstünlüğünü kanıtlayan bir kanıt bulunmamaktadır. Her iki ajanı da içeren büyük retrospektif serilerde kemoterapi alan hastaların %76–83'ü tam yanıt (CR) ve %31–33'ü kısmi yanıt (PR) elde etmiş olup, her iki ajan arasında CR veya PR açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

2- CDA ile rituksimab (R) kombinasyonlu kemo-immünoterapi: CDA'ya rituximab (R) ilavesinin terapötik etkinliği ve CR süresini uzatabileceğinin kanıtlanmasıyla güncel uygulamada giderek daha sık kullanılan tedavi seçeneği haline gelmiştir. Randomize faz 2 çalışmasında, 68 hasta sekiz haftalık R dozu ile CDA aldı (13). İlk grup 1. günde R tedavisi aldı (CDAR) ve ikinci grup CDA'dan 6 ay sonra R tedavisine başladı (CDA). 6 ayda, CR oranı CDAR için %100, CDA için %88 idi. uMRD ile CR oranı: sırasıyla %97 ve %24. Ayrıca, 96 aylık medyan takipte, MRD serbest oranı CDAR için %94, CDA için ise sadece %12 idi, bu durum CDAR'ın birinci basamak tedavide çok etkili bir rejim olduğunu göstermektedir. CDAR rejimi, semptomatik ve kemoimmünoterapiye uygun hastalar için birinci basamakta en sık tercih edilen tedavi protokolüdür. DCF artı R kombinasyonunu, daha az çalışılmış olması nedeniyle önerilememektedir.

Tablo 1. Saçlı hücreli lösemi ayırıcı tanısı

	HCL	HCLv	SDRPL	SMZL
Cinsiyet E:K	4:1	E > K	1:	1:1
Yaş	Ortalama: 58 yıl	Orta yaşlı-yaşlı	>40 yaş	>60 yıl
Periferik kandaki hücreler	Çevresel tüylü hücreler (nadir olabilir).	Değişken sitoplazmik çıkıntılara sahip tüylü hücreler. Belirgin nükleoller.	Kutup sitoplazmik çıkıntılar. Bazofilik sitoplazma.	Kutup sitoplazmik çıkıntıları olan villöz lenfositler.
İmmünofenotip	CD20 parlak+ CD103+ CD25+ CD27— CD11c+ CD123+ DBA44+ Annexin A1+ Siklin D1+ (zayıf)	CD20 parlak+ CD103+ CD25- CD27+ CD11c+ CD123- DBA44+ Annexin A1— Cyclin D1—	CD20 parlak+ CD103—/+ CD25- CD27+ CD11c-/+ CD123- DBA44+ Annexin A1— Cyclin D1—	CD20+ CD103- CD25-/+ CD27+ CD11c+/— CD123- DBA44+ Annexin A1— Cyclin D1—
Kemik iliği tutulumu	Yaygın ve interstisyel "bal peteği" desen. Küçük intrasinusoidal bileşen görülebilir. Belirgin fibroz.	İnterstisyel, nadiren yaygın. Sinüzoidal infiltrasyona yatkınlık. Retikülin fibrozu önemli değil (klasik HCL'ye göre aspirasyonu daha kolay).	İntrasinusoidal, interstisyel ve nodüler.	Nodüler ve intrasinusoidal.
Dalak histolojisi	Kırmızı kan hücreli kırmızı pulpa infiltrasyonu Atrofik beyaz pulpa.	Kırmızı kan hücresi gölleri ile kırmızı pulpa infiltrasyonu. Atrofik beyaz pulpa.	Kordonlar ve sinüzoidlerde yaygın kırmızı pulpa tutulumu. Beyaz pulpa etkilenmemiş.	Beyaz pulpada belirgin genişleme v kırmızı pulpada infiltrasyon.
Moleküler genetik	Çoğu vakada *BRAF* V600E mutasyonu.	*BRAF* V600E mutasyona	*CCND3* PEST alanı mutasyonları.	Del7q (%40), *NOTCH2* ve *KLF2* mutasyonları.
uğramamıştır. *MAP2K1*		mutasyonları.		

3- Özel Durumlar: Yaş ve/veya komorbiditeler nedeniyle kemo-immünoterapiye uygun olmayan hastalar için, PNA'lar tek başına, BRAFi veya alfa interferon (IFN) alternatif seçeneklerdir. Semptomatik HCL ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu kontrol altına almak mümkün değilse , geçici olarak düşük doz vemurafenibin köprü tedavisi olarak kullanılması gerekebilir (14). BRAFi nötrofil sayısını hızla artırabilir ve böylece enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlayabilir. Hamile kadınlar için IFN kullanılabilir, ancak ulaşımı giderek zorlaşmaktadır. Böbrek yetmezliğinde, klirens değerleri düşükse PNA kontrendikedir. Alternatif olarak R- bendamustine veya R- vemurafenib kullanımı önerilmektedir.

2. Basamak Tedavi

Nüks eden hastalarda tedavi seçenekleri, birinci basamak tedaviye ve ilk remisyonun süresine bağlıdır. Birinci basamak tedavisine 2 ila 5 yıldan fazla süren yanıt durumunda, tekrar CDA ile R'yi birleştiren kemoimmünoterapisi tercih edilmektedir. 18 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, 12'si DCF ile ve 6'sı CDA ile R kombine olarak tedavi edildi. R heterojen olarak uygulandı, 14 hasta PNA ile eşzamanlı olarak, 4 hasta PNA tedavisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra R aldı. Tüm 18 hasta tedaviye yanıt verdi, 16 hasta CR ve 2 hasta PR elde etti. 36 aylık (aralık 5–83) medyan takip süresinden sonra, tam yanıt veren 16 hastanın tümü CR'de kaldı. MRD için değerlendirilen 13 hastada uMRD saptandı. Hasta sayısı az olmasına rağmen, DCF ve CDA arasında fark saptanmadı.(13)

Birinci basamak tedavisine yanıtın 2 ila 5 yıldan az sürmesi durumunda veya primer refrakter HCL için CDA'nın tekrar kullanılmasını önerilmemektedir. En umut verici ve hedefe yönelik tedaviler arasında BRAF inhibitörleri (BRAFi), MEK inhibitörleri (MEKi) ve CD22'yi hedefleyen rekombinant immünokonjugatlar bulunmaktadır.

BRAFi monoterapi: 4 faz 2 çalışmada, dirençli veya nükseden HCL hastalarına sabit, kısa bir aralıkta (3-5 ay) oral BRAF inhibitörleri olan vemurafenib veya dabrafenib ile monoterapi uygulanması, hastaların >%90'ında genel yanıtlara yol açmış, %30 ila 35'inde CR görülmüştür Miyelosupresyon olmadan ve yönetilebilir grade 1-2 toksik etkilerle sonuçlanmıştır (72-75). Yanıtın medyan süresi 1,5 yıla kadar olup, nüks durumunda, vemurafenib ile yeniden tedavide yanıtlar daha yavaş, daha az derin ve ilacın kesilmesinden sonra daha az kalıcı olma eğilimindeydi (15,16).

BRAFi +anti CD20 monoklonal antikor: Kemoterapiye dirençli veya çok erken nükseden HCL vakalarında BRAF inhibitörü ve rituximab kombinasyonu kemoterapiye göre daha iyi bir seçenektir. Yapılan bir Faz 2 çalışmada 8 haftalık vemurafenib tedavisine Rituksimab eklenmesiyle %90'a yakın CR ve %60 uMRD elde edildi. MRD negatif olan hastalarda, tedavinin sonunda MRD pozitif olanlara göre nükssüz sağkalım süresi daha uzundu; bu durum, relaps/refrakter HCL için MRD negatifliğinin nükssüz sağkalım için bir sonlanım noktası olabileceğini düşündürmektedir (18).

Dabrafenib + Trametinib (MEK inhibitörü) ile ORR %78 idi ve bunun %49'u CR idi. Ancak, u MRD sadece CR'de olan hastaların %34'ünde elde edildi. Ek olarak hastaların %63.6'sında ≥3. Derece AES (özellikle ateş, pnömoni, hiperglisemi, nötropeni) gözlenmesi ,bu kombinasyonun zor tolere edildiğini göstermektedir. (19)

Moxetumomab pasudotox (HA22, CAT-8015, Moxe): Relaps -Refrakter HCL hastalarında yapılan faz 1 klinik çalışmada umut vericiydi;ORR %91, CR %59 ve doz sınırlayıcı toksisite yoktu. Maksimum tolere edilen doz belirlenmemiştir. Ancak, kapiller sızıntı sendromu (CLS) ve trombotik mikroanjiyopati oluşumu açısından dikkatli bir izlem gerektirir.

3. Basamak Tedavi

Üçüncü ve sonraki aşamalarda HCL hastaları için sekonder malignite ve enfeksiyon yatkınlığı kümülatif toksisiteleri ve giderek azalan tedavi yanıtı nedeniyle PNA'lar önerilememektedir. Vemurafenib+ R, dabrafenib + trametinib, Moxetumomab, Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (BTKi) veya Bcl-2 inhibitörleri (Bcl-2i) gibi hedefe yönelik tedaviler, 3. Basamak tedavi seçeneklerini oluşturur.

HCL-V Tedavisi Nadir görülmesi nedeniyle HCL-V tedavisi konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedaviye başlama kriterleri HCL'de kullanılanlarla aynıdır. Birinci basamak tedavide, HCL ile benzer şekilde CDA ile R'nin kombinasyonuna önerilmektedir (20). Nüks durumunda, MAP2K1 mutasyonu varsa trametinib gibi MEKi önerilebilir (21). R+ Ibrutinib ve venetoklaks-ibrutinib kombinasyonlarının etkinliği vaka bazında gösterilmiştir.

SDRPL Tedavisi: Nadir görülmesi nedeniyle SDRPL tedavisi konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavi kriterleri HCL'de kullanılanlarla aynıdır. İlk aşamada splenektomi önerilmektedir ve uzun süreli yanıtlar gösterilmiştir (186). Splenektomi için uygun olmayan veya nüks durumunda alternatif olarak R monoterapisinin veya CDA ile kombinasyon kullanılabilir. CCND3'ün SDRPL'nin patogenezinde rol oynaması nedeniyle, 51 CDK4/6 inhibitörleri gibi hücre döngüsü inhibitörleri de gelecekteki alternatif tedavi seçenekleri olarak ilgi çekici olabilir.

Sonuç

CDA + R kombinasyonunu içeren immünokemoterapötik yaklaşım, şu anda birinci basamakta HCL tedavisi için altın standarttır ve çoğu hastada MRD negatifliği ile CR elde edilmesini ve PFS'nin uzamasını sağlar. HCL'nin patofizyolojisindeki ilerlemeler, HCL ve HCL benzeri bozukluklarda hedefe yönelik tedavilerin daha yaygın kullanımının önünü açmıştır. PNA, kümülatif toksisiteleri ve HCL'nin bu tedavi sınıfına karşı ilerleyen direnci nedeniyle iki basamaktan fazla kullanılmamalıdır. Bu nedenle, BRAF-V600E mutasyonu barındıran R/R HCL için anti-CD20 mAb ile R + vemurafenib gibi BRAFi'lerin kombinasyonu önerilmektedir. Moxe mevcutsa, BRAFi + MEKi, BTKi veya Bcl-2i kombinasyonu R/R HCL için diğer seçeneklerdir.Hastaların klinik çalışmalara ve ulusal/uluslararası kayıtlara dahil edilmesi şiddetle tavsiye edilir. Anti-CD22 kimerik antijen reseptörü T hücreleri gibi yeni tedavilerin ve HCL 'de MRD ölçümü standartlarının oluşturulmasının, önümüzdeki on yıl içinde bu tedavi algoritmasını değiştireceğini öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Bouroncle, B.A.;Wiseman, B.K.; Doan, C.A. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958, 13, 609–630.
2. Korsmeyer SJ, Greene WC, Cossman J, et lRearrangement and expression of immunoglobulin genes and expression of Tac antigen in hairy cell leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1983; 80: 4522-6.
3. Quesada JR, Reuben J, Manning JT,Hersh EM, Gutterman JU. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 1984; 310: 15-8.
4. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990; 322: 1117-21.
5. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011; 364: 2305-15.
6. Wiber, M.; Maitre, E.; Poncet, J.-M.; Duchenet, V.; Damaj, G.; Cornet, E.; Troussard, X. A population-based study of hairy cell leukemia over a period of 20 years. Cancer Treat. Res. Commun. 2020, 25, 100236.
7. Paillassa J, Maitre E, Belarbi Boudjerra N, Madani A, Benlakhal R, Matthes T, Van Den Neste E, Cailly L, Inchiappa L, Bekadja MA, Tomowiak C, Troussard X. Recommendations for the Management of Patients with Hairy-Cell Leukemia and Hairy-Cell Leukemia-like Disorders: A Work by French-Speaking Experts and French Innovative Leukemia Organization (FILO) Group. Cancers (Basel). 2024 Jun 10;16(12):2185. doi: 10.3390/cancers16122185. PMID: 38927891; PMCID: PMC11201647.
8. Bohn J-P, Neururer S, Pirklbauer M, Pircher A, Wolf D. Hairy cell leukemia patients have a normal life expectancy — a35-year single-center experience and comparison with the general population. Cancers (Basel) 2022; 14: 1242.
9. Falini B, Tiacci E. Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1328-1341. doi: 10.1056/NEJMra2406376. PMID: 39383460.
10. Troussard X, Maître E, Paillassa J. Hairy cell leukemia 2024: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment-Annual updates in hematological malignancies. Am J Hematol. 2024 Apr;99(4):679-696. doi: 10.1002/ajh.27240. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38440808.
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36:1720-1748.
12. Parry-Jones N, Joshi A, Forconi F, Dearden C; BSH guidelines committee. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). Br J Haematol. 2020 Dec;191(5):730-737. doi: 10.1111/bjh.17055. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33053222.
13. Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Randomized phase II study of first-line cladribine with concurrent or delayed rituximab in patients with hairy cell leukemia. J Clin Oncol. 2020;38:1527-1538.
14. Bohn J-P, Pircher A, Wanner D, et al. Low-dose vemurafenib in hairy cell leukemia patients with active infection. Am J Hematol. 2019;94:E180-E182.
15. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al.Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2015; 373: 1733-47.
16. Handa S, Lee J-O, Derkach A, et al.Long-term outcomes in patients with relapsed or refractory hairy cell leukemia treated with vemurafenib monotherapy. Blood 2022; 140: 2663-71.
17. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, et al. Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2021; 384: 1810-23.
18. Ravandi F, Kreitman RJ, Tiacci E, et al. Consensus opinion from an international group of experts on measurable residual disease in hairy cell leukemia. Blood Cancer J 2022; 12: 165.
19. Kreitman RJ, Moreau P, Hutchings M, et al. Treatment with combination of dabrafenib and trametinib in patients with recurrent/refractory BRAF V600E-mutated hairy cell leukemia (HCL). Blood.2018;132:391.
20. Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Long term follow-up of a phase II study of cladribine with concurrent rituximab with hairy cell leukemia variant. Blood Adv. 2021;5(23):4807-4816.
21. Andritsos LA, Grieselhuber NR, Anghelina M, et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma. 2018;59:1008-1011.
22. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. Haematologica. 2010;95:1122-1129

Kriyoglobulinemi

Dr. Funda TANRIKULU
Çukurova Üniversitesi, Adana

Kriyoglobulinemi, serumda kriyoglobulinlerin varlığı ile tanımlanan; altta yatan hastalığa ve mevcut kriyoglobulinin içeriğine göre farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Kriyoglobulinler, normal vücut ısısı olan 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda in vitro olarak çökelen immünoglobulinler (Ig) ya da immünoglobulinler ile kompleman bileşenlerinin karışımından oluşur (1). Kriyoglobulinler bazen asemptomatik olgularda herhangi bir hedef organ hasarı olmadan saptanabilir ve bu durum terim olarak 'kriyoglobulinemi' olarak adlandırılır. Eğer kriyoglobulinler küçük ve orta boy kan damarlarında birikerek organ hasarına sebep olursa bu durum 'kriyoglobulinemik vaskülit' ya da 'kriyoglobulinemi sendromu' olarak adlandırılır. Klinik önemi olan kriyoglobülineminin prevalansı yaklaşık 100.000'de 1 olarak bildirilmektedir (2,3).

Sınıflama

Kriyoglobulinemiler, kriyoglobulinlerin içerdiği Ig bileşimine göre iki ana grup altında değerlendirilir: tip I' de kriyoglobulin monoklonal Ig'lerden oluşurken, mikst kriyoglobulinemi olarak da adlandırılan tip II/III'de genel olarak poliklonal Ig karışımları tespit edilmektedir. Kriyoglobulin içeriği dikkate alınarak yapılan bu sınıflama, Brouet ve arkadaşları tarafından 50 yıl önce geliştirilmiştir ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Buna göre;

Tip I kriyoglobulinemi

Kriyoglobulin içeriği monoklonal Ig'ler olup, çoğunlukla Ig G veya Ig M tipindedir. Ancak, daha az sıklıkta olmakla birlikte Ig A veya serbest hafif zincirlerden de oluşabilir. Multipl miyeloma, waldenström makroglobulinemisi ve kronik lenfositik lösemi gibi malign hastalıklara eşlik eder ve belirlenemeyen önemi olan monoklonal gamopatisi (MGUS) olan olgularda da görülebilir (5).

Tip II kriyoglobulinemi

Kriyoglobulin içeriği romatoid faktör aktivitesine sahip monoklonal IgM ve poliklonal IgG'nin karışımından oluşur. Bu tip, olguların çoğu hepatit C virüs (HCV) gibi kronik viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Daha az sıklıkla, hepatit B virüsü (HBV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi diğer enfeksiyonlar da etiyolojide yer alabilir. Otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus ve Sjögren hastalığı) ve lenfoproliferatif bozukluklar da tip II kriyoglobulinemi ile ilişkili diğer klinik durumlardır. Ancak, olguların yaklaşık %10'unda tanımlanabilir bir hastalık ilişkisi saptanamayabileceği akılda tutulmalıdır (5).

Tip III kriyoglobulinemi

Kriyoglobulin içeriği romatoid faktör aktivitesine sahip poliklonal IgM ve poliklonal IgG'nin karışımından oluşur. Bu tip, genellikle otoimmün hastalıklara sekonder gelişir, ancak HCV gibi enfeksiyonlarla da ilişkili olabilir.

Tip II ve tip III kriyoglobulinemi aynı başlık altında toplanarak mikst kriyoglobulinemi olarak tanımlandığında, aslında bu grubun kronik enfeksiyon, otoimmün hastalık veya

bilinmeyen bir neden tarafından tetiklenen immün aktivasyona bağlı B hücre kökenli lenfoproliferatif bir sürecin sonucu olduğu görülmektedir.

Öte yandan, kriyoglobülinemi sendromları altta yatan hastalık varlığına göre idiyopatik veya sekonder olarak da sınıflandırılabilir (6).

Klinik bulgular

Kriyoglobulinemisi olan hastaların çoğunluğu asemptomatiktir ve acil müdahale gerektirmez. Belirtiler ve semptomlar kriyoglobulin tipine göre değişkenlik göstermekle birlikte spesifik bulgular aşağıda sıralanmıştır:

- Cilt bulguları: Kriyoglobulin sendromu olan olguların tümüne yakınında cilt bulguları gelişir ve cilt tutulumu diğer organ tutulumlarından yıllar önce bulgu verebilir. Çoğunlukla alt ekstremitede gelişen cilt lezyonları makülopapüler döküntü, Reynaud fenomeni, livedoretikülaris, akrosiyanoz ve hiperpigmentasyon şeklindedir. Soğuğa maruziyetle ortaya çıkan cilt ülserleri de görülebilir (7).
- Kas-iskelet sistemi bulguları: Artralji ve miyalji gibi yakınmalar mikst tipte kriyoglobulinemisi olan olgularda sık görülür (8).
- Nöropati: Elektromiyografik çalışmalarda periferik sinir tutulumunun mikst kriyoglobulinemisi olan olgularda sık olduğu (%70-80) görülmüştür, ancak semptom temelli araştırmalarda prevalans daha düşük rapor edilmektedir (9).
- Böbrek tutulumu: Mikst kriyoglobulinemide immün konplekslere bağlı glomerülonefrit gelişebilir, daha az sıklıkta ise tip I kriyoglobulinemi ilişkili trombotik hastalık nedeni ile böbrekler etkilenebilir (10).
- Akciğer tutulumu: Pulmoner belirtiler mikst tipte kriyoglobulinemiye eşlik edebilir. Genellikle nefes darlığı, öksürük ve plörezi gibi semptomlar görülür. Organize pnömoni, alveolar kanama ve pulmoner vaskülit çok nadir olarak bildirilmiştir (11).
- Diğer bulgular: Lenfadenopati, splenomegali ve mezenterik vaskülit ilişkili karın ağrısı da kriyoglobulinemi ilişkili bulgular içinde yer alır. Nadiren kriyoglobulinemi ilişkili vaskülit kalp ve merkezi sinir sistemi gibi diğer organları etkileyerek klinik bulgulara yol açabilir (12).

Tanı

Kriyoglobulinemi ilişkili klinik bulgular yelpazesi oldukça geniştir, ancak yaygın görülen bazı bulgular hastalık şüphesi uyandırır: purpura ve deride ülserler, artralji, periferik nöropati ve glomerülonefrit gibi. Bu bulguların hematolojik malignite, özellikle HCV gibi kronik viral enfeksiyon ya da bağ dokusu hastalığı varlığında ortaya çıkması ise kriyoglobulinemi için test endikasyonunu doğurur. Tanı için kriyoglobulin ölçümü gereklidir. Kriyoglobulin tayini için laboratuvara gönderilecek kan örneğinin antikoagülan içermeyen, önceden ısıtılmış 37°C'lik tüplere alınması ve laboratuvara transfer sürecinde ısısını koruması gereklidir. Aksi halde ölçümler yanlış negatif sonuçlanabilir (13).

Tedavi

Tedavi, altta yatan bozukluğa ve hastalığın ciddiyetine göre değişkenlik gösterir. Tüm hastalara soğuğa maruz kalmaktan kaçınmaları konusunda eğitim verilmesi gereklidir. Lenfoproliferatif bozuklukla ilişkili tip I kriyoglobülinemi hastalarında altta yatan malignitenin ve eğer varsa hipervizkositesinin tedavisine odaklanılır. Mikst kriyoglobülinemide ise altta yatan enfeksiyon veya otoimmün bozukluğun ve organ hasarına yol açan vaskülitin tedavisi gereklidir.

Tip I kriyoglobulinemide tedavi: Multipl miyelomalı (MM) olgularda MM tedavisi için kılavuzlarda önerilen yaklaşımlar aynen uygulanır. Eşlik eden Waldenström makroglobulinemisi olan olgularda ise tedaviye bortezomib ile başlanması önerilir. Bu olgularda ilk tedavi olarak rituximab (monoklonal anti-CD20 antikoru) kullanılması IgM alevlenmesi ve hiperviskozite gelişimine neden olabileceğinden, rituksimabın tedaviye ilk yanıt elde edildikten sonra dahil edilmesi önerilir (14). Semptomatik hiperviskozitesi olan hastalarda plazma değişimi gereklidir, ancak her zaman sitoredüktif tedavi ile birlikte uygulanması gerektiği akılda tutulmalıdır. MGUS hastalarında tümör yükü daha düşük olduğundan başlangıçta daha düşük yoğunluklu tedaviler denenmeli, yanıt alınamaz ise tedavi yoğunluğu arttırılmalıdır (15).

Mikst kriyoglobulinemide tedavi: Kriyoglobulinemi ilişkili komplikasyonların hafif olması durumunda sadece altta yatan hastalığın tedavisine odaklanılır. Ancak, glomerülonefrit, ekstremitelerde ampütasyona sebep olacak iskemi, karın ağrısı veya gastrointestinal kanamaya yol açan gastrointestinal vaskülit, progresif nöropati, merkezi sinir sistemini tutan vaskülit ya da alveolar kanama ve solunum yetmezliğine sebep olan pulmoner vaskülit gibi ağır komplikasyonların varlığında ek olarak immünsupresif tedavi gerekir. Yaşamı tehdit eden akut komplikasyon varlığında ise terapötik plazma değişimi bir tedavi seçeneğidir.

İnfeksiyona sekonder olmayan mikst kriyoglobulinemide tedavi: Uygulanacak immünsupresif tedavi esas olarak yüksek doz kortikosteroidler, siklofosfamid ve rituksimab içeriklidir. Tedavi hedef organ hasarını durdurmayı amaçlamaktadır ve bu hedefe ulaşıldığında, tedavi dozu düşürülmeli ve mümkünse kesilmelidir. Rituximab, genellikle dört haftalık 375 mg/m2 dozunda verilir. Rituximabın kortikosteroidlerle birlikte kullanımı, klinik yanıt açısından yararlıdır, ancak özellikle prednizolon dozunun 50 mg/gün üzerinde kullanıldığı olgular enfeksiyon açısından risk taşırlar. Alkilleyici ajanlardan siklofosfamid (2 mg/kg/gün oral olarak ya da ayda bir kez 500-750 mg/m2 intravenöz) iyi bir tedavi seçeneğidir ve hayati tehlike arz eden durumlarda, pulse steroid (3 gün boyunca intravenöz metilprednizolon 500-1000 mg ve ardından steroid dozunun kademeli olarak azaltılması) ile birlikte kullanılabilir (16).

İnfeksiyöz mikst kriyoglobulinemide tedavi: HCV ile ilişkili şiddetli kriyoglobülinemisi olan hastalarda tedaviye infeksiyona sekonder olmayan mikst kriyoglobulinemili olgularda olduğu gibi immünsupresif tedavi ile başlanır ve ardından kombinasyon antiviral tedavi verilir (17). Hepatit B ve HIV ile ilişkili olgularda ise antiviral tedavi immünsupresif tedavi ile eş zamanlı başlanır (18).

Prognoz

Hastalık prognozunu altta yatan hastalık durumu ve ortaya çıkan kriyoglobulinemi ilişkili komplikasyonlar belirler. Genel olarak, tanı anından itibaren 10 yıllık hayatta kalma oranı %50'dir ve ölümler genellikle enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelir (19). Ancak, böbrek yetmezliği gelişimi gibi bazı komplikasyonların varlığında prognoz daha kötüdür. Ek olarak, tip II kriyoglobulinemili olgular B hücreli lenfoproliferatif hastalık gelişimi için risk taşır ve böyle bir transformasyon varlığında da prognoz daha kötü seyreder (20).

Kaynaklar

1. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet. 2012;379(9813):348-60
2. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, Pappalardo E, Silini E, Agostoni A, Colombo M. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2000;7(2):138-43
3. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Sisó A, Jiménez S, de La Red G, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. Semin Arthritis Rheum. 2001;30(5):366-73
4. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med. 1974;57(5):775-88
5. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. Medicine (Baltimore). 2001;80(4):252-62
6. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. QJM. 1995;88(2):115-26
7. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. J Am Acad Dermatol. 1991;25(1 Pt 1):21-7
8. Weinberger A, Berliner S, Pinkhas J. Articular manifestations of essential cryoglobulinemia. Semin Arthritis Rheum. 1981;10(3):224-9
9. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. J Rheumatol. 1992;19(6):889-95
10. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. Nephrol Dial Transplant. 1997;12(3):418-26.
11. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornal E, Giuntini C. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Am J Med. 1979;66(5):748-56.
12. Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. Springer Semin Immunopathol. 1988;10(1):1-19
13. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, Bossuyt X. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. Clin Chem. 2008;54(1):39-43
14. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al.Treatment of Waldenstr¨om's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20(9):23272333
15. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. Blood. 2017;129(3):289-298
16. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, Quemeneur T, Huart A, Bonnet F, Le Guenno G, Kahn JE, Hinschberger O, Rullier P, Diot E, Lazaro E, Bridoux F, Zénone T, Carrat F, Hermine O, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. Blood. 2012;119(25):5996-6004.
17. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petraccia L, Perez M, Ceccotti G, Colantuono S, Mitrevski M, Stasi C, Del Padre M, Monti M, Gianni E, Pulsoni A, Fiorilli M, Casato M, Zignego AL. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Hepatology. 2016;64(5):1473-1482
18. Terrier B, Marie I, Lacraz A, Belenotti P, Bonnet F, Chiche L, Graffin B, Hot A, Kahn JE, Michel C, Quemeneur T, de Saint-Martin L, Hermine O, Léger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. J Autoimmun. 2015;65:74-81
19. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. Am J Med. 2015;128(9):950-5
20. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am J Med. 1980;69(2):287-308

Febril Nötropenide Güncel Algoritma

Dr. Gökhan METAN
Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Febril nötropeni (FN), hematolojik maligniteler ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Görülme sıklığı uygulanan immünsüpresif tedavinin şiddetine paralel olarak değişkenlik göstermekte olup, yüksek riskli hasta gruplarında bu oran %80'lere kadar ulaşabilmektedir. FN'nin en korkulan komplikasyonu ise, hızla ilerleyen sepsis tablosu ve bunun sonucunda %5-10' ulaşabilen mortalite oranlarıdır.

Kemoterapi ve nakil tekniklerindeki önemli ilerlemeler sağkalım oranlarını artırmış olsa da, çok ilaca dirençli (ÇİD) Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının yaygınlaşması ve değişkenlik gösteren antibiyotik direnç kalıpları, FN yönetimini giderek daha karmaşık hale getirmektedir. Bu dinamik ve değiken ortam, klinik uygulamalarımıza yön veren kılavuzların da düzenli olarak güncellenmesini zorunlu kılmaktadır.

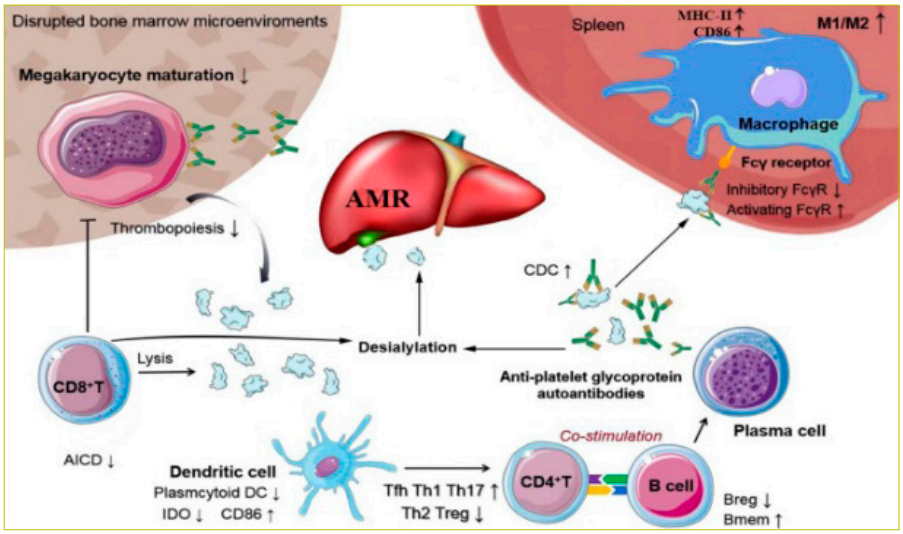
Bu sunum kapsamında, Avrupa'dan ECIL (European Conference on Infections in Leukemia), Amerika'dan NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve Almanya'dan AGIHO (Infectious Diseases Working Group of the German Society for Hematology and Medical Oncology) tarafından yayımlanan güncel rehberleri merkeze alarak, FN'de antibakteriyel ve antifungal profilaksi önerilerini karşılaştırmalı olarak ele alacağız.Rehberlerin antibakteriyel ve antifungal tedavi önerilerini özetledikten sonra, Türk Hematoloji Derneği ile Febril Nötropeni Derneği'nin ortaklaşa hazırladığı antifungal profilaksi ve antifungal tedavi algoritmalarının temel prensiplerini sizlerle paylaşacağız.

Kronik İTP Tedavisinde Yenilikler

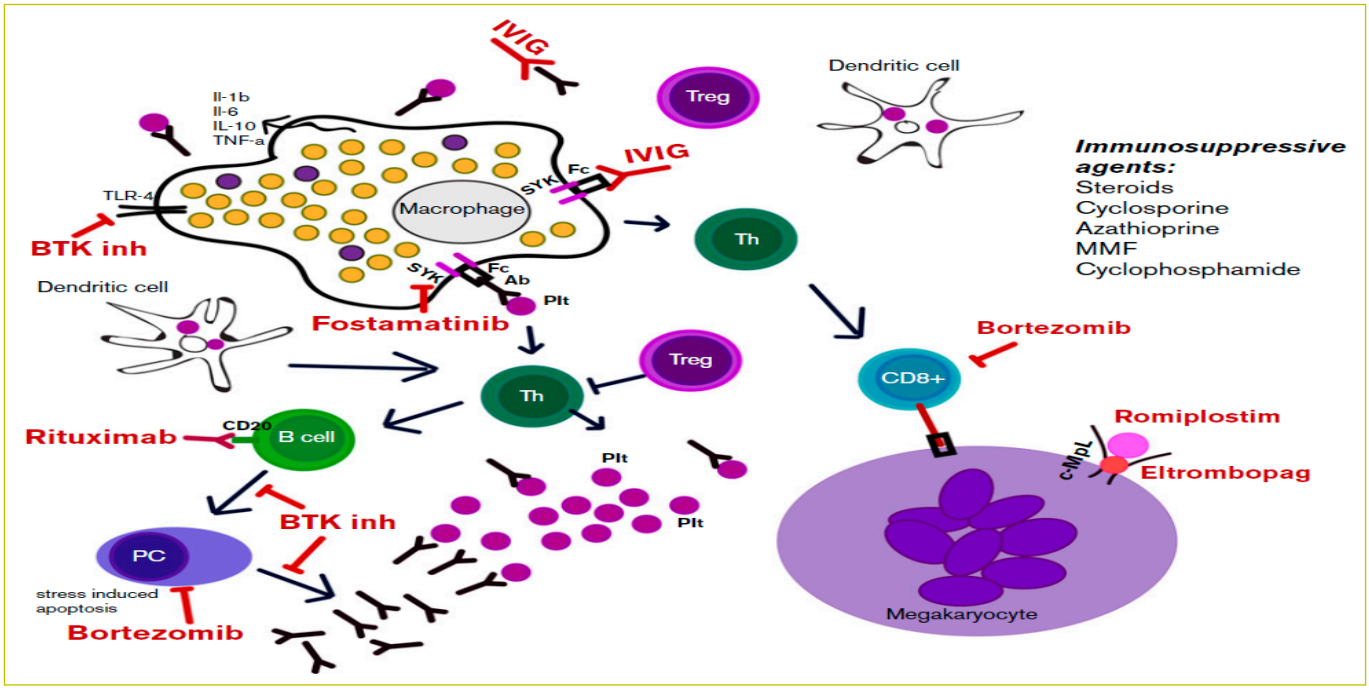
Dr. Gökhan PEKTAŞ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Primer immün trombositopeni (İTP), düşük trombosit sayısı ile karakterize nadir bir edinilmiş otoimmün hastalıktır ve 2016 yılında ABD'de 100.000 kişide 6,1 genel yaş/cinsiyet standardize yıllık insidans oranına sahiptir (1). Kronik İTP (kİTP) ise 12 aydan uzun süre devam eden hastalığı tanımlamaktadır (2). kİTP'de yalnızca şiddetli ve/veya semptomatik trombositopenisi olan hastalara tedavi önerilmektedir. İTP'li hastalarda şiddetli kanama nadir görüldüğünden tedavinin ana amacı, majör kanamayı önlemek için güvenli bir trombosit sayısını (mutlaka normal bir sayı değil) korumaktır (3). Kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin ve anti-RhD immünglobulin, yetişkinlerde yeni tanı konmuş İTP için klasik başlangıç tedavileridir, ancak bu ajanlar genellikle çoğu hastada uzun süreli yanıt oluşturamaz. Başlangıç tedavisi başarısız olan hastalar için sonraki tedaviler arasında trombopoietik ajanlar, rituksimab, fostamatinib, splenektomi ve çeşitli eski immünosupresif ajanlar bulunur. Bruton tirozin kinaz inhibitörleri ve neonatal Fc reseptörü gibi diğer potansiyel terapötik ajanlar şu anda klinik değerlendirme aşamasındadır. Optimize edilmiş bir tedavi stratejisi, trombosit sayısını minimum toksisite ile güvenli bir seviyeye çıkarmayı ve hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedeflemeli ve her zaman hastaya ve hastalığın evrelerine göre uyarlanmalıdır (4).

Hastalığın fizyopatolojisi aydınlandıkça hastalığın tedavisine yönelik hedeflerde değişmektedir. İTP'deki trombositopeni, hem artan trombosit yıkımının hem de baskılanmış trombosit üretiminin sonucudur (Resim 1). 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 (Resim 2).



Resim 1. İTP Fizyopatoloji (4)



Resim 2. İTP'de Hedef Bölgeler (5)

Yeni teşhis konmuş İTP hastalarının başlangıç tedavilerine yanıt oranları nispeten yüksek olsa da, bunların büyük çoğunluğu hastalık nüksetmesi yaşar ve hastaların yaklaşık %60-70'i kalıcı veya kİTP'ye ilerler (6). Başlangıç tedavisinde başarısız olan hastalarda sonraki tedaviler tıbbi ve cerrahi tedaviler olarak sınıflandırılabilir ve tedavi seçimleri öncelikle kaynak bulunabilirliğine, gereken başlangıç süresine, yan etkilere ve hasta veya hekim tercihine dayanır. Bunun nedeni, bu sonraki tedavi seçeneklerini doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve tedavi kararlarına rehberlik edecek biyobelirteçlerin eksikliğidir. Güçlü kanıtlara sahip sonraki tıbbi seçenekler arasında trombopoietik ajanlar, rituksimab ve fostamatinib bulunur.

Trombopoietik Ajanlar

TPO-RA'lar, İTP'nin tedavi yöntemini önemli ölçüde değiştirerek hastalık yönetiminde immünosüpresif ajanlardan kaçınılmasını mümkün kılmıştır. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), kalıcı veya kronik İTP'nin yönetimi için 3 TPO-RA'yı onaylamıştır: eltrombopag, romiplostim ve avatrombopag. Ek olarak, rhTPO ve heterombopag da Çin'de İTP için ikinci basamak tedavi olarak lisanslanmıştır. Trombopoietik ajanların bildirilen genel yanıt oranları, daha önce tedavi görmüş kronik hastalar için %70 ila %90 arasında değişmektedir ve bunların %50-60'ı, uzun süreli tedaviyle yanıtı koruyabilmiştir (7). Eltrombopag, avatrombopag ve heterombopag, kalıcı veya kronik hastalarda yaklaşık %70-80 oranında benzer etkililiğe sahip küçük moleküllü peptit olmayan TPO-RA'lardır. Eltrombopag genellikle günde 50 mg dozunda oral olarak başlatılır ve hedef trombosit sayısını 50-200 × 10^9 /L'de tutmak için 12,5 ile 75 mg/gün arasında titre edilir. Benzer şekilde, heterombopag genellikle günde 2,5 mg dozunda başlatılır ve hedef trombosit sayısını korumak için günde 2,5 ile 7,5 mg arasında ayarlanır. Avatrombopag, günde 20 mg'lık bir başlangıç dozunda uygulanır ve İTP tedavisinde günde maksimum 40 mg'lık bir doza titre edilebilir (8). Romiplostim, IgG1-Fc bileşenine bağlı 4 TPO reseptör bağlanma noktasına sahip bir peptittir. Haftada 1 µg/kg'lık bir başlangıç dozuyla deri altına enjekte edilir ve hedef trombosit sayısına ulaşmak için bu doz haftada maksimum 10 µg/kg'a çıkarılabilir.

Fostamatinib

Fostamatinib, daha önce en az bir tedavi rejiminde başarısız olmuş İTP hastaları için onaylanmış oral bir dalak tirozin kinaz (Syk) inhibitörüdür. FcγR'leri ve B hücre reseptörlerini (BCR'ler) aktive ederek başlatılan aşağı akım sinyal iletimini bloke ederek otoantikor aracılı trombosit fagositozunun iyileşmesine yol açar. Fostamatinib'in başlangıç dozu günde iki kez 100 mg'dır ve yetersiz yanıt veren hastalarda günde iki kez 150 mg'a kadar yükseltilebilir. Daha önce ağır tedavi görmüş, kalıcı/kronik İTP'li hastalar üzerinde yapılan bir Faz III çalışmada %43 olarak tespit edildi (9). En sık gözlenen advers olaylar arasında ishal, hipertansiyon, bulantı ve transaminaz yükselmesi yer alır.

Yeni tedaviler

Bruton tirozin kinazı (BTK), FcγR'ler ve BCR'lerden kaynaklanan sinyalleri iletmedeki kritik rolü nedeniyle otoimmün bozukluklar için umut verici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Rilzabrutinib, şu anda geç evre klinik çalışmalarda İTP yönetimi için test edilen oral, geri dönüşümlü, kovalent küçük moleküllü bir BTK inhibitörüdür. Daha önce tedavi görmüş İTP hastalarının %40'ında yan etki görülmeden yanıt sağlanmıştır (10).

Yenidoğan Fc reseptörü (FcRn), Rozanolixizumab ve efgartigimod, otoimmün bozukluklarda patolojik IgG bozunmasını hızlandırmak için FcRn'yi hedef alan yakın zamanda geliştirilmiş ajanlardır. Faz II çalışmalarda, rozanolixizumab veya efgartigimod ile tedavi edilen persistan/kronik İTP hastalarının neredeyse yarısı bir yanıt elde etti.

C1'leri hedef alan humanize bir monoklonal antikor olan sutimlimab, bir faz I denemesinde kronik/refrakter İTP'li hastaların tedavisi için test edilmiştir (11). 12 hastanın beşi (%42), iki haftada bir intravenöz sutimlimab infüzyonuna (6,5 g veya 7,5 g) yanıt vermiş ve 4'ü (%33,3) tam tedaviye (CR) ulaşmıştır. Sutimlimab genel olarak iyi tolere edilmiş ve hiçbir hasta ilaçla ilişkili advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır.

Desitabin, MDS tedavisinde kullanılan hipometile edici bir ajandır. Önceki çalışmalarımız, düşük doz desitabinin trombosit üretimini destekleyebileceğini, Treg fonksiyonunu yeniden canlandırabileceğini ve İTP'de sitotoksik T lenfositlerin trombositlere yönelik sitotoksik aktivitesini inhibe edebileceğini göstermiştir (12). Prospektif çok merkezli bir çalışmada, düşük doz desitabin tedavisinin (3 gün boyunca 3,5 mg/m2/gün) iyi tolere edildiğini ve dirençli İTP hastalarında %51'lik bir yanıt oranı sağladığı gösterilmiştir (13).

Diğer ajanlar

Azatioprin, siklosporin A, danazol, dapson, hidroksiklorokin, MMF ve vinka alkaloidleri gibi birçok başka immünosüpresif veya immünomodülatör ajan da İTP tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanımlarını destekleyen kanıtlar genellikle küçük retrospektif çalışmalardan elde edilmektedir. Popülasyona ve kullanılan ajanlara bağlı olarak, İTP hastalarının yaklaşık %30-60'ı tedaviye yanıt vermektedir.

Kombinasyon Tedavileri

Son on yılda İTP yönetiminde büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, birçok nükseden veya refrakter vakada kısa ve uzun vadeli etkinlik açısından karşılanmamış ihtiyaçlar hala mevcuttur. Bazı hastalar için kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Zhou ve ark. kortikosteroidlere dirençli veya nükseden İTP hastalarında rituksimabın (4 hafta boyunca 100 mg/hafta) artı rhTPO'nun (14 gün boyunca 300 U/kg/gün) etkinliğini tek başına rituksimab (4 hafta boyunca 100 mg/hafta) ile karşılaştırmıştır ve rituximab artı rhTPO'nun belirgin şekilde daha az kanamaya (24% - %45) sahip olduğunu gösterdi (14). Yine Çin'de yürütülen bir faz II çalışmada, danazolün (16 hafta boyunca günde iki kez 200 mg) artı ATRA'nın (16 hafta boyunca günde iki kez 10 mg) danazol monoterapisine kıyasla 12 ayda daha iyi bir kalıcı yanıt oranına (62% - %25) ve daha kısa bir tam yanıt oranına (35 gün - 49 gün) neden olabileceğini gösterdi (15). Rituximab (haftada 100 mg, 6 hafta) ve ATRA (günde 20 mg/m^2, 12 hafta) kombinasyonunu kullanan başka bir tedavi yöntemi [de] kortikosteroide dirençli veya nükseden hastalarda olumlu sonuçlar vermiş ve rituximab tek başına kullanıldığından önemli ölçüde daha yüksek genel yanıt oranı (%80'e karşı %59) ve SRR (%61'e karşı %41) sağlamıştır (16). Diğer kombinasyon stratejileri de, %30-70 genel yanıt oranlarıyla tek kollu gözlemsel çalışmalarda refrakter İTP'nin yönetimi için test edilmiştir ancak daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelikte İTP

Trombosit sayısı ≥20–30 × 10^9/L olan ve kanama semptomu olmayan gebe İTP hastaları, terme yakın zamana kadar yalnızca yakın gözlemle yönetilebilir. Normal doğum için ≥50 × 10^9 /L, güvenli spinal veya epidural anestezi için ise ≥80 × 10^9/L trombosit sayısı gerekir. Başlangıçta günde 20 mg prednizon verilebilir ve daha sonra gereken minimum doza düşürülebilir. IVIg infüzyonu (1-2 g/kg), trombosit sayısını artırmaya acil ihtiyaç duyan gebe hastalarda faydalıdır. Tek bir başlangıç tedavisinde başarısız olan hastalar yüksek doz metilprednizolon ve IVIg kombinasyonu alabilirler. Ayrıca, rhTPO plasentayı geçemez ve refrakter vakalar için uygundur (17). Azatioprin ve siklosporin A, İTP'li gebe hastalarda sonraki tedaviler olarak da kullanılabilir. Diğer TPO-RA'lar ve rituksimab gebe hastalarda önerilmemektedir (18). Splenektomi, gebelikte İTP için uygun bir tedavi olarak kabul edilmez. Gerekirse, splenektomi en iyi ikinci trimesterde laparoskopik olarak yapılır. Gebelik sırasında vinka alkaloidleri ve MMF yasaktır.

Özetle;

İTP, etiyolojisi belirsiz ve patofizyolojisi iyi tanımlanmamış karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Trombositopeni, İTP'de bağışıklık sisteminin çoklu anormallikleriyle ilişkili olan hem artmış trombosit yıkımı hem de azalmış trombosit üretiminin sonucudur. Tanı, güvenilir biyobelirteçlerin veya altın standart tanı testlerinin olmaması nedeniyle hala diğer trombositopenik hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır. Kortikosteroidler ve IVIg, İTP için standart başlangıç tedavileri olmaya devam etse de, farklı patogenetik mekanizmalarını hedef alan yeni ajanların ortaya çıkması, bağışıklık baskılamasından kademeli olarak uzaklaşan ikinci basamak tedavi yöntemlerini derinden değiştirmiştir. Ancak halen refrakter İTP hastalarında karşılanmamış çok fazla ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. David J Kuter, Imene Gouia, Matias Cordoba, Brad Ward, Ines Hemim, Duane Madziva, Natalia Petruski-Ivleva; First-Time Users of Advanced Therapies Among Adult Patients with Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia: Patient Characteristics, Treatment Switching Patterns, and Clinical Outcomes. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 391.
2. THD Edinsel Kanama Bozuklukları Kılavuzu 2011
3. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. Int J Gen Med. 2010 Oct 5;3:305-11.
4. Liu, Xg., Hou, Y. & Hou, M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. J Hematol Oncol 16, 4 (2023).
5. Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory İTP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. Blood. 2020 Feb 13;135(7):472-490.
6. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B ve diğerleri. Yeni tanı almış immün trombositopenili yetişkinler: klinik epidemiyoloji, tedavilere maruz kalma ve evrim. CARMEN çok merkezli prospektif kohortunun sonuçları. Am J Hematol. 2017;92(6):493–500.
7. Birocchi, S., Podda, G. M., Manzoni, M., Casazza, G., & Cattaneo, M. (2020). Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. Platelets, 32(2), 216–226.
8. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479–490.
9. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921–930.
10. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trneny M, McDonald V, Bird R, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2022;386(15):1421–1431.

11. Broome CM, Roth A, Kuter DJ, Scully M, Smith R, Wang J et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2022.
12. Zhou H, Hou Y, Liu X, Qiu J, Feng Q, Wang Y, et al. Low-dose decitabine promotes megakaryocyte maturation and platelet production in healthy controls and immune thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2015;113(5):1021–1034.
13. Zhou H, Qin P, Liu Q, Yuan C, Hao Y, Zhang H, et al. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2019;94(12):1374–1381.
14. Zhou H, Xu M, Qin P, Zhang HY, Yuan CL, Zhao HG, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. Blood. 2015;125(10):1541–1547.
15. Feng FE, Feng R, Wang M, Zhang JM, Jiang H, Jiang Q, et al. Oral all-trans retinoic acid plus danazol versus danazol as second-line treatment in adults with primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017;4(10):e487–e496.
16. Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, Liu Y, Wang JW, Wang WS, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. Blood. 2022;139(3):333–342.
17. Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2017;130(9):1097–1103.
18. Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, Alkindi S, Cheze S, Ghanima W, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. Blood. 2020;136(26):3056–3061.

Orak Hücre Anemisinde Enfeksiyonlar

Dr. Göksel LEBLEBİSATAN
Çukurova Üniversitesi, Adana

Orak hücre anemisi (OHA), hemoglobin S'nin homozigot veya heterozigot formları sonucunda gelişen kalıtsal bir hemoglobinopati olup, dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir. Klinik seyrin heterojen olması, genetik varyasyonlar, çevresel faktörler ve tedaviye erişim düzeyleri ile ilişkilidir. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri enfeksiyonlardır. Özellikle çocukluk döneminde enfeksiyonlar, ani ve ölümcül seyir gösterebilir. Bu nedenle orak hücre anemisinde enfeksiyonların mekanizmalarını, klinik özelliklerini ve korunma yöntemlerini anlamak, hastalığın yönetiminde kritik öneme sahiptir.

Dalak Anatomisi ve Fizyolojisi

Dalak, abdominal kavitenin sol üst kadranında yer alan, yaklaşık 150 gram ağırlığında bir lenfoid organdır. Embriyolojik olarak mezoderm kökenlidir ve immün sistemin en büyük sekonder lenfoid organı kabul edilir. Dalak histolojik olarak kırmızı pulpa, beyaz pulpa ve marjinal zon olarak üç ana bölgeye ayrılır. Kırmızı pulpa, yaşlanan veya hasarlı eritrositlerin uzaklaştırılmasında görev yaparken, beyaz pulpa lenfositler aracılığıyla immün yanıtın başlatılmasında kritik rol oynar. Marjinal zon, antijen sunumu ve kapsüllü bakterilerin tanınmasında önemli bir bölgedir. Dalağın en önemli immünolojik işlevlerinden biri opsonizasyon yoluyla Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Neisseria meningitidis gibi kapsüllü bakterilere karşı savunma sağlamaktır. Ayrıca dalak, IgM antikor üretiminin merkezi olarak fonksiyon görür ve monosit/makrofaj rezervuarı görevini üstlenir.

OHA'da HbS polimerizasyonu sonucunda eritrositler sert ve orak şeklini alır. Bu durum mikrovasküler dolaşımda tıkanmalara, kronik hemolize ve hipoksiye yol açar. Dalakta sık tekrarlayan infarktlar sonucunda fibrozis ve atrofi gelişir. Çocukluk döneminde başlayan bu süreç, genellikle 5 yaşına gelindiğinde fonksiyonel aspleni ile sonuçlanır. Fonksiyonel aspleni, enfeksiyonlara karşı savunmayı ciddi şekilde azaltır ve kapsüllü bakteriler başta olmak üzere birçok patojene duyarlılığı artırır. Oto-splenektomi olarak bilinen dalak küçülmesi ve kaybı, yetişkin OHA hastalarının büyük bir kısmında izlenmektedir.

Enfeksiyonlara Yatkınlık Mekanizmaları

OHA'da enfeksiyon yatkınlığının temel nedeni dalak fonksiyon kaybıdır. Bunun yanında enfeksiyon riskini artıran birçok ek mekanizma vardır. Kronik hemoliz sonucunda dolaşıma geçen serbest demir, bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırır. Kompleman aktivitesindeki yetersizlikler, özellikle alternatif yol üzerinden immün yanıtın zayıflamasına neden olur. Ayrıca nötrofil fonksiyon bozuklukları, fagositozun ve oksidatif patlamanın yetersiz çalışmasına yol açar. Hipoksi ve asidoz, immün hücrelerin etkinliğini azaltırken, yetersiz beslenme ve metabolik stres de bağışıklık sistemini zayıflatır. Bütün bu mekanizmalar birleşerek hastalarda ağır seyirli enfeksiyonlara zemin hazırlar.

Klinik Spektrum ve Enfeksiyonlar

OHA hastalarında en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyon Streptococcus pneumoniae kaynaklı sepsistir. Bu enfeksiyon, özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda ani başlangıçlı ve ölümcül seyir gösterebilir. Haemophilus influenzae tip b ve Neisseria meningitidis de menenjit ve sepsise yol açabilmektedir. Salmonella türleri ise özellikle osteomiyelit etkeni olarak öne çıkmaktadır; bu, OHA'ya özgü bir özelliktir. Staphylococcus aureus da kemik enfeksiyonlarında sık görülür. Viral enfeksiyonlar arasında Parvovirüs B19, geçici aplastik krizlere neden olması açısından klinik olarak kritik önemdedir. Ayrıca influenza, respiratuvar sinsityal virüs ve adenovirüs gibi solunum yolu virüsleri ağır tablolara yol açabilir. Paraziter enfeksiyonlardan malaria, özellikle endemik bölgelerde yaşayan OHA hastalarında ciddi mortaliteye neden olmaktadır.

Korunma Yöntemleri ve Tedavi Stratejileri

OHA'da enfeksiyonların önlenmesi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. En önemli korunma basamağı aşılama olup, konjuge pnömokok aşıları, Hib aşısı ve meningokok aşıları mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca yıllık influenza aşısı da önerilmektedir. Profilaktik antibiyotik kullanımı (özellikle penisilin), 2–5 yaş arası çocuklarda pnömokok enfeksiyonlarının önlenmesinde hayat kurtarıcıdır. Hasta ve aile eğitimi, ateşin acil bir durum olarak değerlendirilmesi gerektiğini öğretmek açısından kritiktir. Ateşli çocuklarda hızlı antibiyotik başlanması mortaliteyi azaltan en önemli faktörlerden biridir. Hidroksiüre tedavisi ile HbF düzeylerinin artırılması, hem oraklanma krizlerinin hem de enfeksiyon komplikasyonlarının azalmasına katkıda bulunur. Kök hücre nakli ve gen tedavisi gibi küratif yaklaşımlar ise gelecekte enfeksiyon riskini kökten azaltabilecek stratejiler arasında yer almaktadır.

Sonuç

OHA'da enfeksiyonlar, hastalığın en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Dalak fonksiyon kaybı, immün yetmezlik mekanizmaları ve kronik hemoliz, bu yatkınlığın temel sebepleridir. Enfeksiyonların önlenmesi için aşılama, antibiyotik profilaksisi, hasta eğitimi ve erken tedavi yaklaşımları kritik öneme sahiptir. Günümüzde uygulanan tedavi stratejileri mortaliteyi azaltmada önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da, gen tedavisi ve kök hücre nakli gibi geleceğe yönelik yöntemler enfeksiyonların tamamen önlenmesinde umut verici görünmektedir.

Kaynaklar

1. UpToDate. Sickle cell disease in children: Overview of management. Erişim: 2025.
2. UpToDate. Prevention of infection in children and adults with sickle cell disease. Erişim: 2025.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010;376(9757):2018-31.
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017;376(16):1561-1573.
5. Wang WC, et al. Pneumococcal infection in sickle cell disease: current status and future directions. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(2):287-302.
6. Davies JM, et al. The prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Br J Haematol. 2011;155(3):308-317.
7. Kato GJ, et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18010.
8. Yawn BP, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014;312(10):1033-1048.

HIV Negatif Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması

Dr. Hüseyin Saffet BEKÖZ
Medipol Üniversitesi, İstanbul

Primer Santral Merkezi Sistemi Lenfoması (PMSSL), beyin, leptomeninks, omurilik veya gözlerle sınırlı seyreden nadir fakat agresif bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Tüm lenfomaların yaklaşık %1–2'sini, primer SSS tümörlerinin ise %3–4'ünü oluşturur. Kan–beyin bariyeri, özgün moleküler paternleri ve yüksek nüks oranı nedeniyle tanı ve tedavisinde özel güçlükler taşır.

Histolojik olarak en sık görülen tip, aktive B hücreli (ABC) fenotipteki diffüz büyük B hücreli lenfomadır (DBBHL). Son on yılda yapılan genomik analizler, MYD88, CD79B, PIM1 ve PRDM1 gibi genlerde tekrarlayan mutasyonlar göstermiştir. Bu değişiklikler NF-κB ve B-hücre reseptörü yolaklarının anormal aktivasyonuna yol açarak, PMSSL'nin kronik immün uyarı altında olgunlaşmış germinal merkez B hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca IL-10 açısından zengin santral sinir sistemi mikroçevresi, immün kaçış mekanizmalarına ve tümörün kalıcılığına katkıda bulunur.

Klinik olarak hastalar genellikle subakut nörolojik defisitler, bilişsel değişiklikler veya görme bozuklukları ile başvurur. Kontrastlı beyin MR, homojen kontrast tutan derin yerleşimli lezyonları göstermesiyle tanıda altın standarttır. Kortikosteroid tedavisi öncesinde biyopsi yapılması tanısal doğruluk açısından önemlidir. BOS analizi (sitoloji, flow sitometri ve IL-10/IL-6 oranı) tanıya yardımcı minimal invaziv yöntemler arasında öne çıkar.

Birinci basamak tedavinin temelini yüksek doz metotreksat (YD-MTX ≥3,5 g/m^2) temelli rejimler oluşturur. Sitarabin, rituksimab ve temozolomid kombinasyonları tam yanıt ve sağkalım oranlarını artırmış; modern serilerde medyan sağkalım 30–60 aya ulaşmıştır. Konsolidasyon tedavisinde otolog kök hücre nakli veya bazı olgularda tüm beyin radyoterapisi (TBRT) uygulanmaktadır; ancak yaşlı hastalarda TBRT'ye bağlı geç dönemde nörotoksisite riski yüksektir.

Yeni tedavi stratejileri alanı hızla dönüştürmektedir. Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib, tirabrutinib) refrakter PSSSL'de yüksek yanıt oranları göstermiştir. Lenalidomid ve pomalidomid gibi immünomodülatör ajanlar hem doğrudan tümör baskılayıcı hem de mikroçevre düzenleyici etki gösterir. PD-1/PD-L1 inhibitörleri immün yanıtı baskılanmış alt tiplerde umut verici; anti-CD19 CAR-T hücre tedavileri ise erken faz çalışmalarda etkileyici intrakraniyal yanıtlar sunmaktadır.

Son yıllarda BOS kaynaklı hücresiz DNA'nın moleküler profilleme ve minimal kalıntı hastalık (MKH) tespiti için kullanımı, noninvaziv izlem olanağı sağlamıştır. MYD88 L265P mutasyonu veya CXCL13/IL-10 oranı gibi biyobelirteçlerin klinik algoritmalara eklenmesi, risk sınıflandırmasını daha hassas hale getirebilir.

Gelecek çalışmalar, moleküler sınıflandırma, nörogörüntüleme biyobelirteçleri ve immünoterapötik yaklaşımların entegrasyonu yoluyla PSSSL için kişiselleştirilmiş tedavi paradigmasını hedeflemektedir. Küçük hasta grupları ve heterojen çalışma tasarımlarının aşılması için çok merkezli iş birlikleri büyük önem taşır.

Sonuç olarak, PMSSL, nadir bir lenfomanın moleküler biyoloji ve immün sistem etkileşimi temelinde nasıl yeniden tanımlanabileceğinin çarpıcı bir örneğidir. Hedefe yönelik tedaviler, immün modülasyon ve MKH temelli izlem yaklaşımlarının birleşimi, uzun dönem sağkalımı artırırken nörotoksisiteyi azaltma potansiyeli taşımaktadır. Bu da hematolojik onkolojinin bu özel alanındaki en önemli amaçlardan biridir

Kaynaklar

1. Deckert M, ve ark. Lancet Neurology. 2023;22(5):425–438.
2. Ferreri AJM, ve ark. Blood. 2022;140(11):1171–1188.
3. Rubenstein JL, ve ark. J Clin Oncol. 2021;39(16):1762–1775.
4. Grommes C, ve ark. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(7):433–448.
5. Mendez JS, ve ark. Haematologica. 2024;109(3):725–738.
6. Schorb E. EHA 2025 Annual Meeting Highlights, PCNSL Session.

Forward ve Reverse Tiplemede Uyumsuzluk ve Kros Uyumsuzluğu: Güncel Yaklaşımlar ve Pratik Çözümler

Dr. İbrahim EKER
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar

Kan grubu tipleme ve crossmatch testleri, güvenli transfüzyon pratiğinin temel taşlarıdır. Forward typing eritrosit antijenlerinin, reverse typing serum antikorlarının belirlenmesidir ve her ikisinin birbiriyle uyumlu olması gerekir. Uyumsuzluk durumları günlük pratikte sıkça karşılaşılan, sistematik yaklaşım gerektiren ve hasta güvenliği açısından kritik öneme sahip durumlardır. Bu konuşmamda forward tipleme uyumsuzlukları, reverse tipleme uyumsuzlukları ve kros uyumsuzlukları güncel literatür ışığında ele alınmakta, pratik çözüm önerileri sunulmaktadır.

Forward Tipleme Uyumsuzlukları

Forward tipleme uyumsuzluğu, hasta eritrositlerinin bilinen anti-A ve anti-B reagent'ları ile gösterdiği reaksiyonların beklenen paternden farklı olması durumudur. Genel popülasyonda % 0,1 - %0,2 arasında görülürken, hematoloji ve onkoloji hastalarında bu oran %5 - %10'a yükselir. Uyumsuzluklar zayıf reaksiyon, beklenmeyen pozitiflik ve mixed field reaksiyon olarak üç ana kategoride değerlendirilir.

ABO Alt Grupları

Forward tipleme uyumsuzluklarının en sık nedeni ABO alt gruplarıdır. A antijeni farklı alt gruplara ayrılır ve eritrosit membranındaki antijen yoğunluğuna göre değişen reaksiyonlar gösterir. A1 alt grubu eritrosit başına 800.000 ile 1.000.000 antijen sitesi içerir ve güçlü reaksiyon verirken, A2 alt grubu 240.000 ile 290.000 antijen sitesi içerir ve orta-güçlü reaksiyon verir. A2 hastaların % 1 ile % 8'inde anti-A1 antikoru bulunabilir ancak bu klinik olarak önemsizdir. A3, Ax, Am ve Ael gibi daha nadir alt gruplar çok zayıf veya negatif reaksiyonlar verebilir ve yanlış tipleme riskine neden olabilir. Adsorpsiyon-elüsyon teknikleri ve saliva sekretör çalışmaları tanıda yardımcıdır. B alt grupları A alt gruplarına göre çok daha nadirdir ve benzer paternler gösterir.

Hematolojik Malignitelerde Antijen Değişiklikleri

Hematolojik maligniteler önemli bir forward tipleme uyumsuzluğu nedenidir. Malign hematopoietik kök hücrelerde ABO transferaz genlerinin ekspresyonunda azalma veya kayıp görülür ve yeni oluşan eritrositlerde antijen kaybı ortaya çıkar. Akut miyeloid lösemide %10-40, akut lenfoblastik lösemide % 5-15, miyelodisplastik sendromda % 15 - %35 oranında antijen kaybı bildirilmiştir. Bu hastalar özellikle transfüzyon öncesi yanlış tipleme riski taşır. Kritik nokta, yeni tanı hematolojik malignite hastalarında tanıdan önce kan grubu tiplemesidir. Tedavi sonrası antijen ekspresyonu genellikle normale döner. Her transfüzyon öncesi önceki kan grubu kayıtları mutlaka kontrol edilmelidir.

Acquired B Fenomeni ve Diğer Nedenler

Acquired B fenomeni, bakteriyel deasetilaz enzimlerinin A antijenini modifiye ederek B antijenine benzer epitop oluşturması sonucu gelişir. Özellikle E. coli, Proteus ve Serratia enfeksiyonlarında, kolon kanseri ve intestinal obstrüksiyon durumlarında görülür. Anti-A

ile güçlü, anti-B ile zayıf pozitif reaksiyon görülürken, reverse typing A grubuna uygun olarak anti-B pozitiftir. Gerçek AB grubundan ayrımında asitle muamele ve reverse typing kritiktir. Transfüzyon yönetiminde A grubu kan verilmeli, AB grubu kan verilmemelidir.

Poliagglütinasyon durumları, kriptik antijenlerin açığa çıkması sonucu tüm normal insan serumları ile agglütinasyon görülmesidir. T-aktivasyon en sık tiptir ve nöraminidaz üreten bakteriler nedeniyle geçici olarak gelişir. Tanıda taze otolog plazma ile negatif, tüm adult serumları ile pozitif reaksiyon karakteristiktir. Rouleaux formasyonu ise multipl miyeloma, makroglobulinemi ve hiperfibrinojenemi durumlarında eritrositlerin para yığını şeklinde dizilmesi sonucu psödo-aglütinasyon oluşturur. Salin ile yıkama tanı ve tedavidir.

Laboratuvar Yaklaşım ve Yönetim

Forward tipleme uyumsuzluğunda sistematik yaklaşım kritiktir. İlk adım teknik hataların dışlanmasıdır. Test yeni numune ve reagent ile tekrarlanmalı, hasta kimlik bilgileri ve numune kalitesi kontrol edilmelidir. Mikroskopik inceleme mixed field, rouleaux ve hemoliz varlığını gösterir. Önceki kan grubu kayıtları ve klinik bilgi toplanmalıdır. Hematolojik malignite, bakteriyel enfeksiyon, kemik iliği nakli geçmişi ve yaş gibi faktörler değerlendirilmelidir. İleri testler olarak adsorpsiyon-elüsyon, saliva sekretör çalışması, anti-A1 lektin testi, asidle muamele ve poliaglütinasyon testleri uygulanabilir. Tanıya ulaşıldığında uygun kan grubu seçilmeli, tanıya ulaşılamadığında en güvenli seçenek olan O Rh D negatif kan tercih edilmelidir. Tüm bulgular, yapılan testler ve karar detaylı olarak belgelenmeli ve klinisyen ile iletişim kurulmalıdır.

Reverse Tipleme Uyumsuzlukları

Reverse tipleme uyumsuzluğu, hasta serumunun bilinen A ve B eritrositleri ile gösterdiği reaksiyonların beklenen paternden farklı olmasıdır. Genel popülasyonda % 1-2 arasında görülürken, kritik hasta ve onkoloji hastalarında %10 ile % 15'e yükselir. Uyumsuzluklar azalmış veya olmayab antikorlar ve ekstra antikorlar olarak iki ana kategoride değerlendirilir.

Yaş İlişkili Uyumsuzluklar

Yenidoğan döneminde immün sistem immatüritesi nedeniyle doğal ABO antikorlarının gelişimi gecikir. Altı aylık bebeklerde anti-A ve anti-B antikorları genellikle tespit edilemez düzeydedir ve tam gelişim için on sekiz ay ile iki yıl gerekir. Bu nedenle yenidoğanlarda ve süt çocuklarında reverse typing güvenilir değildir ve sadece forward typing ile kan grubu belirlenir. Yaşlı popülasyonda ise immün senesens nedeniyle antikor titrelerinde azalma görülür. Altmışbeş yaş üstü bireylerde % 5 - 10 oranında zayıf veya negatif reverse typing reaksiyonları bildirilmiştir. İnkübasyon sürelerinin uzatılması ve antijen konsantrasyonlarının artırılması tanıya yardımcı olabilir.

İmmün Yetmezlik Durumları

Primer ve sekonder immün yetmezlik durumları reverse tipleme uyumsuzluklarının önemli nedenleridir. Hipogamaglobulinemi, özellikle IgM düzeylerinde azalma, doğal ABO antikorlarının oluşumunu bozar. Kemoterapiye bağlı immünsüpresyon, özellikle yoğun kemoterapi protokolleri sonrası, geçici antikor kaybına neden olur. Kronik lenfositik lösemi, multipl myelom ve lenfoma gibi hematolojik maligniteler hipogamaglobulinemi ve antikor üretim bozukluğu ile ilişkilidir. Yüksek doz intravenöz immünglobulin tedavisi sonrası pasif antikor transferi tüm hücrelerle reaksiyon verebilir ve pan-reaktif görünüm oluşturabilir. Plazma değişimi veya replasmanı sonrası antikor seviyeleri geçici olarak azalabilir.

Ekstra Antikorlar ve Özel Durumlar

Soğuk aglütininler özellikle Mycoplasma pneumoniae ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları sonrası gelişir ve oda sıcaklığında tüm hücrelerle reaksiyon verir. İnkübasyon sıcaklığının otuz yedi dereceye çıkarılması ile reaksiyonlar kaybolur. Alloantikorlar önceki transfüzyon veya gebelik sonrası gelişir ve beklenmeyen pozitif reaksiyonlara neden olur. Otoantikorlar sıcak veya soğuk otoimmün hemolitik anemi durumlarında görülür ve tüm hücrelerle pozitif reaksiyon verir. Kemik iliği nakli sonrası kimerizm durumunda donör ve alıcı kan grupları farklı ise mixed field reaksiyon görülebilir.

Laboratuvar Yaklaşım ve Yönetim

Reverse tipleme uyumsuzluğunda öncelikle forward typing sonuçları değerlendirilmelidir. Forward typing güvenilir ise, reverse typing uyumsuzluğu genellikle klinik olarak daha az önemlidir. Ancak her iki typing arasındaki uyumsuzluk mutlaka araştırılmalıdır. Teknik hatalar ve yanlış hastadan yanlış numune dışlandıktan sonra, hasta yaşı, klinik durumu, ilaç kullanımı ve transfüzyon geçmişi sorgulanmalıdır. İnkübasyon süresi ve sıcaklığı modifikasyonları, salin ile yıkama, serum dilüsyonu ve otolog hücre çalışmaları tanıya yardımcı olabilir. Yenidoğanlarda sadece forward typing kullanılmalı, yaşlılarda ve immünsüprese hastalarda zayıf reaksiyonlar kabul edilebilir bulunmalıdır. Acil durumlarda forward typing'e dayanarak kan grubu belirlenebilir ancak durum mutlaka belgelenmelidir.

Kros Uyumsuzlukları

Crossmatch testi, donör eritrositleri ile alıcı serumu arasındaki uyumluluğu değerlendiren kritik bir testtir. Major crossmatch donör eritrositleri ile alıcı serumu arasında, minor crossmatch ise alıcı eritrositleri ile donör serumu arasında yapılır. Günümüzde çoğu merkezde immediate spin veya anti-human globulin fazında major crossmatch yapılmaktadır. Elektronik crossmatch, hasta ABO-Rh tipi ve antikor tarama sonuçları doğrulandıktan sonra bilgisayar sisteminde yapılan uyumluluk kontrolüdür.

Klinik Önemli Alloantikorlar

Kros uyumsuzluklarının en sık nedeni alloantikorlardır. Rh sistemi antikorları özellikle anti-D, anti-C, anti-E, anti-c ve anti-e yüksek klinik öneme sahiptir ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına ve yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olabilir. Kell sistemi antikorları özellikle anti-K hemoliz potansiyeli yüksektir. Kidd sistemi antikorları anti-Jka ve anti-Jkb geç hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olur ve antikor titreleri zamanla azalabilir. Duffy sistemi antikorları anti-Fya ve anti-Fyb klinik olarak önemlidir. MNS sistemi antikorları değişken klinik öneme sahiptir ve anti-S, anti-s, anti-M ve anti-N görülebilir.

Otoantikorlar ve İlaç Kaynaklı Antikorlar

Otoantikorlar sıcak otoimmün hemolitik anemi, soğuk agglütinin hastalığı ve mikst tip otoimmün hemolitik anemi durumlarında görülür. Sıcak otoantikorlar genellikle pan-reaktiftir ve tüm hücrelerle pozitif reaksiyon verir. Alloantikorları maskeleyebilir ve adsorpsiyon teknikleri gerektirir. Soğuk otoantikorlar oda sıcaklığında reaksiyon verir ve otuz yedi derecede kaybolur. İlaç kaynaklı antikorlar özellikle sefalosporinler, penisilinler ve metildopa ile görülür. Direkt antiglobulin testi pozitiftir ve ilaç kesilmesi ile antikorlar kaybolur.

Laboratuvar Yaklaşım ve Acil Durum Yönetimi

Kros uyumsuzluğunda sistematik antikor tanımlama yapılmalıdır. Antikor panel testi ile antikorun spesifitesi belirlenir ve belirlenen antikorun karşılığı olan antijen-negatif ünite bulunur. Otoantikorlar varlığında otolog veya allojenik adsorpsiyon teknikleri kullanılarak alloantikorlar ortaya çıkarılır. Acil transfüzyon gerektiğinde en az uyumsuz kan seçimi yapılabilir. Risk-fayda değerlendirmesi yapılmalı, klinisyen ile iletişim kurulmalı ve durum detaylı olarak belgelenmelidir. Kronik transfüzyon hastaları için genişletilmiş fenotipleme ve moleküler genotipleme çoklu alloantikor gelişimini önler.

Sonuç ve Öneriler

Forward ve reverse tipleme uyumsuzlukları ile kros uyumsuzlukları günlük transfüzyon pratiğinde sıkça karşılaşılan, sistematik yaklaşım gerektiren ve hasta güvenliği açısından kritik öneme sahip durumlardır. Patofizyolojinin anlaşılması, nedenlerinin bilinmesi, laboratuvar algoritmalarının uygulanması ve klinik yaklaşımın doğru planlanması güvenli transfüzyon için esastır. Hematoloji uzmanları olarak bu konularda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmamız, multidisipliner iletişim kurmamız ve sürekli eğitim almamız gerekmektedir. Kalite kontrol süreçlerinin iyileştirilmesi, personel eğitimlerinin standartlaştırılması ve hasta güvenliği kültürünün geliştirilmesi ile transfüzyon ilişkili komplikasyonlar minimize edilebilir.

Kaynaklar

1. AABB Technical Manual 21st Edition (2023)
2. ISBT Guidelines, Council of Europe Guide to the Preparation
3. Use and Quality Assurance of Blood Components 20th Edition (2020)

Langerhans Hücreli Histiyositoz Tedavisi

Dr. İrfan YAVAŞOĞLU
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın

Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), CD1a+/Langerin (CD207)+ histiyositler ve lokal doku hasarı ile sistemik inflamasyona neden olabilen inflamatuar infiltrat içeren lezyonlarla karakterize miyeloid neoplastik bir hastalıktır. Klinik, minimal etkiye sahip tek (kemik, cilt, akciğer vb) lezyonlardan yaşamı tehdit eden yaygın hastalığa kadar değişir. Sistemik LCH tedavisi, farklı kemoterapi ajanlarını ve tedavi sürelerini ampirik olarak test eden çalışmalarla belirlenmiştir. Ancak, yaygın hastalığı olan hastaların %50'sinden azı güncel tedavi olan vinblastin/prednizon/(merkaptopurin) ile iyileşebilmektedir ve tedavi başarısızlığı, LCH ile ilişkili nörodejenerasyon riski de dahil olmak üzere uzun vadeli morbidite ile ilişkilidir. LCH'nin doğası, reaktif mi yoksa neoplastik/malign bir durum mu olduğu belirsizdi. Son 15 yılda yapılan çalışmalar, LCH patogenezini genel hatlarıyla tanımlamış ve özellikle miyeloid öncüllerde MAPK yolağı mutasyonlarının (en sık BRAFV600E) oluşumu tetiklediğini göstermiştir. Bu nedenle LCH, klonal bir neoplaztik hastalıktır, ancak sekonder inflamatuar özellikler hastalığa katkıda bulunur. Bu paradigmayı değiştiren bilgiler, hastalar için bireysel mutasyonlara, klonal "rezervuarlara" ve hastalığın yaygınlığına dayalı rasyonel tedaviler konusunda umut vaat etmektedir.

Histiyositik hastalıklar tarihsel olarak fenotipe ve mononükleer fagosit sisteminin fizyolojik hücrelerine benzerliğine göre sınıflandırılmıştır. (örn. epidermal LC ile örtüşen özellikler nedeniyle "Langerhans hücreli" histiyositozu). Son 15 yılda LCH patogenezi ve filogenisi daha iyi anlaşılmıştır. Bu gelişmelere dayanarak, yalnızca hücre fenotipini değil, aynı zamanda klinik örüntüleri ve moleküler sürücüleri de içeren revize edilmiş bir yeniden sınıflandırma stratejisi önerilmiştir. LCH, ECD ve yaygın JXG'yi de içeren "L grubu"nda yer almaktadır. Ancak, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) olgun lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazmların güncellenmiş 5. baskı sınıflandırması, ECD ve LCH'yi klinik, radyolojik ve histopatolojik tanıların entegrasyonuna dayanarak ikiye ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 5. edisyon: Dentritik hücre ve histiositik neoplazm sınıflaması(1)

Plasmacytoid dendritic cell neoplasms	Mature plasmacytoid dendritic cell proliferation associated with myeloid neoplasm Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Langerhans cell and other dendritic cell neoplasms	
Langerhans cell neoplasms	Langerhans cell histiocytosis Langerhans cell sarcoma
Other dendritic cell neoplasms	Indeterminate dendritic cell tumor Interdigitating dendritic cell sarcoma
Histiocytic neoplasms	Juvenile xanthogranuloma Erdheim-Chester disease Rosai-Dorfman disease ALK-positive histiocytosis Histiocytic sarcoma

LCH için uygun tedavinin belirlenmesi, patogenezi nedeni ile zordur. LCH'nin reaktif bir bağışıklık sistemi bozukluğu mu yoksa neoplastik bir bozukluk mu (örneğin kanser veya kanser ailesi) olduğu konusundaki belirsizlik, optimal tedavi yaklaşımı (örneğin bağışıklık baskılanması mı kemoterapi mi), tedavi hedefi (örneğin alevlenmenin yönetimi mi iyileşme mi) ve yanıt terminolojisi (örneğin "yeniden aktifleştirme-reaktivasyon-" mi "nüks" mü) konusunda sorulara yol açmıştır. Buna göre tedavi ikiye ayırarak yapılablir.

Limitli Hastalık

Tek lezyonlar.—Tek LCH lezyonları için tedaviyi yönlendirecek çok az klinik çalışma olduğundan, uygulama büyük ölçüde fikir birliğine ve uzman görüşüne dayanmaktadır.Tek kemik lezyonları için lokal steroid enjeksiyonuyla veya enjeksiyonsuz biyopsi/küretaj yeterli tedavi olabilir. Kafatası tabanı ve yüz kemiklerindeki lezyonların LCH-ND riskiyle ilişkili olması nedeniyle, bu bölgelerdeki tek kemik lezyonları için bile sistemik kemoterapi önerilmektedir. Benzer şekilde, hipofiz bezini tutan LCH'lerde de DI ve LCH-ND gelişme riskini azaltmak için genellikle sistemik tedavi önerilmektedir.

Kemik lezyonları.—Tek merkezli ve çok odaklı kemik LCH'si olan hastalar tam bir evreleme yapılmalıdır. Spontan iyileşeceği için, yalnızca kranyumun varsayılan izole MSS riski olmayan kafatası lezyonlarında gözlem önermiştir. Ancak biyopsi, acil alternatif tedavi gerektirebilecek diğer durumları (örn. enfeksiyon, vasküler malformasyon, diğer maligniteler) teşhis edebilir ve bir lezyonun gerçekten "izole" olduğunu doğrulamak çok önemlidir. Biyopsinin riskleri minimumdur ve işlem gerçek izole LCH lezyonlarında terapötik fayda sağlayabilir. Cerrahi spektrumun diğer tarafında, sağlam kenarlı çoğu tek lezyonun genellikle küretaj/lokal steroid enjeksiyonu veya sistemik kemoterapiyi takiben iyileşip yeniden şekillenmesi nedeniyle brüt total rezeksiyonlar da gerekli değildir. Tek tek lezyonların iyileşmesi için acil durumlarda da etkili olabilen düşük doz radyasyon tedavisi çoğunlukla yetişkin hastalarla sınırlıdır. Multifokal kemik hastalığı LCH'nin sık görülen şeklidir ve genellikle tek sistemli, multifokal kemik LCH'sini sistemik hastalığı temsil ettiği düşüncesi daha fazladır.

Deri lezyonları.—Yukarıda tartışıldığı gibi, deri LCH'si çoklu sistem LCH "buzdağının" görünen kısmı olabilir veya gerçekten deriyle sınırlı olabilir.Deriyle sınırlı hastalık vakalarının çoğu bebeklerde ortaya çıkar ve kendiliğinden iyileşir. Topikal steroidler, metotreksat ve/veya hidroksiüre semptomları iyileştirebilir. Nadir görülen dirençli vakalarda konvansiyonel sistemik LCH tedavisi kullanılabilir (ancak bu vakalar muhtemelen yaygın hastalığı temsil eder).

Sistemik Tedavi

Histiyosit Derneği Denemeleri (LCH I-III), risk uyarlanmış yaklaşımları randomize denemeler yoluyla test etmek için DAL-HX çalışmalarını (Avrupa çalışması) temel almıştır. Multifokal hastalığı veya risk organında veya MSS risk bölgesinde tek lezyonu olan pediatrik hastalar için birinci basamak tedavi için mevcut bakım standardının 1 yıllık vinblastin/prednizon (HR LCH için 6-merkaptopurin (6MP) ile) teadvi edilir. Bu uygulama Histiyosit Derneği LCH-III denemesine dayanmaktadır. LCH-III denemesinden elde edilen önemli bir sonuç, uzatılmış tedavinin (örn. 12 aya karşı 6 ay) multisistem LR LCH'li hastalarda nüks riskinin azalmasıyla ilişkili olduğudur. Bu sonucu, tedavi süresinin artırılmasının genel olarak sistemik LCH'li hastalarda (örn. multifokal tek sistem ve multisistem LCH'ye ek olarak MSS riskli LCH) faydalı olabilir. Bu hipotezin doğrulanması LCH-IV'te değerlendirilecektir.

Yetişkinler sıklıkla pediatrik birinci basamak vinblastin/prednizon tedavisine karşı toleranssızdır. Bu nedenle uzman görüşü, sistemik tedaviye ihtiyaç duyan LCH'li yetişkinlerin birinci basamak tedavisi için metotreksat, sitarabin veya kladribin monoterapisini önermektedir. Vemurafenib, BRAFV600E+ ECD tedavisi için FDA onaylıdır ve kobimetinib artık histiyositik neoplazmaları olan yetişkinler için de onaylanmıştır. Hızlı yanıt istenen hastalarda, BRAFV600E mutasyonlu hastalık için vemurafenib kullanılabilir. Mutasyon durumu bilinmiyorsa, ampirik MEK inhibisyonu da makul bir tedavi yöntemidir. İzole pulmoner LCH'li yetişkin sigara içicilerinde sigarayı bırakmak yeterli olabilir. Bifosfonatlar veya gabapentin, LCH ile ilişkili ağrı için faydalı olabilir. Bir çalışma, RANKL inhibitörü denosumab ile tedavi edilen kemik LCH'li yetişkinlerde %80 ORR göstermiştir.

Yeni İlaçlar ve Kombinasyonlar.—Vinblastin ve prednizonun uzun deneyim ardından, şu an, LCH'de potansiyel etkililiğe sahip yeni ilaçların kullanımı artmaktadır. LCH nüks şu anda kullanılan ilaçların çoğu için mevcut en iyi veriler vaka serileriyle sınırlıdır. LCH'de MAPK inhibitör aktivitesinin tespiti önemlidir, ancak farklı farmakodinamik özelliklerin veya dağılımın (örneğin, MSS penetrasyonu) etkinliği, toksisiteyi ve yanıtın kalıcılığını nasıl etkilediğini net değildir. Kemoterapi ve MAPK inhibitörlerinin ötesinde, ortaya çıkan biyoloji, MAPK aktivasyonunun neden olduğu sağkalım avantajını hedeflemek (örneğin, BH3 mimetikleriyle apoptozis disinhibisyonu), yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipi inhibe etmek için diğer ajanlar (örneğin, sirolimus), farklılaşma blokajı (örneğin, HDAC inhibitörleri)14, antijen hedefleri (örneğin, CSF1R, CD207, SIRPα) ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (örneğin, PD-1) dahil olmak üzere alternatif tedavi stratejilerinin potansiyelini desteklemektedir. LCH için kemoterapi her zaman etkili olmasa da iyileşme şansı sunarken, MAPK inhibisyonu oldukça etkilidir ancak iyileşme sağlamaz gibi görünmektedir. Bu nedenle, güvenli, güvenilir ve kalıcı bir iyileşme sağlamak için ajanların en etkili şekilde nasıl birleştirileceğini belirlemek temel bir önceliktir. Hasta sayısı 19 olan bir çalışmada 0rta doz sitarabin/kladribinin vemurafenib ile kombinasyonu, riskli organ+ (RO+) için %76,9 ve RO- için %83,3 olan 2 yıllık "reaktivasyon/progresyonsuz sağkalım" (RFS) oranına sahip prospektif bir kohortta değerlendirildi; bir hastada tedaviyle ilişkisi belirsiz olan miyelodisplastik sendrom gelişti. Klinik öncesi modeller (primer hücre kültürü ve fareler), ilaç ve ilaç kombinasyonu önceliklendirmesine katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

1. Bielamowicz K, Dimitrion P, Abla O, Bomken S, Campbell P, Collin M, Degar B, Diamond EL, Eckstein OS, El-Mallawany N, Fluchel M, Goyal G, Henry MM, Hermiston M, Hogarty M, Jeng M, Jubran R, Lubega J, Kumar A, Ladisch S, McClain KL, Merad M, Mi QS, Parsons DW, Peckham-Gregory E, Picarsic J, Prudowsky ZD, Rollins BJ, Shaw PH, Wistinghausen B, Rodriguez-Galindo C, Allen CE; North American Consortium for Histiocytosis. Langerhans cell histiocytosis: NACHO update on progress, chaos, and opportunity on the path to rational cures, Cancer. 2024;130(14):2416-2439.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–171
3. Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, Young JR, Cox CW, Van Laar J, Hermiston ML, Cao XX, Makras P, Kaltsas G, Haroche J, Collin M, McClain KL, Diamond EL, Girschikofsky M. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood. 2022;139(17):2601-2621.

Otoimmün Hemolitik Anemi

Dr. Mehmet Can UĞUR
SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Tanım

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrosit yüzeyindeki antijenlere karşı gelişen otoantikorlar sonucu eritrositlerin erken yıkımı ile karakterize nadir bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

OİHA, yılda yaklaşık 1-3/100.000 kişide görülen nadir bir hastalık olup, genel mortalitesi yaklaşık %11 olarak bildirilmektedir. Kadınlar, OİHA gelişimi açısından erkeklere göre daha risklidir. Sıcak tip (IgG aracılı) otoimmün hemolitik anemi, tüm OİHA olgularının yaklaşık %70-75'ini oluşturarak en sık görülen alt türdür. Soğuk tip (IgM aracılı) olgular yaklaşık %15-20, karışık tip olgular ise %5'ten azını oluşturur.

Patogenez

OİHA patogenezinde otoantikorların sınıfı ve bu antikorların eritrositlerle etkileştiği sıcaklık önemlidir. Sıcak tip OIHA'da otoantikorlar genellikle IgG sınıfındadır ve optimal olarak 37°C'de eritrositlere bağlanır. Bu antikorlar dalaktaki makrofajlarda IgG-Fc reseptörleri aracılığıyla eritrositlerin ekstravasküler yıkımına yol açar. Soğuk tip OIHA'da otoantikorlar genellikle IgM sınıfındadır ve 37°C altında eritrosit yüzeyindeki antijenlere bağlanıp eritrositlerin aglütinasyonuna neden olur. IgM antikorlar, komplemanı klasik yoldan etkinleştirerek karaciğerde makrofajlarca eritrositlerin ekstravasküler yıkımını başlatır.

Sınıflama

Sıcak tip OİHA'da antikorlar ılık ortamda aktif olan IgG sınıfındadır; vakaların yaklaşık yarısı primer, kalanı ise SLE, diğer otoimmün hastalıklar, lenfoma/CLL gibi nedenlere sekonderdir.

Soğuk tip OİHA ise primer olarak soğuk aglütinin hastalığı (cold agglutinin disease, CAD) adıyla bilinen, kemik iliğinde düşük dereceli bir B-hücre klonal proliferasyonunun neden olduğu bir tablo, sekonder olarak enfeksiyonlar ya da lenfoproliferatif malignitelere bağlı soğuk aglütinin sendromu (CAS) formunda görülür.

Miks tip OIHA'da aynı hastada hem IgG (sıcak) hem IgM (soğuk) otoantikorlar mevcut olup, DAT testinde hem IgG hem C3d pozitif saptanabilir.

DAT-negatif OIHA, toplam AIHA olgularının %3-10'unda DAT testinin negatif olması, genellikle düşük titreli ya da yalnızca IgA sınıfı antikor varlığına bağlıdır.

Klinik Bulgular

OİHA hastalarında klinik prezentasyon, hemolitik aneminin hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterir. Anemi bulguları (halsizlik, bitkinlik, baş dönmesi, nefes darlığı, solukluk, çarpıntı vb.) sık görülür. Hemolize bağlı olarak ikter ve hemoglobinüri ortaya çıkabilir.

Ekstravasküler yıkıma bağlı dalakta eritrosit sekestrasyonunun artması nedeniyle splenomegali sık bir bulgudur. Kronik hemolizin sürdüğü olgularda bilirubin artışına bağlı pigment safra taşları gelişebilir. Soğuk tip OIHA'ya özgü olarak, soğuk maruziyetiyle akrosiyanoz, Raynaud fenomeni, parmaklarda morarma, bacaklarda ağrı ve livedo retikülaris gibi periferik dolaşım bozukluğu bulguları gözlenebilir.

Tanı Yöntemleri

OİHA tanısı klinik şüphe, hemoliz laboratuvar bulguları ve Coombs testleri ile konur. Direkt Antiglobulin Testi (DAT), eritrosit yüzeyine bağlı immünoglobulin (IgG, nadiren IgA) ve/veya kompleman komponentlerini (C3d) göstermek için kullanılır. Sıcak tip OIHA'da DAT genellikle anti-IgG ile pozitif, soğuk tipte ise anti-C3d ile pozitif bulunur. Hemolitik anemi varlığına işaret eden yüksek laktat dehidrogenaz (LDH), yüksek indirekt bilirubin, düşük haptoglobin, retikülositoz ve periferik yaymada sferositoz ve/veya polikromazi saptanması tanıyı destekler. Tanı aşamasında altta yatan bir hastalık olup olmadığını belirlemek için detaylı inceleme yapılmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Coombs testi pozitif saptanan bir hemolitik anemi vakasında tanı OİHA'dır; ancak Coombs negatif hemolitik anemilerle ayrım önemlidir. Ayırıcı tanıda herediter hemolitik anemiler, paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH), mikroanjiyopatik hemolitik anemiler, mekanik hemoliz ve ilaçlara bağlı immün hemoliz düşünülmelidir. Sekonder nedenli OIHA, altta yatan hastalığa (SLE, KLL, lenfoma vb.) ilişkin bulgularla birlikte seyredebileceğinden, bu koşullar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi Yaklaşımları

Sıcak Tip OİHA

Sıcak antikorlu OIHA'da ilk basamak tedavi **kortikosteroidlerdir**. Günlük 1 mg/kg prednizolon ile başlanıp 2-3 haftada yanıt alındıktan sonra doz azaltılarak toplam 4-6 haftada tedavi kesilmesi önerilir. Bu tedavi ile hastaların ~%80'inde hemoglobin değerlerinde anlamlı iyileşme sağlanabilir. Ancak, tek başına steroid tedavisinde uzun dönem kalıcı remisyon oranları düşüktür. Birçok hastada doz azaltma sürecinde veya sonrasında hemolitik aktivite tekrar başlamaktadır. Bu nedenle, ağır klinik tablosu olan hastalarda daha başlangıçta Rituksimab tedavisinin kortikosteroide eklenmesi düşünülebilir.

Steroid tedavisine yanıtsız veya başlangıç yanıtını takiben hızlı relaps gösteren hastalarda, ikinci basamak tedavi olarak Rituksimab haftada 375 mg/m2 veya100 mg dozda 4 hafta uygulanabilir. Steroid ve/veya rituksimaba dirençli vakalarda üçüncü basamak tedavide splenektomi ve immünosupresif ajanlar (azatioprin, siklosporin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid vb.) gündeme gelir. Splenektomi, %70-80 oranında kalıcı yanıt sağlasa da enfeksiyon ve tromboz risklerini artırdığı için artık genellikle üçüncü basamak tedavi olarak düşünülmektedir. Özellikle genç hastalarda ve diğer tedavilere yanıtsız vakalarda splenektomi gündeme alınabilir.

Ağır hemolitik anemide transfüzyon gerektiğinde, otoaglütininlerin varlığı nedeniyle uygun kan bulmak güç olabilir. IVIG 0.4 g/kg dozda 5 gün veya 1 g/kg dozda 2 gün verilebilir. Eritropoietin (ESA) kullanımı, retikülosit yanıtı yetersiz olan hastalarda transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla düşünülebilecek bir destek tedavisidir.

Soğuk Tip OİHA

Soğuk antikorlu OIHA tedavisinde temel prensip, soğuk ortamdan kaçınma ve altta yatan neden varsa onun tedavisidir. Sekonder olgularda ilgili durum mümkünse tedavi edilmelidir. Hafif olgularda yalnızca soğuktan korunma yeterli olabilir.

Klinik olarak anlamlı anemi, aşırı yorgunluk ya da yaşam kalitesini bozan periferik dolaşım semptomları olan hastalarda tedavi düşünülmelidir. Rituksimab, CAD'da ilk sırada en yaygın kullanılan tedavidir. Rituksimab-Bendamustin kombine tedavisi yanıt oranlarını ve remisyon sürelerini belirgin artırmakla birlikte yaşlı hastalarda toksisite riski de taşımaktadır.

Soğuk aglütinin titresi çok yüksek ve hemoliz kontrolsüz ise, plazmaferez ile dolaşımdaki IgM antikorların seviyesi azaltılabilir. Ancak bu yöntemin etkisi kısa sürelidir. Ağır anemi varlığında sıcak ortamlarda ısıtılmış kan transfüzyonu gerekli olabilir.

Yeni Gelişmeler

- **Komplement İnhibitörleri:** Sutimlimab, kompleman klasik yolun C1s proteinine bağlanarak onu inaktive eden bir monoklonal antikordur. CAD tedavisi için ABD, Avrupa ve Japonya'da onay almıştır. Diğer kompleman inhibitörleri (Pegcetacoplan, Eculizumab) de OIHA alanında araştırılmaktadır.
- **B-hücre Hedefli Tedaviler:** İanalumab ve obexelimab gibi ajanlarla B-hücre aktivasyonunun baskılanması amaçlanmaktadır. Refrakter OIHA olgularında Daratumumab kullanımı çeşitli olgu serilerinde başarılı sonuçlar vermiştir.
- **FcRn İnhibitörleri:** Nipokalımab gibi anti-FcRn monoklonal antikorlar sıcak tip OIHA için incelenmektedir. Bu yaklaşım otoantikor üretimini durdurmamakla birlikte, hızlı ve reversibl etki sağladığı için hemolitik krizlerin akut kontrolünde IVIG'e benzer şekilde kullanılması mümkündür.
- **Tirozin Kinaz İnhibitörleri:** Fostamatinib (dalak tirozin kinaz [Syk] inhibitörü), immün trombositopenide onay almış olup OIHA için de araştırılmaktadır. Ayrıca, Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (Rilzabrutinib) ve PI3-kinaz inhibitörleri (Parsaklisib) üzerine devam eden çalışmalar mevcuttur.

Castleman Hastalığı; Ne Zaman Düşünelim ve Tedavisi

Dr. Muzaffer KEKLİK
Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Castleman hastalığı (CD): nadir, karakteristik histopatoloji ile tanımlanan, sıklıkla gözden kaçabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezine bakıldığında, sitokin aracılı bir inflamatuvar sendrom olarak, IL-6 aşırı üretimi, JAK/STAT ve mTOR aktivasyonu, poliklonal plazmasitoz ve sistemik inflamasyon saptanır. Hyalin vasküler, plazmasitik veya mikst tipte histopatolojik özellikleri bulunan hastalığın, geniş bir alt grup spektrumu vardır: Unisentrik Castleman hastalığı (UCD), Multisentrik Castleman hastalığı (MCD), HHV8 ilişkili MCD, POEMS ile ilişkili MCD ve İdiyopatik MCD (iMCD: TAFRO, IPL, NOS). CD tedavisi unisentrik veya multisentrik olmasına göre şekillenir.

Unisentrik Castleman Hastalığı

Genç erişkinlerde (3.-4. dekad) sık görülür. Çoğu zaman asemptomatik olup insidental tanı konur. Daha nadiren tümör kompresyonuna bağlı semptomlar olabilir. >%30 mediasten, >%20 boyun, %20-25 intraabdominal, %10-15 retroperitoneal, %10 axiller yerleşim vardır. POEMS, HIV ya da HHV-8 ile ilişkisi yoktur. Otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Epidemiyolojik risk faktörü tanımlanmamıştır. Dermatolojik bulgular multisentrikteki kadar sık olmamakla birlikte yine de görülebilir. Çoğu zaman iyi prognozludur. Tedavide, yapılabiliyorsa tam cerrahi rezeksiyon ile kür şansı mevcuttur. Mortalite %4 olup sağkalımı öngörmede etkili tek belirleyici faktör tam rezeksiyondur. Cerrahi sonrası 10 yıllık sağkalım %95 in üzerindedir. Rezeke edilemeyen olgularda asemptomatik ise sadece takip, semptomatik ise steroid, radyoterapi, anti-İL6 ve rituksimab tedavisi önerilmekle birlikte, kesin görüş birliği yoktur. Radyoterapi konusunda az sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Rezeke edilemeyen olgularda düşünülebilir.

Multisentrik Castleman Hastalığı

Multisentrik hastalığın tedavisi daha zor olup, sistemik hastalık olarak değerlendirilmeli ve yaşamı tehdit edici semptomların gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Öte yandan HHV-8 ilişkili vakalar, POEMS ile birlikte olan vakalar ve HIV pozitif vakalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Tedavi esas olarak 2 stratejiyi içerir:

1- Monoklonal antikor ile IL-6 yolağının blokajı (siltuksimab, tocilizumab, steroid)

2- Sitokin salınımında artışa neden olan hücreleri yıkıma uğratmayı hedefleyen sitotoksik tedavi: sıklıkla rituksimab veya r ile kombine kt

Diğer taraftan, anti-IL-6 reseptör antikoru olan tosilizumab ile tedavinin sonlandırılmasının ardından nükslerin meydana geldiği de bildirilmiştir. Tedavide immunmodülatör ajanlar da düşünülebilir. En sık kortikosteroidle deneyimler varken, lenalidomid ve thalidomid de denenebilir. Eğer 1. basamakta siltuksimaba ulaşılamaz ise, tocilizumab veya rituksimab düşünülmelidir. MDACC grubunun siltuksimab ve rituksimab kullandıkları hastaları değerlendirdiği ve bu tedavileri kafa kafaya değil de gözlemsel olarak karşılaştırdıkları retrospektif bir analizde, siltuksimab kullanan hastalarda tam yanıt oranları, rituksimab veya rituksi-

mab bazlı kt verilen hastalardan daha fazla bulunmuştur. PFS açısıdan bakıldığından ise, sayısal olarak siltuksimab kolunda daha üstün gözükmesine rağmen, istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

En agresif alt tip İdiyopatik MCD olup, yaygın lenfadenopati, sistemik inflamasyon, multisistem organ disfonksiyonu, IL-6 aracılı sitokin fırtınası ve B semptomlarının (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) görülebildiği tablodur.

iMCD Tanı Kriterleri

- Majör kriterler: Uyumlu histopatoloji + multisentrik LAP
- Minör kriterler: ≥2 (klinik veya laboratuvar bulguları)
- Dışlama: HHV8, enfeksiyonlar, otoimmünite, malignite şeklindedir. Ayırıcı tanıda özellikle, infeksiyonlar (EBV, HIV, Tbc, sifiliz), otoimmün hastalıklar (SLE, RA), inflamatuvar hastalıklar (Sarkoidoz, Still hastalığı), neoplazmlar (Lenfoma, plazma hücreli hastalıklar) düşünülmelidir. İMCD alt tipleri; TAFRO (trombositopeni,asit,ateş,retikülin fibrozis, renal disfonksiyon,organomegali), IPL (idiopatik plasmasitik lenfadenopati) ve NOS (not otherwise specified).

İMCD hastalarında oral talidomid+siklofosfamid+prednizolunun etkinliğinin araştırıldığı bir faz 2 çalışma (tek kollu, nonrandomize) sonunda siltuksimaba yanıt vermeyen hastalarda ya da siltuksimaba ulaşılamadığında alternatif olarak bu tedavi önerilmiştir.

TAFRO sendromunda İMCD ile aynı yaklaşım önerilirken, POEMS'de kemik lezyonu varlığında multipl myelom benzeri tedavi, kemik lezyonu yokluğunda da İMCD benzeri tedavi önerilmektedir. HHV 8 İlişkili MCD'de HIV pozitifse antiretroviral tedavi eşliğinde rituksimab önerilmekte, anti IL-6 ajanlar önerilmemektedir. Etoposid, lipozomal doksorubisin ve interferon da seçenek olabilir. Takipte HHV8'in PCR ile izlemi önerilmekte, negatiflik sağlanırsa elde edilen yanıtın daha kalıcı olduğu bildirilmektedir. Tekrar pozitifleşirse, rituksimab tekrarlanabilir denmektedir.

Son olarak NCCN kılavuzunda; aktif hastalık varken organ yetmezliğinin olmadığı HIV ve HHV8 negatif iMCD tedavisinde, siltuksimab, bulunamazsa R ve/veya prednizon, talidomid/siklofosfamid/prednizon önerilmektedir. HIV (+) ve/veya HIV(-) HHV8 varlığında R ve/veya lipozomal doksorubucin ve/veya prednizon, zidovudin ve/veya gansiklovir ya da valgansiklovir önerilmektedir. Relaps gelişiminde R tekrarlanabilir.

HHV8 ve organ yetmezliğinin bulunduğu MCD'de r ve/veya kombinasyon tedavisi (CHOP, CVAD, CVP, lipozomal doksorubucin önerilmekte, relaps durumunda DBBHL ayrımı için yeniden biyopsi yapılması vurgulanmaktadır.

Refrakter veya progresif hastalık durumunda ise, organ yetmezliği olmayan veya asemptomatik hastalarda tek ajanlı rejimler tercih edilmeli, fulminan seyir, ciddi organ tutulumu varsa kombine kemoterapiler düşünülmelidir.

Hematoloji Eğitim Programı Akreditasyonu Öyküsü-3: Ege Üniversitesi Örneği

Dr. Nur SOYER
Ege Üniversitesi, İzmir

Akreditasyon, akreditasyon için başvuru sahibinin belirlenen kriterlere, standartlara uygunluğunun resmi olarak onaylanması prosedürüdür. Hematoloji Tıpta Uzmanlık Yeterlik Komisyonunu (HEM-TUYEK) 13 Ocak 2022'de kurulmuş ve TUKMOS-Hematoloji üyeleri ilk kez birlikte çalışarak Hematoloji Tıpta Uzmanlık Müfredatını gözden geçirmiş ve EHA/ASH müfredatları ile uyumlu hale getirmiştir. Ardından 2024 yılından itibaren eğitim kurumlarının programlarının akreditasyonu süreci başlamıştır.

Hematoloji eğitim programının amacı toplum sağlığında önemli yer tutan, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahip olabilen ve topluma ekonomik yük oluşturan kan hastalıklarının korunma, tanı ve tedavi izlem süreçlerini yönetebilen, iletişim bilgisine sahip, ekip üyesi-liderlik yapabilen hematoloji uzmanları yetiştirmektir. Biz de 2025 yılında Hematoloji Eğitim Programınız için akreditasyon sürecini başlattık ve 21/07/2025 tarihinden itibaren 5 (beş) yıl süre ile akredite edilmeye uygun bulunduk.

Bu süreçte Hematoloji Eğitim Programı için akreditasyona başvurmayı düşünen bir merkez olarak daha önce akreditasyon için başvurmuş bir merkezin ziyaretinde gözlemci üye olarak bulunmak süreci yönetmeyi öğrenmede bize çok yardımcı oldu. Daha sonra merkezimizde bu süreç akademik kurulda ele alındı ve diğer eğiticiler bu konuda bilgilendirildi. Akreditasyona başvurmak için kurul kararı alındı ve Ocak 2025'te başvuru yapıldı. Bir akreditasyon süreci ön bilgilendirme eğitimi talebi ile süreci ilk elden öğrenme imkanımız oldu.

Önce kendi yaptıklarımızı analiz ettik. TUKMOS 2024/ HEM TUYEK Ulusal Standartlarını okuduk. Güçlü ve zayıf yönlerimizi değerlendirmek için mezunlara anket uyguladık ve sonuçlarını değerlendirdik. Yan dal uzmanlık öğrencisi temsilcisi seçimi sonrası eğitim komisyonumuzu kurduk. Hevesle özdeğerlendirme raporu yazmaya başladık fakat ilk standartta bir şeyi eksik yaptığımızı anladık. Sonra çekirdek eğitim programımızı yazdık. Bunu iç ve dış paydaşlarımızla paylaştık görüşlerini alıp revize ettik. Ege Üniversitesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı'nın da görüşleri sonrası akademik kurulda görüşerek Eğitim Programımızı kabul ettik. Sonra özdeğerlendirme raporumuzu yazmaya devam edebildik. Eğitim Programımıza oryantasyon eğitimi ekledik. Uzmanlık öğrencilerinin değerlendirilmesi için portfolyo ve eğitim dosyası oluşturduk. Var olan ölçme değerlendirme yöntemlerini çeşitlendirdik ve yapılandırdık. Sadece Hematoloji eğitimi değil TUKMOS-Hematoloji müfredatında tanımlanan davranış ve sosyal bilimlerle ilişkili eğitimleri için yeni uygulamalar geliştirdik. Zorlandığımız yerlerde akreditasyon sürecine başvuran kurumlara destek olmak amacıyla belirlenen danışmanımızdan yardım aldık. Böylece özdeğerlendirme raporumuzu hazırlayarak bu sene kullanılmaya başlanan online (https://meduplus.net) başvuru sistemine yükleyerek başvurumuzu tamamladık. Raporumuzdaki eksiklik ve/veya maddi hataların düzeltilmesini takiben merkez ziyareti kararı açıklandı. Merkez ziyareti 23 Haziran 2025'te gerçekleşti ve HEM-TUYEK Program Değerlendirme Çalışma Grubu ve HEM-TUYEK Yürütme Kurulunun toplantısı sonrası 21 Temmuz 2025 tarihinden itibaren Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Eğitim Programımız akreditasyona hak kazanmıştır.

Sonuç, Tıpta Uzmanlık Kurulunda onaylanmış Hematoloji Uzmanlık Eğitim Programının ülkemizdeki tüm eğitim birimlerinde uygulanması ve sürekli geliştirilmesi için akreditasyon sürecinin önemi açıkça görülmektedir. Biz başardık diğer eğitim kurumlarımız sıra sizde…

AML'de Akılcı MRD Kullanımı

Dr. Özlen BALTA
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

AML'de indüksiyon kemoterapisini takiben morfolojik tam remisyon (CR) oranları ~%80'e ulaşsa ve tümör yükü ~%99,9 azalsa da, 10^{10}–10^{12} düzeyinde rezidüel lösemik kök hücre (LSC) kalabilir ve konsolidasyon tedavileri uygulanmadığı taktirde bu yük neredeyse daima nükse yol açar. Konsolidasyon stratejilerine rağmen hastaların önemli bir kısmında nüks/refrakter hastalık görülür. Çok merkezli çalışmalar ve meta-analizler, MRD-negatifliğinin EFS/OS için belirgin üstünlükle ilişkili olduğunu göstererek MRD'yi erken relaps biyolojisini yakalayan ve tedavi yoğunluğunu akılcı ayarlamaya imkân veren önemli bir biyobelirteç konumuna taşımıştır (1,2,4,5). "Minimal" yerine **"ölçülebilir"** rezidüel hastalık (MRD) terimi, modern tekniklerle nicelenebilirliği vurgulamak üzere benimsenmiştir (4). Morfolojinin ~1:20'lik tespit gücü ile karşılaştırıldığında MRD teknikleri, $1:10^{-4}$–10^{-6} oranına kadar mevcut olan kalıntı hastalığı tespit edebilir (4,7).

MRD Yanıt Kategorileri (1)

MRD negatif tam remisyon (CR_{MRD-})

1. Tam morfolojik remisyon ve
2. Kullanılan tüm MRD tekniklerinde negatiflik:
   a. MFC: Kemik iliğinde (Kİ) MRD –
   b. qPCR: Kİ MRD – (NPM1/CBF için 2. siklus sonrası Periferik kan (PK) da kabul edilir)
   c. NGS: Kİ MRD –

MRD pozitif tam remisyon (CR_{MRD+})

1. Tam morfolojik remisyon ve
2. Aşağıdakilerden herhangi biri:
   a) MFC: PK ve/veya Kİ MRD+
   b) NGS: PK ve/veya Kİ MRD+
   c) qPCR: PK ve/veya Kİ MRD+

Düşük düzeyde moleküler MRD ile CR (CR-MRD-LL)

1. Morfolojik CR ve
2. Düşük düzeyde moleküler MRD saptanması:
   a) qPCR (NPM1) için: <%2 veya NGS-MRD için <%0,1, ancak testin saptama sınırının üzerinde (PK ve/veya Kİ)

MRD nüksü

1. MRD negatifliğinden MRD pozitifliğine dönüş (kullanılan teknikten bağımsız) veya
2. CR-MRD-LL hastalarında qPCR ile izlemde, aynı dokuda (PK veya Kİ) iki pozitif örnek arasında ≥1 log artış ve
3. 1 ve 2 sonuçları ardışık ikinci ölçümle, tercihan Kİ örnekleri ile doğrulanmalı

Ölçüm yöntemleri

AML'de MRD değerlendirmesi, hastalığa özgü immünfenotipik, sitogenetik ve moleküler özelliklere göre seçilen tamamlayıcı yöntemlerin rasyonel bileşimine dayanır. Klinik pratikte en yaygın yaklaşım multiparametrik akım sitometrisidir (MFC). qPCR ve NGS gibi moleküler teknikler belirli aberasyonları/gen füzyonlarını yüksek duyarlılıkla saptayabilir. dPCR ise çok düşük hastalık yüklerinin nicelenmesinde ek avantaj sağlar. Kılavuzlar, doğrulanmış moleküler hedef varlığında, tek başına ya da MFC ile birlikte qPCR'ı, diğer tüm durumlarda ise MFC'yi önermektedir. NGS-temelli MRD saptamasının klinik faydası araştırıldığı için tek başına rutin öneri düzeyine taşınmamıştır (1,7).

Çok Renkli Akım Sitometrisi, AML'de MRD değerlendirmesinin esas yöntemidir. Spesifik bir genetik hedef gerektirmediğinden olguların çoğuna uygulanabilir ve tipik duyarlılığı 10^{-3}–10^{-4} düzeyindedir (yaklaşık 1.000–10.000 hücrede 1 lösemik hücreyi saptayabilir) (1). ELN, LAIP ve DfN (Leukemia-Associated Immunophenotype ve Different-from-Normal) yaklaşımlarının entegre kullanımını, CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR çekirdek panelinin uygulanmasını, ilk aspirasyonun seyreltik olmadan hızla işlenmesini önermektedir (3,5,7). MFC-MRD pozitifliği için yaygın kabul gören eşik, hedef fenotipe uyan $CD45^+$ hücrelerin **≥%0,1**'idir (7). Yöntemin güçlü yönleri geniş erişilebilirlik ve hızlı sonuç iken, örnek kalitesine ve operatör yorumuna bağımlılık önemli sınırlılıklardır (1,7).

Kantitatif PCR (qPCR), moleküler MRD'nin güncel altın standardıdır. Yüksek duyarlılığa (10^{-4}–10^{-5}, teknik olarak ≥10^{-3}) sahiptir ve yorumu operatörden bağımsızdır. PK üzerinden takip mümkündür (1,5,7). Uygulanabilirliği stabil ve spesifik bir hedef gerektirdiği için tüm AML'lerin yaklaşık %40–50'sinde kullanılabilir (1,7). En iyi doğrulanmış hedefler: NPM1, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11'dir. Ayrıca PML::RARA ve seçilmiş KMT2A::MLLT3/DEK::NUP214 izlenebilir (1,5,7). FLT3-ITD mutasyonu kişiye özgü ve değişkendir. ITD (internal tandem duplication) her hastada farklı uzunlukta (ör. birkaç bazdan yüzlerce baza) ve farklı yerleşimde (genin farklı bölgelerinde) olabilir. Aynı hastada zaman içinde (remisyon/relaps) yeni ITD klonları ortaya çıkabilir, eskileri kaybolabilir. Bu "klonal instabilite" FLT3-ITD'nin qPCR standardizasyonunu zorlaştırır. WT1 aşırı ekspresyonu ise özgüllük sorunları nedeniyle tek başına MRD belirteci olarak önerilmez (5). Pozitiflik; aynı örnekte ≥2/3 replikatta **Ct < 40**'dir (7). ELN; Kİ ilk aspirasyondan ~5 mL, PK kullanılacaksa ≥10 mL örnek alınmasını önerir. Antikoagülan olarak EDTA/heparin kabul edilebilir, hücre izolasyon yöntemi (Ficoll/hemoliz) tüm izlemler boyunca tutarlı olmalıdır. PK duyarlılığı, Kİ'ne kıyasla 5–10 kat daha düşüktür (7).

Next Generation Sequencing (NGS), yeni tanı AML'de mutasyon temelli risk sınıflamasının standart parçasıdır. MRD için duyarlılık, kuruluma bağlı olarak ~10^{-2}–10^{-4} aralığındadır. Ancak NGS ile saptanan her varyant klinik açıdan anlamlı değildir. Özellikle DNMT3A/TET2/ASXL1 gibi klonal hematopoez bulguları MRD'yi taklit edebilir (1,7). Hedefe yönelik panellerle MFC'ye ek prognostik değer sağlanabilir ve allo-HCT öncesi nüks/sağkalım öngörüsüne katkı sunabilir. Maliyet, raporlama süresi ve standardizasyon kısıtlılıklarıdır (1,3).

Diğer Yaklaşımlardan mikroakışkan sistemler, dolaşımdaki lösemik hücreleri yüksek duyarlılıkla zenginleştirip saptamayı hedefler; erken nüks sinyali açısından umut vericidir, geniş ölçekli validasyon gerektirir (3). dPCR, mutasyonları mutlak nicelik ile ölçer; 10^{-4}–10^{-6} düzeyine inebili. NPM1/IDH/WT1 için qPCR'dan daha duyarlı/tekrarlanabilir sonuçlar bildirilmiştir (3).

Zamanlama

Yoğun Kemoterapi Alanlar

Moleküler markırı olan alt tiplerde (NPM1, CBF) qPCR-MRD pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. NGS-MRD özellikle NPM1 ve FLT3-ITD'de prognostiktir. DTA kalıcılığı çoğunlukla klonal hematopoezi yansıtır. IDH1/IDH2 kalıcılığının anlamı zamanlama/bağlama göre değişir. MFC-MRD pozitifliği (post-allo-KİT dâhil) kötü OS/RFS ve artmış nüksle ilişkilidir; özgüllük yüksek, duyarlılık sınırlıdır. NPM1 için PK ile Kİ arasında yüksek uyum bildirilmiştir ve düşük düzey kalıcılık her zaman prognostik olmayabilir. Peri-transplant: pre-allo-KİT MRD-pozitiflik bağımsız kötü öngöstergedir. Uygun hastalarda miyeloablatif hazırlık düşünülebilir (1,7).

ELN yaklaşımı: NPM1/CBF-AML'de 2. kür sonrası PK, konsolidasyon sonu Kİ ve 24 aya kadar düzenli takip (PK 4–6 haftada bir veya Kİ 3 ayda bir). Diğer olgularda MFC-MRD ölçümü 2. kür sonrasında önerilir (1,7).

Düşük Yoğunluklu Kemoterapi Alanlar

MFC ile MRD-pozitiflik, venetoklaks-temelli rejimlerde farklı zaman noktalarında daha kötü sağkalım ile ilişkilidir. NPM1-mut hastalarda ilk 4 kürde PCR-MRD negatifliği, daha iyi EFS/OS ile ilişkilidir. Bu grupta NGS-MRD verisi sınırlıdır (1).

Klinik Kullanım — Karar

MRD; yoğun, yoğun olmayan ve transplant temelli tedavilerin her aşamasında güçlü bir prognostik belirteçtir. İndüksiyon sonrası MRD-pozitifliği, daha agresif hastalıkla ilişkilidir ve konsolidasyonun yoğunlaştırılmasını (özellikle NPM1-mut ve/veya FLT3-mut hastalarda allo-KİT yönelimi) destekler. Orta riskli ve MRD-negatif hastalarda allo-KİT'ten kaçınma/de-eskalasyon stratejileri makuldür.

Pre-transplant MRD durumu, kondüsyon rejimi (MRD-pozitiflikte miyeloablatif tercih), donör seçimi, immunsupresyon taper ve DLI gibi yaklaşımların bireyselleştirilmesine katkıda bulunabilir. Tek bir pozitif MRD sonucu (özellikle PK'de) ~4 hafta içinde ikinci örnekle doğrulanmalıdır (1,7).

Bununla birlikte, MRD tahminleri kusursuz değildir. MRD-negatif hastaların küçük bir kısmında nüks görülebilir. Negatiflik, hastalığın tamamen eradike edildiğini değil, kullanılan yöntemin eşik altını ifade eder. Tersine, MRD-pozitif olan herkes de nüks etmeyebilir. Bazı durumlarda düşük düzey kalıcı moleküler MRD (ör. NPM1/CBF'de konsolidasyon sonu <%2, CRMRD-LL) prognostik olmayabilir ve "negatif" kabul edilir (6,7).

Kaynaklar

1. Croese KJ, Cloos J, Tettero JM. Semin Hematol. 2025.
2. Jen WY, Sasaki K, Ravandi F, et al. Blood Adv. 2025;9(4):783-92.
3. Teixeira A, Carreira L, Abalde-Cela S, et al. Cancers (Basel). 2023;15(5).
4. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Blood. 2018;131(12):1275-91.
5. Chea M, Rigolot L, Canali A, Vergez F. Int J Mol Sci. 2024;25(4).
6. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Blood. 2022;140(12):1345-77.
7. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. Blood. 2021;138(26):2753-67

CAR-T Üretim Deneyimi-II

Dr. Pınar ATACA ATİLLA
University of Miami, FL, ABD

CAR-T hücre tedavilerinde hastanın kendi bağışıklık hücreleri, genetik olarak yeniden programlanarak kanser hücrelerini tanıyıp yok edebilecek hale getirilir. Bu terapilerin başarısında üretim süreçlerinin kalitesi ve sürekliliği önemli rol oynamaktadır (1).

Klinikte otolog CAR-T hücre üretim süreci birkaç temel adımdan oluşur. Her bir aşama, tedavinin etkinliği ve güvenliği için kritik önemdedir (2):

1. Hastadan T hücrelerinin toplanması: Başlangıç hücre seçimi, tedavi ürününün fenotipini ve etkinliğini belirler. $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücrelerinin belirli oranda kombinasyonu, az diferensiye fenotipli T hücrelerin tercih edilmesi gibi yaklaşımlar sitotoksisite ve kalıcılık açısından kritik rol oynar.
2. Bu hücrelerin laboratuvarda aktivasyonla çoğaltılması: Günümüzde anti-CD3/CD28 boncukları veya nanomatrisler ile T hücre uyarım yapılırken, IL-2, IL-7 ve IL-15 gibi sitokinler hücre büyümesini destekler. "Akıllı" biyomateryaller ve kişiselleştirilmiş aktivasyon yöntemleri gelecekte süreci daha esnek hale getirebilir.
3. Hücrelerin genetik olarak CAR yapısıyla donatılması: Bugüne kadar onaylanmış ürünlerde gen aktarımı çoğunlukla viral vektörlerle yapılırken, yeni teknolojiler arasında CRISPR gibi gen düzenleme yöntemleri, transpozon sistemleri ve mRNA kullanımı öne çıkmaktadır. Bu alternatif yaklaşımlar, üretimi daha güvenli ve potansiyel olarak daha ucuz hale getirmeyi amaçlamaktadır.
4. Yeterli sayıya ulaşacak şekilde çoğaltılması ve güvenlik testlerinden geçirilmesi: Sitokin destekleri yanında farmakolojik ajanlar kullanılarak T hücrelerinin fonksiyonel kalması sağlanabilir. Mikrobiyolojik, saflık, stabilite ve fonksiyonellik testleri kalite kontrolü açısından önemlidir.

Günümüzde en büyük sorunlardan biri üretim süresinin uzunluğu ve maliyetlerin yüksekliğidir. Son yıllarda, üretim sürecini hızlandırmaya ve daha erişilebilir kılmaya yönelik stratejiler geliştirilmiştir. Hızlandırılmış platformlar günler içinde ürün elde etmeyi mümkün kılarak hastaların tedaviye daha kısa sürede ulaşmasını sağlar. Otomasyon sistemleri ise maliyeti azaltırken insan hatasını en aza indirir. Daha da ileri bir yaklaşım olarak, hastanın vücudunda doğrudan CAR-T hücrelerinin üretilmesini hedefleyen "in vivo üretim" stratejileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (3).

Sonuç olarak, CAR-T hücre tedavisinin geleceği yalnızca biyolojik keşiflere değil, aynı zamanda üretim süreçlerinin geliştirilmesine de bağlıdır. Daha hızlı, güvenilir ve ölçeklenebilir üretim yöntemleri, bu tedavilerin kanserin ötesinde otoimmün hastalıklarda da uygulanmasına ve çok daha geniş hasta gruplarına ulaşmasına olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Cappell, K.M., and J.N. Kochenderfer. 2023. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. Nat. Rev. Clin. Oncol. 20: 359–371.
2. Wang, X., and I. Rivière. 2022. Manufacturing of CAR-T cells: The assembly line. In Gene and Cellular Immunotherapy for Cancer. A. Ghobadi, andJ.F. DiPersio, editor. Humana, Cham, Switzerland. 121–139.
3. Michels, A., N. Ho, and C.J. Buchholz. 2022. Precision medicine: In vivo CAR therapy as a showcase for receptor-targeted vector platforms. Mol. Ther. 30:2401–2415.

Pirüvat Kinaz Aktivatörlerinin Hemolitik Anemili Hastalardaki Sonuçları

Dr. Selma ÜNAL
Mersin Üniversitesi, Mersin

Eritrositlerin çekirdek ve organelleri olmadığından, yaşamlarını devam ettirebilmek için etkili bir antioksidan mekanizmaya ve ATP aracılığıyla sürekli enerji kaynağına ihtiyaç duyarlar. Bu süreç glikozun parçalanması ve birçok enzim aracılığı ile gerçekleşir. Pirüvat kinaz (PK) enzimi, glikolizin son basamağında görev alan ve ATP üretimi yoluyla enerji sağlayan kilit bir enzimdir. Glikoliz sonucu elde edilen ATP; Na/K ATPaz ve Ca^{2+}K ATPaz pompası gibi spesifik ATPaz taşıyıcıları aracılığıyla, en uygun hücre içi katyon seviyesinin korunması ve dolaylı olarak hücre hacim/yüzey oranının belirlenmesinde önemlidir. Glikoliz sonucunda açığa çıkan bir diğer ara ürün de 2-3 difosfogliserat (2-3 DPG)'dır. Eritrositlerde 2-3 DPG, hemoglobine (Hb) doğrudan bağlanarak Hb'nin oksijen afinitesini düşürüp, periferde dokulara oksijen salınımını kolaylaştırmaktadır. 2-3 DPG/ATP oranı, eritrositlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için kritik öneme sahiptir. PK eksikliği olan hastalarda 2-3 DPG/ATP oranın bozulması sonucunda hemoliz ve kronik anemi beklenen bir durumdur.

İnsanlarda PK'nın dört farklı izoformu bulunmaktadır. Eritrositlerde; PKR, beyin ve kalp hücrelerinde; PKM1, karaciğer ve böbrek hücrelerinde; PKL ve bağırsak hücrelerinde; PKM2. PK enziminin eritrositler için kilit öneme sahip olması nedeni ile PK aktivitesini artıran yeni ajanlar ile yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. İlk tanımlan molekül Mitapivat'dır. Bu molekül, PK enzim cebine bağlanarak enzimi aktive etmektedir. Mitapivat, normal tip ve birçok mutasyonlu PK formunu aktive edebilmekte ve eritrositlerde 2-3 DPG seviyesinde hafif artışa neden olabilmektedir. Başka bir PK aktivatörü olan Etavopivat da benzer endikasyonlarda çalışılmaktadır.

Pirüvat kinaz aktivatörleri ve pirüvat kinaz eksikliği

Pirüvat kinaz eksikliği; splenomegali, karaciğerde demir yüklenmesi ve safra taşları ile karakterize kronik, konjenital bir hemolitik anemidir. Klinik tablo oldukça değişkenken, hafif anemiden ağır ve transfüzyon bağımlı anemilere kadar geniş bir yelpazede seyrede bilmektedir. PK eksikliği olan eritrositlerde ATP azalırken, 2–3 DPG artar. Bu durum, Hb'nin oksijen afinitesini etkilemekte, hücrelerin oksidasyona duyarlı hale gelerek hemolizine neden olmaktadır. Tedavi yönetimi genellikle transfüzyon protokolleri ve demir şelasyonu üzerine kuruluyken, bazı olgularda splenektomi düşünüle bilmektedir. PK aktivatörleri, PK eksikliği tedavisinde önemli değişikliklere neden olmuştur. Faz 2 ve Faz 3 çalışmalar; Mitapivatın Hb'i yükselttiği, hemolizi azalttığı ve transfüzyon ihtiyacını düşürdüğünü göstermiş ve bu nedenle de 2022'de FDA, Mitapivatı PK eksikliği tedavisi için onaylamıştır.

Pirüvat kinaz aktivatörleri ve talasemi sendromları

Talasemiler, etkisiz eritropoez ve kronik hemolitik anemi ile karakterize konjenital hemolitik anemilerdir. Hasta eritrositlerinde, globin zincir sentezindeki dengesizliğe bağlı şiddetli oksidatif hasar gelişmekte ve bu durum da hücrelerin olgunlaşmasının duraksaması ve yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır.

Beta talasemide kronik oksidasyon ve methemoglobin üretimindeki artışın, eritrositlerdeki glikolizi artıra bileceği bildirilmektedir. Mitapivat ile yapılan preklinik çalışmalarda; bu molekülün β-talasemili farelerde, Hb düzeyini artırırken, etkisiz eritropoezi azalttığı bildirilmiştir. Transfüzyona bağlı olmayan talasemili hastalarda yapılan Faz 2 çalışma da Mitapivatın hem etkisiz eritropoez hem de hemoliz belirteçlerini azalttığı, molekülün iyi tolere edildiği ve yan etkilerin hafif-orta şiddette olduğu belirtilmiştir. Hem transfüzyona bağımlı olmayan hem de transfüzyona bağımlı olan talasemili hastalardaki Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Pirüvat kinaz aktivatörleri ve orak hücre hastalığı

Orak hücre hastalığı; Hb S'in polimerizasyonu, hücrelerin orak şeklini alması ve damar tıkayıcı krizlerle karakterize konjenital hemolitik anemidir. Orak hücreli eritrositlerde, PK eksikliğine benzer olarak 2,3-DPG düzeyinde artma ve ATP düzeyinde ise azalma gösterilmiştir. Ayrıca, yakın tarihli bir çalışma da, PK kararlılığının ve aktivitesinin, kontrol eritrositlerine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Orak hücre hastalığında 3 PK aktivatörü (Mitapivat, Etavopivat ve ikinci nesil molekül AG-946) ile klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu 3 moleküle ait preklinik ve klinik veriler, PK aktivatörlerinin 2,3-DPG düzeyini düşürme ve ATP düzeyini artırma kapasitesini; hem hayvan modelleri hem de orak hücreli hastalarda gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bu moleküllerin; Hb oksijen afinitesi, eritrosit oraklaşması, deformabilitesi ve hidrasyonu, inflamasyon, oksidatif stres, hiperkoagülabilite ve adezyon dahil olmak üzere, orak hücreli anemi patogenezinde rol oynayan birçok potansiyel yolu etkileyebildikleri gösterilmiştir. Buna ek olarak, Mitapivat ve Etavopivat ile yapılan erken faz klinik çalışmalarda bu ilaçların orak hücreli hastalarda güvenli ve tolere edilebilir olduğu saptanmıştır.

TPO Mimetiklerin İmmün Etkileri

Dr. Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

Trombopoietin (TPO) ve TPO mimetikler (Romiplostim, Eltrombopag, Avatrombopag, Lusutrombopag) öncelikle megakaryosit ve trombosit üretimini artırmak için geliştirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu ajanların immün sistem üzerine dolaylı ve doğrudan etkilerini ortaya koymuştur.

TPO mimetiklerin temel etki mekanizmasının trombosit üretiminin artmasına bağlı olduğu düşünülse de immünomodülatör etkilere sahip olduğu ve TPO-RA kullanan hastalarda düzenleyici T ve B hücresi etkilerinin arttığı tanımlanmıştır. Bu etkinin T düzenleyici (Treg) hücre gelişiminde rol oynayan ve megakaryosit ve trombositlerde bol miktarda bulunan önemli bir sitokin olan TGF-B aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür. Alternatif olarak, TPO mimetiklerin ayrıca megakaryosit tarafından antijen işlenmesini ve sunumunu da etkileyebilir. Bu potansiyel immünomodülatör etkilerin her iki TPO-RA ile bildirilen tedavisiz kalıcı yanıtlarla sonuçlanıp sonuçlanmadığı henüz anlaşılamamıştır

Lösemide NGS

Dr. Sinan AKBAYRAM
Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Gaziantep

Geleneksel sitogenetik ve PCR tabanlı yöntemler, lösemi tanısında önemli bilgiler sağlamakla birlikte, genetik heterojenitenin tamamını ortaya koymakta yetersiz kalabilmektedir. Yeni nesil dizileme (NGS), paralel olarak milyonlarca DNA fragmanını analiz edebilme kapasitesi sayesinde, hem tanısal doğruluğu artırmış hem de maliyet ve zaman açısından önemli avantajlar sağlamıştır [1].

NGS ile; nokta mutasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri, gen füzyonları ve kriptik translokasyonlar tek bir analizle saptanabilmektedir [2]. Özellikle çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde, ETV6::RUNX1 füzyonları (iyi prognoz), IKZF1 delesyonları (yüksek relaps riski, kötü prognoz) ve CRLF2 yeniden düzenlenmeleri (Ph-like ALL'de sık, JAK-STAT aktivasyonu) klinik açıdan kritik biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin tespiti, risk sınıflamasının daha hassas yapılmasına ve tedavi protokollerinin bireyselleştirilmesine olanak sağlamaktadır [3].

Akut myeloid lösemide ise FLT3-ITD, NPM1 ve IDH1/2 mutasyonlarının NGS ile tespit edilmesi, prognozun belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin uygulanmasında önemlidir. Benzer şekilde, kronik myeloid lösemi olgularında BCR::ABL1 tirozin kinaz bölgesindeki mutasyonların belirlenmesi, tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) direnç gelişiminin erken tanımlanmasını sağlamaktadır [4].

Minimal rezidüel hastalık takibinde de NGS, flow sitometri ve PCR'a kıyasla daha yüksek duyarlılık (10^{-6}–10^{-7}) sunarak erken relaps öngörüsü ve klonal değişimin izlenmesinde üstünlük göstermektedir [5]. Bu durum, tedavi yoğunluğunun dinamik olarak ayarlanabilmesine katkı sağlar.

NGS'nin klinik rutine entegrasyonu, lösemide tanısal doğruluğu artırmakla birlikte, biyoinformatik altyapı, standardizasyon eksiklikleri ve maliyet gibi engeller halen önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır [6].

Kaynaklar

1. Rizzo JM, Buck MJ. Key principles and clinical applications of "next-generation" DNA sequencing. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5:887.
2. Bennett ST, Barnes C, Cox A, et al. Toward the 1,000 dollars human genome. Pharmacogenomics. 2005;6:373.
3. Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. Nat Rev Genet. 2020;21:597.
4. Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. N Engl J Med. 2018;379:1353.
5. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genet Med. 2013;15:733.
6. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators, Smedley D, Smith KR, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care. N Engl J Med. 2021;385:1868.

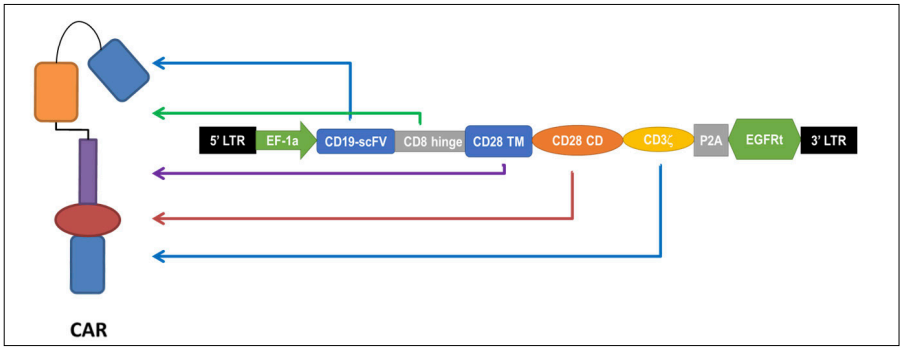
CAR-T Tedavisinde Türkiye Deneyimleri

Dr. Siret RATİP
Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul

FDA tarafından onaylanmış ticari CAR-T hücre tedavi ürünlerinin yanı sıra, akademik düzeyde CAR-T hücre üretimi ve uygulamasının yapılabilmesine yönelik yöntemler tüm dünyada araştırılmaktadır.

Türkiye'de CAR-T hücre tedavisinin uygulanabilmesine yönelik yürüttüğümüz çalışmalar ilk olarak 2020 yılında yayınlanmış olup, bu çalışmada in vitro ve in vivo etkinlik ile güvenlik analizlerinin sonuçları, ISIKOK-19 adlı akademik CAR-T hücre üretiminin sağlam, tekrarlanabilir ve maliyet açısından erişilebilir olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, Türkiye'de relaps/refrakter ALL ve NHL hastalarında ISIKOK-19 CAR-T hücre tedavisinin klinik düzeyde uygulanabilmesinin önünü açmıştır.[1]

ISIKOK-19 CAR-T CELL kaset tasarimi



CAR-T CELL Uygulama Protokolü											
	Lenfodeplesyon				***-2. Gün***	***-1. Gün***	***ISIKOK-19 İnfüzyonu***				***İzlem***
	-6. Gün	***-5. Gün***	***-4. Gün***	***-3. Gün***			***0. Gün***	***1. Gün***	***2. Gün***	***7. Gün***	***4-360. gün***
Siklofosfamid 750mg/m²											
Fludarabin 25 mg/m²											
ISIKOK-19© 2-4 milyon hücre /kg							%25		%25	%50	

2022 yılında Erdoğan ve arkadaşları tarafından yayınlanan Türkiye'nin akademik CAR-T hücre ürünü ISIKOK-19'a ilişkin ilk klinik çalışmada toplam 7 hastaya CAR-T hücresi infüzyonu uygulanmıştır; bunların üçü akut lenfoblastik lösemi (ALL), dördü ise non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılıdır. Tedavi edilen yedi hastanın dördünde (%57) CAR-T hücresi ile ilişkili toksisiteler—sitokin salınım sendromu (CRS), immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) ve pansitopeni—gözlenmiştir. Tespit edilen toksisite bulguları genel olarak hafif seyretmiş olup, yalnızca iki hastada Grade 2 düzeyinde advers etki nedeniy-

le tıbbi müdahale gerekmiştir. Toksisitenin ılımlı seyretmesinde en önemli etkenlerden biri, ürünün fraksiyone dozlarla infüze edilmesidir. Bu düşük toksisite profili sayesinde hastaların kök hücre nakli gibi ileri tedavilere yönlendirilmesi ve tedavilerinin konsolide edilebilmesi mümkün olmuştur.[2]

Bu veriler sonrasında genişletilen çalışma 28 hastaya ulaşmıştır. 3 hastada üretim başarılı olmamış ve 2 hasta CAR-T üretimi esnasında vefat etmiştir. 23 hastanın verileri analiz edilmiştir: 8 ALL hastası(3 pediatrik (2 CNS relaps) 5 erişkin (1 CNS relaps)), 15 NHL hastası (13 DLBCL,1 PMBCL, 1 FL).

Bu çalışma, Türkiye'de Akademik düzeyde geliştirilen ve GMP koşullarında üretilen CD19-hedefli CAR-T hücre ürünü ISIKOK-19'un, relaps/refrakter B hücreli ALL ve NHL hastalarında klinik etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren ilk Faz I/II çalışmadır. Elde edilen sonuçlar, bu iki hasta popülasyonunda umut verici yanıt oranlarıyla birlikte düşük toksisite profili sunarak ISIKOK-19'un klinik uygulanabilirliğini ortaya koymuştur.

NHL hasta grubunda, çalışmamızda ORR %86, CR oranı ise %60 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, mevcut literatürde yer alan büyük ölçekli CAR-T çalışmaları ile karşılaştırıldığında benzer düzeydedir. Örneğin, ZUMA-1 çalışmasında axicabtagene ciloleucel (axi-cel) ile ORR %82 ve CR %54 olarak, JULIET çalışmasında tisagenlecleucel

ALL Hastaları			
Hasta No	***Yaş***	***CAR-T öncesi tedavi sayısı***	***CAR-T öncesi ECOG***
1	31	1 Sıra tedavi + MUD transplant	1
2	22	3 Sıra tedavi + MUD transplant	1
3	20	3 Sıra tedavi + Haploidentik transplant	3
4	5	5 Sıra tedavi	1
5	44	3 Sıra tedavi + Akraba Allogenik transplant	1
6	12	6 Sıra tedavi + Haploidentik transplant	2
7	4	7 Sıra tedavi+ MUD transplant	1
8	47	2 Sıra tedavi + MUD transplant	2
Ortalama	23.12 ± 15.40 yrs	3.75 (1-7) 4 MUD, 2 Haploidentik, 1 Akraba Allogenik	1.5 (1-3)

NHL Hastaları			
Hasta No	***Yaş***	***CAR-T Öncesi Tedavi Sayısı***	***CAR-T Öncesi ECOG***
1	52	6 Sıra tedavi + Akraba Allogenik transplant	1
2	39	5 Sıra tedavi + Otolog transplant	1
3	56	2 Sıra tedavi + Otolog transplant	1
4	54	3 Sıra tedavi	3
5	53	6 Sıra tedavi + Otolog transplant	1
6	30	7 Sıra tedavi	1
7	44	3 Sıra tedavi + Otolog transplant	0
8	69	5 Sıra tedavi	3
9	40	5 Sıra tedavi	1
10	30	5 Sıra tedavi	0
11	55	3 Sıra tedavi + Otolog transplant	1
12	46	3 Sıra tedavi + Otolog transplant	1
13	56	8 Sıra tedavi	3
14	46	7 Sıra tedavi + Otolog transplant	2
15	34	5 Sıra tedavi	1
Ortalama	46,93 ±10.62	4.87	1.33

Ortalama infüze edilen CAR-T sayısı: 2.4±1 M/kg. **Viabilite:** % 94±1,6

Özet Veriler:

ALL (n:8): ORR: 75% (n:6), **CR:** 75% (n:6) (Flow cytometry MRD neg 75%),

NHL (n:15): ORR: 86% (n:13), **CR:** 60% (n:9), **PR:** 20% (n:3), **SD:** 6% (n:1),

Ortalama izlem: NHL 7.3 ay, ALL 13.6 ay

(tisa-cel) ile ORR %52 ve CR %40 olarak, TRANSCEND çalışmasında lisocabtagene maraleucel (liso-cel) ile ORR %73 ve CR %53 olarak, ve ZUMA-2 çalışmasında brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) ile ORR %93 ve CR %67 olarak bildirilmiştir. Özellikle JULIET ve TRANSCEND çalışmalarıyla karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki CR oranı benzer oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda, Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastalarda tam remisyon (CR) oranı %75 olarak saptanmıştır. Bu oran, tisagenlecleucel'in değerlendirildiği ELIANA çalışmasında bildirilen %81'lik CR oranı ile benzerlik göstermektedir.[3]Ancak sağkalım verileri açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi 164 gün, ortanca genel sağkalım (OS) süresi ise 389 gün ile sınırlı kalmıştır. ELIANA çalışmasında ise 3 yıllık OS oranı %63, olaysız sağkalım (EFS) oranı %44 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda kötü performans skoru (ECOG ≥1) bulunması, yüksek tümör yüküne sahip olmaları ve daha önce çok sayıda kemoterapi rejimine maruz kalmış olmalarının, yanıtın derinliği ve süresini etkileme olasılığı yüksektir. Endustriel CAR-T cell çalışmalarında olduğu gibi, daha iyi performansa sahip bir hasta grubunda ISISKOK-19'un kullanımı, daha yüksek PFS ve OS sağlayabilmesi beklenmektedir.

Toksisite açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda sitokin salınım sendromu (CRS) ve immün effektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) yalnızca Grade 1–2 düzeyinde gözlenmiş, Grade ≥3 şiddetinde herhangi bir CRS veya ICANs saptanmamıştır. Alt grup analizlerine göre; ALL tanılı hastalarda CRS oranı %77, nörotoksisite oranı ise %44 olup tamamı Grade 1–2 düzeyindedir. NHL grubunda ise CRS %26, nörotoksisite ise %6 oranında gözlenmiş ve bu toksik etkilerin tümü hafif–orta şiddettedir. Bu bulgular, literatürde bildirilen büyük ölçekli çalışmalara kıyasla daha düşük bir toksisite profiline işaret etmektedir. Örneğin, ZUMA-1 çalışmasında Grade ≥3 CRS oranı %13, ICANS oranı ise %28 olarak raporlanmıştır [4] TRANSCEND çalışmasında ise Grade ≥3 nörotoksisite oranı %10 olarak bildirilmiştir.[5]

ISIKOK-19, Avrupa'da geliştirilen Akademik CAR-T hücre ürünleri arasında, düşük maliyetli üretim altyapısı ve klinik uygulanabilirliği ile öne çıkmaktadır. Benzer şekilde, İspanya'da yürütülen CART19-BE-01 çalışmasında değerlendirilen ARI-0001 ürünü de, akademik merkezde geliştirilen ve uygulanan bir diğer önemli CD19 CAR-T hücre tedavisi örneğidir. Bu iki ürün, hem üretim modeli hem de hasta grubu açısından karşılaştırılabilir olmakla birlikte, bazı temel farklılıklar klinik sonuçlara da yansımıştır. CART19-BE-01 çalışmasında, ARI-0001 ürünü ile tedavi edilen ALL hastalarında 1 yıllık takipte %68 oranında CR elde edilmiştir. [6]

Ayrıca ARI-0001 (CART19-BE-01) ürünü ile yapılan çalışmalarda, başlangıçta uygulanan tek doz infüzyon protokolü sonrası Grade ≥3 CRS oranı %26, Grade ≥3 nörotoksisite oranı %8 olarak bildirilmiştir. Ancak bu sonuçların ardından protokolde yapılan değişiklikle fraksiyone (split) doz infüzyon stratejisine geçilmiş ve toksisite oranlarında anlamlı düşüş sağlanmıştır; Grade ≥3 CRS oranı %4, Grade ≥3 nörotoksisite oranı ise %2'ye gerilemiştir. [6] ISIKOK-19'un klinik protokolünde tedavi başlangıcından itibaren split doz stratejisinin benimsenmiş olması, muhtemelen bu toksisite profilinin düşüklüğünde belirleyici olmuştur. Benzer şekilde İngiltere merkezli akademik üretim modeliyle geliştirilen obe-cel (AUTO1) ürünü, FELIX çalışması kapsamında relaps/refrakter erişkin B-ALL hastalarında iki fraksiyonda uygulandığında Grade ≥3 CRS oranı %3, Grade ≥3 ICANS oranı %8 olarak bildirilmiştir.[7]

ISIKOK-19'a ait veriler ise, AUC değerlerinin 10^8–10^5 kopya gün/µg DNA aralığında seyrettiğini ve log AUC değerinin 30. günde yaklaşık 5.5'e kadar düştüğünü göstermektedir. Benzer şekilde, akademik CAR-T hücre ürünü ISIKOK-19 ile yapılan değerlendirmede, tam yanıt elde edilen hastaların, yanıt alınamayanlara kıyasla Cmax değerine %36 oranında daha erken ulaştığı, ayrıca AUC_{0-30} değerlerinin bu grupta %33 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, ISIKOK-19 tedavisinde erken ekspansiyonun pozitif etki gösterdiğine işaret etmektedir. Persistans süresi bakımından, CD3-EGFR ekspresyonuna dayalı izlemelerde ISIKOK-19'un kanda 12 aya kadar tespit edilebildiği görülmüştür. Bu süre CD28 kostimülasyon domeni kullanan diğer çalışmalar ile benzer düzeydedir.

Sonuç olarak, ISIKOK-19 akademik platformu ile elde edilen çalışma verileri, hem etkinlik hem de güvenlik açısından uluslararası standartlarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Toksisite profili düşük olan ISIKOK-19'un B hücreli ALL ve NHL hastalarında hem etkili bir tedavi hem de etkili bir bridging tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. B hücreli ALL ve NHL hastalarında ISIKOK-19 CAR-T tedavisinin Türkiye'deki Hematoloji merkezlerinde kullanıma sunulması çalışmaları başlamıştır.

Kaynaklar

1. Taştan, C., Kançağı, D. D., Turan, R. D., Yurtsever, B., Çakırsoy, D., Abanuz, S., Yılancı, M., Seyis, U., Özer, S., Mert, S., Kayhan, C. K., Tokat, F., Açıkel Elmas, M., Birdoğan, S., Arbak, S., Yalçın, K., Sezgin, A., Kızılkılıç, E., Hemşinlioğlu, C., İnce, Ü., Ratip, S., & Ovalı, E. (2020). Preclinical Assessment of Efficacy and Safety Analysis of CAR-T Cells (ISIKOK-19) Targeting CD19-Expressing B-Cells for the First Turkish Academic Clinical Trial with Relapsed/Refractory ALL and NHL Patients. Turk J Hematol, 37(4), 234-247. https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0070.
2. Erdoğan, E., Yalçın, K., Hemşinlioğlu, C., Sezgin, A., Seyis, U., Kançağı, D. D., Taştan, C., Yurtsever, B., Turan, R. D., Çakırsoy, D., Abanuz, S., Sır Karakuş, G., Elek, M., Bekoz, H. S., Gemici, A. İ., Sargın, D., Arat, M., Ferhanoğlu, B. … Ovalı, E. (2022). Preliminary Report of the Academic CAR-T (ISIKOK-19) Cell Clinical Trial in Turkey: Characterization of Product and Outcomes of Clinical Application. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology, 39(3), 206–210. https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0193.
3. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with b-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med (2018) 378:439–48.
4. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396:839–852.
5. Neelapu, S. S., et al. (2017). Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, 377(26), 2531–2544.
6. Casucci, M., et al. (2021). CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. Journal of Clinical Oncology, 39(15_suppl), 2511.
7. Claire Roddie et al. Safety and efficacy of obecabtagene autoleucel (obe-cel, AUTO1), a fast-off rate CD19 CAR, in relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL): Top line results of the pivotal FELIX study. JCO 41, 7000-7000(2023)

Pediatrik B Hücreli Lösemide T Hücre Tükenmişliği

Dr. Şebnem YILMAZ
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL), çocukluk çağında en sık görülen hematolojik malignite olup sağkalım oranlarında son dekatlarda kaydedilen ilerlemeler çoklu kemoterapi protokolleri ve gelişen destek tedaviler sayesinde mümkün olmuştur. Günümüzde beş yıllık sağkalım %85'in üzerine çıkmıştır. Ancak hastalık nüksü halen önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır.

T hücre tükenmişliği (T cell exhaustion), kronik antijen maruziyeti ve tümör mikroçevresinin baskılayıcı etkileri altında gelişen, fonksiyon kaybı ve inhibitör reseptör ekspresyonu ile karakterize bir durumdur.

T hücre tükenmişliği fenomeninin başlangıçta viral enfeksiyonlarda tanımlanmış olsa da, artık hematolojik maligniteler dahil birçok kanser türünde immunoterapinin başarısını sınırlayan temel mekanizmalardan biri olduğu bilinmektedir. Pediatrik B-ALL'de T hücre tükenmişliğinin biyolojik özelliklerini, klinik yansımalarını ve olası tedavi stratejilerini anlamak, gelecekte daha etkili immunoterapötik yaklaşımların önünü açabilecektir.

B-ALL Hücrelerinin İmmunojenitesi

Pediatrik B-ALL hücreleri, solid tümörlere göre daha düşük tümör mutasyon yüküne sahiptir (megabaz başına yaklaşık 0,15–0,66 tekli nükleotid değişimi). Bu nedenle immun sistem tarafından tanınma kapasiteleri sınırlıdır. Ayrıca kostimülatör moleküllerin (CD80, CD86) düşük düzeyde ekspresyonu, antijen sunan hücrelerle T hücre etkileşimini zayıflatır ve immun yanıtın baskılanmasına yol açar. Bununla birlikte, yapılan genomik analizler B-ALL'de potansiyel neoantijenlerin bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu neoantijenler, teorik olarak spesifik T hücre yanıtları başlatabilir. Fare modelleri de lösemik hücreler üzerine belirli ölçüde T hücre aracılı immun kontrol sağlanabildiğini desteklemektedir. Ancak prenatal dönemde başlayan lökomogenez süreci, immun toleransın gelişmesine ve T hücre yanıtının baskılanmasına neden olmaktadır.

Klinik Kanıtlar

Hastalık sürecinin çeşitli dönemlerinde yapılan klinik çalışmalarda, pediatrik B-ALL olgularının kemik iliği ve periferik kanındaki T hücrelerde belirgin immun tükenmişlik bulguları bildirilmiştir.

- PD-1, CTLA-4, TIGIT, LAG-3, TIM-3 gibi inhibitör moleküller tanı anından itibaren yüksek düzeyde eksprese edilmektedir.
- Özellikle CTLA-4 yüksekliği, erken nüks ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.
- İndüksiyon tedavisi sonrası bile PD-1 ve TIGIT ekspresyonunun artmaya devam ettiği, bunun da rezidüel lösemi hücrelerine karşı immun yanıtın zayıflamasına yol açtığı izlenmiştir.
- Nüks olan olgularda, PD-1 ve TIM-3'ün birlikte aşırı ekspresyonu, sitotoksisite kaybı ve proliferasyonun azalması ile koreledir.

İlginç bir diğer bulgu, sadece CD8+ T hücrelerin değil, CD4+ T hücrelerin de tükenmişliğe uğrayabilmesidir. Özellikle TIM-3+ CD4+ T hücrelerinin baskın olduğu durumların, hastalık nüksü için bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.

Preklinik Bulgular

Fare modelleri ve in vitro deneyler, B-ALL'de T hücre tükenmişliğinin gelişimini ayrıntılı olarak doğrulamaktadır.

- Hem CD4+, hem CD8+ T hücrelerde inhibitör reseptörlerin aşırı ekspresyonu, fonksiyon kaybına yol açar.
- CAR-T hücreleri, antijen maruziyeti sonrasında epigenetik yeniden programlama ile hızla tükenmişliğe gidebilir. Bu durum, uzun süreli kalıcılıklarını engeller.
- İL-12 gibi sitokinlerin eklenmesi, T hücre fonksiyonlarını yeniden canlandırabilir.
- PD-1/CTLA-4 blokajı, yalnızca lösemik hücrelere karşı değil, aynı zamanda epitop yayılması yoluyla farklı antijenlere karşı da genişletilmiş immun yanıtın oluşmasını sağlayabilir.
- Bu bulgular, immun kontrol noktası blokajı (immune checkpoint blockade) ajanlarının B-ALL tedavisinde doğrudan kullanılmasının ötesinde, CAR-T ve BiTE gibi hedefe yönelik immunoterapilerle birlikte daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

İmmun Kontrol Noktası Blokajı

İmmun kontrol noktası blokajı tedavileri (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1) özellikle mutasyon yükü yüksek olan bazı erişkin solid tümörlerde umut verici sonuçlar vermiştir. Pediatrik B-ALL'de düşük immunojenite nedeniyle tek başına etkisinin sınırlı olacağı düşünülse de, kombinasyon tedavisi yaklaşımları üzerine çalışmalar sürdürülmektedir. Örnek olarak, dasatinib + anti-PD-L1 kombinasyonu fare modellerinde lösemik yükü azaltmış, CD4+ T hücre fonksiyonlarını güçlendirmiş ve nüksleri önlemiştir. Benzer şekilde, nilotinib ile PD-L1 blokajı birlikte uygulandığında sağkalımda belirgin artış gözlenmiştir.

İmmun Kontrol Noktası Blokajı ile CAR-T ve BiTE Tedavilerinin Birlikte Kullanımı

BiTE (Blinatumomab)

Blinatumomab, CD19/CD3 ikili spesifik antikor yapısıyla nüks/dirençli B-ALL tedavisinde onay almıştır. Ancak tedavi sırasında T hücreleri PD-1/PD-L1 ve TIM-3 artışı ile tükenmişliğe uğramaktadır. Preklinik modellerde, blinatumomab + anti-PD-1 kombinasyonu, minimal kalıntı hastalığı ve sağkalımı uzatmıştır.

CAR-T Hücre Tedavisi

CD19-CAR-T hücreleri, pediatrik B-ALL'de %70'in üzerinde tam remisyon sağlar; ancak hastaların %30-50'sinde nüks görülür.

- Nükslerin en önemli nedenlerinden biri, CAR-T hücrelerinin tükenmişliğe girmesidir.
- Klinik çalışmalarda, CAR-T sonrası anti-PD-1 tedavisi, CAR-T hücrelerinin kalıcılığını artırmış ve yeniden B hücre aplazisi oluşturmuştur.
- Yeni yaklaşımlar arasında, CAR-T hücrelerinin genetik olarak PD-1 baskılayıcı antikor salgılayacak şekilde tasarlanması veya TIGIT/PD-1 ikili blokajı ile güçlendirilmesi bulunmaktadır.

Pediatrik B-ALL'de immun kontrol noktası blokajı; gelişmekte olan immun ve endokrin sistemin yarattığı toksisite riski, indüksiyon sonrası dönemde immun toleransın bozulma olasılığı ve sınırlı klinik veri nedeniyle önemli zorluklar içermektedir.

Pediatrik B-ALL'de immun kontrol noktası blokajının geleceği, kombine tedavi stratejilerinin geliştirilmesine odaklanmaktadır. İmmun kontrol noktası blokajının tek başına değil, CAR-T, BiTE ve tirozin kinaz inhibitörleriyle birlikte uygulanması daha yüksek etkinlik sağlayabilir. Tedaviye yanıtı öngörmede PD-1, TIM-3 ve TIGIT gibi moleküllerin ko-ekspresyonuna dayalı biyobelirteçlerin tanımlanması önem kazanmaktadır. Ayrıca LAG-3, TIGIT ve benzeri yeni inhibitör hedeflerine yönelik ilaçların pediatrik klinik çalışmalara dahil edilmesi beklenmektedir. Son olarak, hastaların immun fenotipine göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin, gelecekteki en kritik ilerlemelerden biri olacağı beklenmektedir.

Sonuç

T hücre tükenmişliği, pediatrik B-ALL'de hastalığın progresyonu ve nüksü için belirleyici bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. İmmun kontrol noktası inhibitörleri tek başına yeterli görünmese de, CAR-T ve BiTE gibi hedefe yönelik tedavilerle birlikte kullanıldığında önemli bir potansiyele sahiptir. Önümüzdeki yıllarda yapılacak çocuk odaklı klinik çalışmalar, bu stratejilerin standart tedaviye entegre edilip edilmeyeceğini belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol. 2011;12:492-9.
2. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nat Rev Immunol. 2015;15:486-99.
3. Chow A, Perica K, Klebanoff CA, Wolchok JD. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19:775-90.
4. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, Shi L, Pounds S, Pei D, et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2022;54:1376-89.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373:1541-52.
6. Blaeschke F, Willier S, Stenger D, Lepenies M, Horstmann MA, Escherich G, et al. Leukemia-induced dysfunctional TIM-3+CD4+ bone marrow T cells increase risk of relapse in pediatric B-precursor ALL patients. Leukemia. 2020;34:2607-20.
7. Tracy SI, Venkatesh H, Hekim C, Heltemes-Harris LM, Knutson TP, Bachanova V, et al. Combining nilotinib and PD-L1 blockade reverses CD4+ T-cell dysfunction and prevents relapse in acute B-cell leukemia. Blood. 2022;140:335-48.
8. Cassaday RD, Garcia K-LA, Fromm JR, Percival M-EM, Turtle CJ, Nghiem PT, et al. Phase 2 study of pembrolizumab for measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2020;4:3239-45.
9. Atre T, Reid GSD. T cell exhaustion in pediatric B-ALL: current knowledge and future perspectives. Front Immunol. 2025;16:1531145.

Gaucher Hastalığı

Dr. Şule Mine BAKANAY ÖZTÜRK
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Gaucher hastalığı (GH) toplumda 40-60 binde 1 görülen nadir bir hastalıktır. Dünyada lizozomal depo hastalıkları 5000 bireyde 1 sıklıkta görülmektedir, 50'den fazla lizozomal depo hastalığı tanımlanmıştır. GH bunlar arasında %14 ile en sık görülendir. Hastalık başlangıç yaşı değişkendir. Genellikle kadın ve erkek benzer oranda etkilenmektedir.

Gaucher hastalığı otozomal çekinik geçişlidir. Glukoserebrozidaz enzim eksikliği veya Saposin C eksikliğine bağlı olarak gelişebilir. Glukoserebrozidaz (GBA1) geninde 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar sonucunda glukoserebrozidaz enzim aktivitesinde azalma ve glukozilseramid ve glikozilsfingozin (Lyso-Gb1) birikimi gerçekleşmektedir. B-Glukoserebrozidaz enzimi, hücre membran yapısının önemli bir komponenti olan glucosylceramidi, glukoz ve ceramid olarak parçalayan enzimdir. Enzim aktivitesinde azalma olduğunda glukozilseramid özellikle RES makrofajlarında birikerek karakteristik Gaucher hücrelerini oluşturur.

Gaucher hüclerelerinin retiküloendotelyal sistemde progresif infiltrasyonu Gaucher Hastalığı'nın multisistemik tutulumundan sorumludur. Dalak ve karaciğer infiltrasyonuna bağlı hepatosplenomegali, kronik karaciğer hastalığı ve siroz, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı sitopeniler, osteoklast bozukluğuna bağlı osteoporoz, kırıklar, avasküler nekroz ve tipik kemik bulguları, makrofaj aktivasyonu bulguları klinikte en sık karşılaşılan durumlardır. Bunların yanısıra akciğer (İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon) ve sinir sistemi (Parkinson, Lewy cisimcikli demans, periferal nöropati) tutulumları da bulunabilir.

Gaucher Hastalığı'nın 3 tipi bulunmaktadır. Nöronopatik olan tip 2 (Akut tip) en ağır formudur ve hastalar 2 yaş öncesinde kaybedilmektedir. Nöronopatik tip 3 (Kronik tip) çocuklukta tanı alır erişkin yaşa gelebilmektedir. Non-nöronopatik tip 1 en sık görülen tiptir, her yaşta tanı alabilmekte ve erişkin yaşta tanı alanların büyük çoğunluğu bu tiptir. Tablo.1'de bu alt tiplerin özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Gaucher Hastalığı Tipleri

	Non nöronopatik	***Nöronopatik***	
	Tip 1 %95	Akut (Tip 2) <%1	Kronik (Tip 3) %5
İnsidans	1/40-60,000 1/400-1000	<1/100,000	<1/50,000- <1/100,000
Etnik Grup	Tüm etnik gruplar Ashkenazi Yahudileri	Tüm etnik gruplar	Tüm etnik gruplar
Başlangıç Yaşı	Her yaş	Bebeklik ilk 6 ay <2 yıl ex	Çocukluk Yaşam süresi daha uzun
Nörolojik Sx	Yok Parkinson P.Nöropati	Şiddetli	Hafif-şiddetli Progresif Okülomotor apraksi
Yaşam Beklentisi	Ortalamadan ~9 yıl daha az	1-2 yıl	Genç erişkin-orta yaşa kadar

Tip 1 Gaucher hastalarının üçte bir kadarı 20 yaşının üzerinde tanı almaktadır. Klinikte en sık görülen bulguların en başında splenomegali, trombositopeni, hepatomegali, anemi, kemik bulguları ve kanama geldiği için hastalar tanı almadan önce sıklıkla hematoloji bilim dalına yönlendirilmektedir. Çocukluk çağında büyüme gelişme geriliği, pübertede gecikme ve malnürisyon gelişebilir ve bu tedaviye başlama endikasyonlarıdır. Bu noktada hematologların hastalığın semptom ve bulgularını bilmeleri, akla getirmeleri hastalığın erken teşhis edilebilmesi açısından çok önemlidir. Çünkü GH'de tanının gecikmesi geridönüşsüz ve yıkıcı organ hasarı gelişmesine yol açar. Bu hasarlar, patolojik kemik kırıkları ve avasküler nekroz, karaciğer hastalığı, fibrozis ve siroz, pulmoner hipertansiyon, hayatı tehdit edici kanamalar, sepsis, gammopatiler, multiple miyelom, hayat kalitesinde ciddi bozukluklardır.

Gaucher Hastalığı'nın laboratuvar bulgularında hematolojik açıdan trombositopeni ve anemi ön planda olup lökopeni nadirdir. Kanamaya olan yatkınlık trombositopeninin yanısıra trombosit fonksiyon bozukluğu ve edinsel faktör eksikliklerine bağlı olabilir. Fibrinoliz artışı, edinsel FV, FX ve protrombin eksikliği ve edinsel vWH eşlik edebilir. GH'de makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona ikincil ferritin yüksekliği dikkat çekicidir ve hasta hemakromatozis ayırıcı tanısı için hematologlara yönlendirilmiş olabilir. Burada herediter hemakromatozdan farklı olarak transferrin satürasyonu (<%50) yüksek değildir. Ayrıca vitamin B12 ve total kolesterol düzeylerinin düşüklüğü dikkat çekici bulgulardandır.

Makrofaj aktivasyonuna bağlı kronik inflamatuvar uyarı ve B lenfositlerin uyarılması sonucunda poliklonal gammapati sık görülmekle beraber monoklonal gammapatiler de eşlik edebilmektedir. MGUS, multipl miyelom ve lenfoma sıklığı bu hastalarda artmıştır.

Sitopeniler ve splenomegali nedeniyle hastalara sıklıkla kemik iliği biyopsisi yapılır. Kemik iliği incelemesinde Gaucher hücresi gözlenebilir. Ancak tanı için bunun gösterilmesi şart değildir. Ayrıca, bazen kemik iliği biyopsilerinde hematolojik malignitelere eşlik eden "psödogaucher hücreleri" ve "sea blue histiositler" de bulunabilir.

Gaucher Hastalığı'nda en uygun tanı testi ß-Glukoserebrozidaz enzim aktivitesi düzeyinin belirlenmesidir. Bunun için kuru kan (Guthrie Kartı) kullanılabilir veya lökosit içi enzim ölçümü yapılabilir. Lökosit içi enzim analizi altın standarttır ve hastalarda enzim aktivitesi <%15'tir ve ikinci bir enzim ile birlikte (Asit sfingomiyelinaz gibi) değerlendirilmelidir. Kuru kan örneği tarama için kolaylık sağlamakla birlikte bu test sonucunun lökosit içi enzim veya moleküler yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir. Yeni tanı koyulan hastanın ailesi için genetik danışmanlık ve tarama yapılmalıdır.

Gaucher Hastalığı için önemli bazı biyobelirteçler bulunmaktadır. Ferritin, ACE, TRAP, CCL18, kitotriosidaz ve Lyso-Gb1 yüksekliği klinikte kullanabildiğimiz bazı parametrelerdir. Ancak bunlar içerisinde en özgün biyobelirteç Lyso-Gb1'dir. Bu madde, glukozil seramidin seramid deasilasyonu sonucunda biriken doğal bir substrattır ve hastalığın patogenezi ve aktivitesiyle ile doğrudan ilişkilidir.

Doğru ve erken tanı ve uygun tedaviye zamanında başlanması morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede azaltmaktadır. Tedaviye başlarken hastalığın bulguları, şiddeti ve ilerleme durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Fenotip heterojendir, bazı genotipler için genotip-fenotip ilişkisi bulunduğundan moleküler analiz yapılarak tedavi bireyselleştirilmelidir. Örneğin, N370S/N370S non nöronopatik hafif hastalıkla, L444P homozigot olanlar ciddi kronik nöronopatik hastalık ile D409S ise Akdeniz kuşağında ve nöronopatik hastalık ile ilişkilidir.

Özellikle organomegali, sitopeni ve erken dönem kemik bulgularıyla inflamasyona ve sitokinlere bağlı yorgunluk ve kemik ağrıları kontrol edilebilen semptom ve bulgulardır. Ancak osteonekroz, karaciğer fibrozisi ve sirozu, gaucheroma varlığında etkili değildir.

Hastalığın tedavisinde enzim replasman tedavisi (ERT) veya sübstrat azaltıcı tedavi (SAT) iki ana yaklaşımı oluşturmaktadır. Ayrıca, enzimin lizozim içi aktivitesini düzenleyen şaperon tedavileri de bulunmaktadır. Hematopoietik kök hücre naklinin kesin bir yeri yoktur. Gen tedavisi ise araştırma aşamasındadır. Splenektomi günümüzde nadiren başvurulan bir işlemdir. Düzelmeyen ve hayatı tehdit edici kanama ile trombositopeni, tekrarlayan dalak enfarktlarına bağlı şiddetli karın ağrılarında, inferior vena cava sendromunda ve ERT alamayan hastalarda düşünülebilir. Kemik bulgularında, portal ve pulmoner hipertansiyonda ve malignitede artış ve kötüleşme yaptığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Splenomegali etyolojisi bilinmeyen ve tanısal splenektomi yapılacak olan hastalarda splenektomi öncesi GH taraması yapılarak GH olmadığı gösterilmelidir.

Enzim replasman tedavisi için kullanılabilen ilaçlar İmigluseraz (Cerezyme, Genzyme/Sanofi), Velagluseraz (VPRIV, Shire) ve Taligluseraz alfa (Elelyso, Protalix, Pfeizer). Tedavi tip 1 ve viseral bulgusu olan tip 3'te endikedir. Sübstrat azaltıcı tedaviler Miglustat (Zavesca) ve Eliglustat (Cerdelga)'dır. Bunlar glukoserebrozid sentaz enzimini inhibe ederek glukoserebrozidin yapımını azaltırlar. Hafif-orta tip 1 GH'de ERT alamayanlarda tercih edilir. ERT veya SAT başlanan hastalarda belirli sürelerde ulaşılması gereken tedavi hedefleri bulunmaktadır. Bunlar anemi ve trombositopenideki düzelmeler, karaciğer ve dalak boyutundaki azalmalar ve iskelet patolojileri ile ilgilidir (Tablo 2.)

Hastalığın tanısı >%80 hematologlar tarafından koyulduğu halde tedavinin hematologlar tarafından verilemiyor olması motivasyon azaltıcı görünse de bu hastaların hem tanısında hem de tedavilerine başlandıktan sonra takiplerinde hematolojinin önemli rol oynadığı unutulmamalıdır. Anemi ve kanama diyatezinin nedenleri ve yönetimi, cerrahi öncesi değerlendirmeler, hematolojik malignite gelişimi ve özellikle monoklonal gammapatiler açısından takip hematolojinin sorumlulukları arasındadır. Erişkin gaucher hastalarında tanıda ve ardından takipte immünglobulin çalışması önerilmektedir. Eğer hasta <50 yaş ise 2 yılda bir, >50 yaş ise her yıl protein elektroforezi yapılmalı, MGUS saptanırsa MGUS takip rehberi uygulanmalıdır.

Yeterli endikasyonu olduğunda GD tedavisi oldukça etkilidir. Özellikle hafif klinik fenotip_gösteren hastaların tanısı gecikmekte ve geç komplikasyonlar artmaktadır. Bu nedenle hastalıkla ilgili farkındalığın artması, multidisipliner takip ve eşlik eden klinik durumların bilinmesi çok önemlidir.

Tablo 2. Gaucher Hastalığında Tedavi Hedefleri
Anemi (12-24 ay)
≤12 yaş çocuklar >11 gr/dL
>12 yaş kadın ve erkek >12 gr/dL
Semptomları azalt ve transfüzyon gereksinimini ortadan kaldırılması
Trombositopeni
Cerrahi veya spontan kanamayı öneleyecek şekilde düzeltilmesi
Hepatomegali
Karaciğer boyutunu normalin 1-1,5 katına indirerek sebat etmesi
Tedavinin ilk 2 yılında karaciğer boyutunun %20-30 azalması
Tedavinin 3-5. yılında karaciğer boyutunun %30-40 azalması
Splenomegali
Dalak boyutunu normalin 2 katından daha az olacak şekilde küçülmesi ve sebat etmesi
Tedavinin ilk yılında dalak boyutunun %30-50 azalması
Tedavinin 2-5. yılında dalak boyutunun %50-60 azalması
İskelet patolojileri (12-24 ay)
• Yeni iskelet patolojilerinin gelişmesinin engellenmesi • Kemik ağrılarının azaltılması veya ortadan kaldırılması • Kemik krizlerini engellenmesi veya sıklığının azaltılması • Osteonekroz veya subkondral eklem kolapsının engellenmesi • Kemik yoğunluğunun iyileştirilmesi
Çocuklarda • Normal veya ideal pik kemik yoğunluğuna ulaşılması • İkinci yılda kortikal ve trabeküler kemik mineral yoğunluğunu artırılması
Erişkinlerde • 3-5. yılda trabeküler kemik mineral yoğunluğunun arttırılması
Büyüme
• Çocuğun tedavinin 3. yılda normal popülasyona ve aile öyküsüne göre normal boyuna ulaşacağı şekilde büyümesi • Pubertenin normal başlaması
Akciğer tutulumu • Hepatopulmoner sendromu ve oksijen bağımlılığının düzeltilmesi • Pulmoner hipertansiyonun iyileştirilmesi
Hayat kalitesi • Fiziksel fonskiyonları, normal günlük aktiviteleri yapabilecek şekilde düzeltilmesi • Hastalık durumuna göre hayat kalitesi skorlarını ikinci ya da üçüncü yıl düzeltilmesi

Kaynaklar

1. Gaucher Hastalığı. Türk Hematoloji Derneği Nadir Hematolojik Hastalıklar tanı ve tedavi kılavuzu. Sürüm 1.2.Nisan 2023.
2. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, Marinakis T, Rosenbaum H, Villarubia J, Zhukovskaya E, Hollak C. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. Br J Haematol. 2007 Sep;138(6):676-86. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06701.x. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17655728; PMCID: PMC2040230.
3. Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. Br J Haematol. 2014 May;165(4):427-40. doi: 10.1111/bjh.12804. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24588457.
4. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, Di Rocco M, Fraga C, Giona F, Giraldo P, Hasanhodzic M, Hughes DA, Iversen PO, Kiewiet AI, Lukina E, Machaczka M, Marinakis T, Mengel E, Pastores GM, Plöckinger U, Rosenbaum H, Serratrice C, Symeonidis A, Szer J, Timmerman J, Tylki-Szymańska A, Weisz Hubshman M, Zafeiriou DI, Zimran A, Hollak CEM. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2018 Feb;68:203-208. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008. Epub 2016 Oct 24. PMID: 28274788.
5. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. Br J Haematol. 2018 Aug;182(4):467-480. doi: 10.1111/bjh.15402. Epub 2018 May 29. PMID: 29808905.
6. Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, Gomez-Barrera B, Pérez-Heredia J, Iniguez D, Giraldo P. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. Orphanet J Rare Dis. 2020 Sep 22;15(1):256. doi: 10.1186/s13023-020-01520-7. PMID: 32962737; PMCID: PMC7507684.
7. Giraldo P, Andrade-Campos M. Novel Management and Screening Approaches for Haematological Complications of Gaucher's Disease. J Blood Med. 2021 Dec 7;12:1045-1056. doi: 10.2147/JBM.S279756. PMID: 34908889; PMCID: PMC8665828.
8. Revel-Vilk S, Szer J, Zimran A. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. Expert Rev Hematol. 2021 Apr;14(4):347-354. doi: 10.1080/17474086.2021.1908120. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33759681.

Hemofilide Yeni Tedaviler ile Akut Kanama ve Majör Cerrahi Yönetimi

Dr. Tekin AKSU
Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Hemofili hastalarında invazif girişimler, kanama komplikasyonları açısından yüksek risklidir. Faktör replasmanı ile güvenli cerrahi mümkün hale gelmiş olsa da, yeni tedavilerin klinik kullanıma girmesiyle perioperatif yaklaşımlar değişmektedir. Burada klasik faktör tedavileri ile faktör dışı ilaçların (emicizumab, fitusiran, concizumab, marstacimab) cerrahi/kanama yönetimindeki yeri ele alınmaktadır.

Faktör Replasmanı ile Yönetim

FVIII ve FIX konsantreleri: Major cerrahi öncesi hedef faktör düzeyleri genellikle %80–100, minor cerrahi için %50 civarında tutulur. İdame olarak major cerrahilerde ilk 24–48 saatte yüksek düzeyler, sonrasında 7–14 gün boyunca %50'nin üzerinde seviyeler hedeflenir.

Yarı ömrü uzatılmış (EHL) faktörler: Daha uzun yarı ömürlü olmaları sayesinde cerrahi sonrası daha seyrek dozlama ile güvenli hemostaz sağlanabilir.[1] Cerrahi girişimler sırasında EHL faktör konsantrelerinin kullanımı, hemofili A ve B hastalarında hemostazın sağlanmasında güvenli ve etkilidir. Çalışmalarda EHL faktör ürünlerinin standart FVIII ve FIX'e kıyasla daha uzun yarı ömürleri sayesinde cerrahilerde daha az dozlama ile yeterli faktör düzeylerinin korunabildiği ve kanama komplikasyonlarının azaldığı gösterilmiştir.[1] Hemofili A'da EHL-FVIII ürünlerinin yarı ömür uzaması daha sınırlı olmakla birlikte, postoperatif dönemde daha öngörülebilir faktör seviyeleri ve daha yüksek dip düzeyleri sayesinde kanama kontrolünün iyileştiği ve faktör tüketiminin azaldığı rapor edilmiştir. Hem major hem de minor cerrahilerde kanama oranlarının düşük, transfüzyon ihtiyacının minimal ve güvenlik profilinin iyi olduğu bildirilmektedir.[1]

Faktör Dışı Tedaviler

FVIIIa Mimetikleri (Emicizumab ve yeni nesil ilaçlar)

Emicizumab: Subkutan uygulanır, uzun yarı ömürlüdür. Profilakside kanamaları belirgin biçimde azaltır. Cerrahi sırasında emicizumab tek başına yeterli olmayabilir. Major cerrahilerde ek FVIII konsantresi veya bypass ajanları (rFVIIa) gerekebilir. Minor cerrahiler çoğu kez ek tedaviye gerek kalmadan güvenle yapılabilir. HAVEN 1-4 faz 3 çalışmalarında emicizumab profilaksisi altındaki hemofili A hastalarında toplam 233 cerrahi işlem uygulanmış olup, bunların 215'i minor cerrahi, 18'i major cerrahi kategorisinde değerlendirilmiştir. Minor cerrahilerin yaklaşık üçte ikisi ek hemostatik destek uygulanmadan gerçekleştirilmiş ve bu olguların büyük çoğunluğunda postoperatif kanama gözlenmemiştir. Major cerrahilerin ise büyük kısmında ek faktör konsantresi kullanılmış, operasyonların %80'inden fazlası intraoperatif veya postoperatif kanama olmaksızın tamamlanmıştır. Bu veriler emicizumab profilaksisi altındaki hemofili A hastalarında hem minor hem de major cerrahilerin uygun perioperatif yaklaşımla güvenle yapılabileceğini desteklemektedir.[2] STASEY çalışması, FVIII inhibitörü olan ≥12 yaş hemofili A hastalarında emicizumab profilaksisini değerlendirmiştir. Çalışmada 46 hasta en az bir cerrahi geçirmiş; 37'sinde 56 minor, 13'ünde 22 major cerrahi yapılmıştır. Major cerrahilerin %81.8'inde, minor cerrahilerin %42.9'unda ek hemostatik ilaç kullanılmıştır. Postoperatif kanama, major cerrahilerin %59.1'inde ve minor cerrahilerin yaklaşık %20'sinde bildirilmiş olup, en sık tedavi ajanı rekombinant aktive

FVII (rFVIIa) olmuştur. Trombotik mikroanjiyopati veya emicizumab ile ilişkili trombotik komplikasyon izlenmemiştir. Yüksek kanama riski taşıyan inhibitörlü hemofili A hastalarında emicizumab profilaksisi altında major ve minor cerrahiler gerçekleştirilebilmiş, ancak postoperatif kanama sıklığı özellikle major girişimlerde belirgin olmuştur.[3] Emicizumab profilaksisi altındaki inhibitörsüz hemofili A hastalarında major cerrahiye ilişkin mevcut literatürün özetlendiği bir derlemede 72 major cerrahi girişimin büyük çoğunluğu perioperatif FVIII replasmanı ve/veya antifibrinolitiklerle desteklendiği, kanama komplikasyonlarının sınırlı düzeyde kaldığı, yalnızca bir trombotik olay görüldüğü ve mortalite gözlenmediği bildirilmiştir.[4]

Yeni nesil mimetikler (Mim8, NXT007): Henüz araştırma aşamasındadır. Daha uzun yarı ömür ve daha güçlü FVIIIa benzeri etki sağlama potansiyelleri vardır. Cerrahi deneyim kısıtlıdır.

Dengeleyici Ajanlar

Faktör dışı replasman tedavileri hemostazı iyileştirmeyi ve inhibitörlü veya inhibitörsüz hastalarda kanama epizodlarına ve uzun dönemli eklem hasarına karşı koruma sağlamayı hedeflemektedir. Doku faktörü yolu inhibitör karşıtı ajanları (TFPI) (concizumab ve marstacimab) ve fitusiran gibi serpin inhibitörleri içeren yeniden dengeleme ajanları, inhibitörlü hemofili B hastaları ve diğer hemofili alt tipleri için umut vadetmektedir. Subkutan olarak uygulanan faktör dışı replasman tedavileri stabil trombin seviyeleri oluşturur ve uzun yarılanma ömrüne sahip olup, ağır hemofilinin daha hafif bir fenotipe kaymasını sağlayabilir. Faktör dışı replasman tedavileri karmaşık etki mekanizmaları ve standart laboratuvar değerlendirme yönteminin bulunmaması nedeniyle ek zorluklar oluşturmaktadır.[5]

Fitusiran: Hemofili hastalarında hemostazı yeniden dengelemek için antitrombini (AT) inhibe ederek trombin üretimini artıran küçük enterferans RNA (siRNA) tedavisidir. İnhibitörlü veya inhibitörsüz, orta veya ağır hemofili A ya da B'li hastaların fitusiranın uzun dönem güvenlik ve etkinliğini değerlendiren çalışmada, hastalara aylık subkutan fitusiran (50 veya 80 mg) uygulanmış, daha sonra ise önerilen %15–35 AT aktivite düzeylerini hedefleyen AT-temelli doz rejimi uygulanmıştır. 27 hemofili A, 7 hemofili B hastası ortanca 4,1 yıl boyunca fitusiran ile tedavi edilmiştir. AT-temelli doz rejimi uygulanmaya başladıktan sonra trombotik olay görülmemiş, transaminaz yüksekliği ve safra yolları ile ilişkili olayların sıklığında azalma bildirilmiştir. Gözlenen ortanca yıllık kanama oranı (ABR), AT-temelli rejimde 0,87'dir. Ayrıca fitusiran profilaksisinin yaşam kalitesini iyileştirdiği ve cerrahi işlemler ile invaziv girişimler sırasında başarılı hemostatik kontrol sağladığı rapor edilmiştir. Fitusiran iyi tolere edilmiş ve AT-temelli doz rejiminde etkili kanama kontrolü sağlanmıştır.[6] Fitusiran ile tedavi edilen hastalarda minor cerrahilerde genellikle ek tedavi gerekmez. Major cerrahilerde ise ilave faktör konsantresi kullanılabilir.

Concizumab ve Marstacimab: Concizumab, TFPI'yı inhibe ederek FX aktivasyonunu FVII/TF kompleksi aracılığıyla artırabilen rekombinant monoklonal bir antikordur. İnhibitörlü veya inhibitörsüz Hemofili A ya da Hemofili B hastalarında günde bir kez subkutan profilaksi olarak araştırılmaktadır. Faz 2 çalışmaları sırasında trombotik olay meydana gelmezken, faz 3 çalışmalarında üç ölümcül olmayan olay gözlenmiş ve bu durum programın geçici olarak durdurulmasına yol açmış, yakın zamanda ise çalışmalara yeniden başlanmıştır. Bu olaylar, concizumab profilaksisine ek hemostatik ajanların eşzamanlı kullanımı sırasında meydana gelmiştir. Bugüne kadar explorer 4 ve 5 çalışmalarında sırasıyla 17 ve 33 minor cerrahi işlem gerçekleştirilmiştir. Explorer 4 ve 5'te cerrahi sırasında toplam altı (biri şiddetli) ve dokuz cerrahi ile ilişkili kanama gözlenmiştir.[7]

Sonuç

Yeni tedaviler hemofilide yaşam kalitesini artırmış, spontan kanamaları neredeyse ortadan kaldırmış olsa da, cerrahi girişimler planlama gerektirir. Emicizumab minor cerrahilerde çoğu kez tek başına yeterliyken, major cerrahilerde ek replasman gerektirir. Fitusiran ve TFPI inhibitörleri güçlü kanama kontrolü sağlasa da güvenlik endişeleri nedeniyle cerrahi öncesi dikkatli değerlendirme zorunludur. Hemofilide yeni tedaviler cerrahi ve kanama yönetimini değiştirmekte, ancak multidisipliner ekip yaklaşımı, bireyselleştirilmiş tedavi ve yakın laboratuvar izlemi vazgeçilmez olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Vaide I, Gottstein S, Kubicek-Hofmann C, Orlovic AM, Klamroth R. Outcome of Surgical Interventions in Patients with Haemophilia A and B Treated with Extended Half-Life (EHL) Factor Concentrates in a Single Centre. *Hamostaseologie*. Published online August 7, 2025. doi:10.1055/a-2599-9611
2. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv*. 2022;6(24):6140-6150. doi:10.1182/bloodadvances.2022007458
3. Castaman G, Peyvandi F, Kremer Hovinga JA, et al. Surgical Experience from the STASEY Study of Emicizumab Prophylaxis in People with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors. *TH Open*. 2024;8(1):e42-e54. doi:10.1055/s-0043-1777766
4. Castaman G, Croteau SE, Quon D, Lee L, Polito L, Jiménez-Yuste V. A literature review of major surgery experience with emicizumab in people with hemophilia A without factor VIII inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025;9(1):102693. doi:10.1016/j.rpth.2025.102693
5. Jiménez-Yuste V. Non-factor Therapies for Hemophilia: Achievements and Perspectives. *Semin Thromb Hemost*. 2025;51(1):23-27. doi:10.1055/s-0044-1796651
6. Pipe SW, Lissitchkov T, Georgiev P, et al. Long-term safety and efficacy of fitusiran prophylaxis, and perioperative management, in people with hemophilia A or B. *Blood Adv*. 2025;9(5):1147-1158. doi:10.1182/bloodadvances.2024013900
7. Mancuso ME, Apte S, Hermans C. Managing invasive procedures in haemophilia patients with limited resources, extended half-life concentrates or non-replacement therapies in 2022. *Haemophilia*. 2022;28 Suppl 4:93-102. doi:10.1111/hae.14551

Soğuk Aglutinin Hastalığı: Patogenez, Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Dr. Uğur ŞAHİN
Ankara Üniversitesi, Ankara

Epidemiyoloji

Otoimmün hemolitik anemiler (OİHA), eritrosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların neden olduğu, nadir görülen ancak hayatı tehdit edebilen hematolojik hastalıklar grubudur. Soğuk aglutinin hastalığı (SAH), OİHA'ların yaklaşık %15-30'unu oluşturmaktadır. Yaklaşık prevalansı 16/milyon, yıllık insidansı 1/milyon olarak bildirilmektedir [1]. Soğukta (≤37°C) eritrosit yüzey antijenlerine bağlanan ve kompleman sistemini aktive eden IgM tipi otoantikorların (soğuk aglutininler) oluşturduğu eritrosit aglutinasyonu ve kompleman aracılı hemolize bağlı kronik anemi, yorgunluk ve soğuk intoleransı gibi çeşitli semptomlar görülmektedir.

Tedavi seçenekleri sınırlı bir hastalık olarak kabul edilen SAH patogenezinin daha iyi anlaşılması hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Özellikle kompleman yolaklarını hedefleyen monoklonal antikorlar güncel yaklaşımları değiştirmektedir. Bununla birlikte, tanısal zorluklar, hastalığın heterojen doğası ve tedaviye dirençli olgular, karşılanmamış tıbbi ihtiyaç alanları olarak kalmaya devam etmektedir.

Bu sunumda, SAH'ın patogenezi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve güncel tedavi seçenekleri ile birlikte yakın gelecekte kullanıma girmesi beklenen deneysel tedaviler ve hastalık yönetimindeki zorluklar özetlenmektedir.

Patogenez

Soğuk aglutininler, çoğunlukla monoklonal IgM yapısında olup, eritrosit yüzeyindeki "I" veya "i" antijenlerine bağlanırlar. Bu antijenler, eritrosit membranındaki glikoprotein ve glikolipidler üzerinde bulunan polisakkarit epitoplarıdır. "I" antijeni yetişkin eritrositlerinde baskınken, "i" antijeni fetal eritrositlerde ve nadir genetik varyantlarda bulunur. Soğuk aglutininlerin büyük çoğunluğunun IGHV4-34 geni tarafından kodlanan VH4-34 proteinini taşıması antikorların yapısal benzerliğini açıklar [2]. Antikorların patojenitesi, yalnızca titresinden değil, aynı zamanda antikorun eritrosit antijenine bağlanabildiği sıcaklık aralığını belirten "*termal amplitüd*" özelliğinden de etkilenir. Klinik olarak anlamlı soğuk aglütininler, termal amplitüdlerinin 28-30°C aralığında olması sebebiyle vücudun akral bölgelerinde etki gösterirler [3]. SAH'ta hemoliz, iki temel mekanizma ile gerçekleşir:

- **Aglutinasyon:** Soğuk aglutininler, IgM'nin pentamerik yapısı sayesinde aynı anda birden fazla eritrosite bağlanarak aglutinasyon oluşturur. Bu aglutinatlar, özellikle soğuğa maruz kalan bölgelerde (parmaklar, burun, kulaklar) kapiller yatakları tıkayarak iskemi, siyanoz ve ağrıya neden olur. Bu süreç komplemandan bağımsızdır.
- **Kompleman aracılı hemoliz:** Soğuk aglutininlerin eritrosit yüzeyine bağlanması, klasik kompleman yolunun aktivasyonunu tetikler. C1qrs kompleksinin bağlanmasını takiben, C4 ve C2'nin proteolizi ile C3 konvertaz (C4b2b) oluşur. Bu enzim, C3'ü C3a ve C3b'ye parçalar. C3b ile opsonize olan eritrositler, karaciğerdeki Kupffer hücreleri başta olmak üzere retiküloendotelyal sistem makrofajları tarafından fagosite edilir (ekstravasküler hemoliz) [4]. C3b ayrıca alternatif yolu da aktive edebilir. Şiddetli hemoliz veya akut alevlenmeler sırasında, terminal kompleman bileşenleri (C5b-9) aktivasyonu ile intravasküler hemoliz de görülebilir. Eritrosit yüzeyindeki CD55 (DAF) ve CD59 (MAC-IP) gibi kompleman düzenleyici proteinler, normalde kompleman

aktivasyonunu kontrol altında tutar. Ancak, SAH'ta yoğun antikor bağlanması bu koruyucu mekanizmaları aşar.

SAH, altta yatan nedene göre sınıflandırılır:

- **Primer (idiyopatik) SAH:** Altta yatan bir hastalık olmaksızın, kemik iliğinde klonal bir B-hücre proliferasyonu izlenir. Dünya Sağlık Örgütü 2022 sınıflamasında, olgun B-hücreli neoplazmlar arasında, kemik iliği kaynaklı düşük dereceli lenfoproliferatif bozukluk olarak kabul edilmektedir [5]. Kemik iliği biyopsisinde, CD20+, CD5-, CD10- immünfenotipite, paratrabeküler olmayan nodüler B-hücre kümeleri izlenir. MYD88 L265P mutasyonun genellikle negatif olması lenfoplazmasitik lenfomadan ayrımını sağlar [6].
- **Sekonder soğuk aglutinin sendromu (SAS):** Altta yatan hastalıklar arasında *Mycoplasma pneumoniae* (anti-I), Epstein-Barr virüsü (enfeksiyöz mononükleoz, anti-i), sitomegalovirüs, HIV, COVID-19, suçiçeği, kızamık gibi enfeksiyonlar; Hodgkin dışı lenfoma (özellikle lenfoplazmasitik lenfoma/ Waldenström makroglobulinemisi) ve kronik lenfositik lösemi gibi lenfoproliferatif hastalıklar; sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar yer almaktadır. Sekonder formlarda, soğuk aglutininler genellikle poliklonaldir ve altta yatan hastalığın tedavisi ile genellikle kendiliğinden düzelir.

Klinik Bulgular ve Doğal Seyir

SAH'ın klinik bulguları hemolitik aneminin şiddeti ile soğuğa bağlı vasküler semptomların varlığına bağlıdır ve oldukça değişkendir.

- **Anemi:** Hemoglobin düzeyi genellikle 7-10 g/dL arasındadır, ancak akut alevlenmelerde çok daha düşük değerlere inebilir. Anemiye bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, baş dönmesi, çarpıntı ve egzersiz intoleransı görülür.
- **Sarılık:** Artmış bilirubin üretimine bağlı olarak sklera ve ciltte sararma izlenir.
- **Splenomegali:** Hafif derecede olabilir. Belirgin splenomegali varlığı atipik kabul edilir ve altta yatan bir lenfoproliferatif bozukluğu düşündürebilir.
- **Yorgunluk:** Aneminin derecesi ile orantısız olabilir. Kronik kompleman etkinliğine bağlı proinflamatuar sitokinlerle (örn., C5a) ilişkili olduğu düşünülmektedir [7].
- **Soğuğa bağlı vasküler/oklüzif semptomlar**: Periferik dolaşımda eritrositlerin aglütinasyonu sonucu oluşan mikroskopik tıkanıklıklara bağlıdır. *Akrosiyanoz* (el, ayak, burun ve kulaklarda soğukla tetiklenen morarma veya solukluk), *Raynaud benzeri fenomen* (soğuğa maruz kalan parmaklarda trikolor değişim – beyazlaşma, morarma, kızarıklık – ancak klasik Raynaud'dan farklı olarak reaktif hiperemi daha az belirgindir.), *livedo retikülaris* (deride ağsı, morumsu bir görünüm), nadiren soğuk ürtikeri, ağrı ve parestezi ler, şiddetli olgularda doku iskemisi, ülserasyon ve hatta gangren gelişebilir. Ateşli enfeksiyonlar, majör cerrahi, travma veya ağır soğuğa maruziyet, kompleman aktivasyonunu artırarak akut hemolitik krizleri tetikleyebilir. Bu durumda hemoglobin seviyeleri hızla düşer, hemoglobinüri görülebilir ve hastane yatışı gerekebilir [8].
- **Tromboz:** SAH'lı hastalarda hem artmış hemoliz hem de kronik enflamasyon nedeniyle venöz ve arteriyel tromboz riski artmıştır [9].
- **Transformasyon:** Primer SAH'lı hastalarda, agresif bir B-hücreli lenfoma (örn., diffüz büyük B-hücreli lenfoma) gelişme riski düşük (~%3-4) ancak anlamlıdır [10].

Primer SAH, genellikle kronik, yavaş seyirli bir hastalıktır. Ortanca sağkalım, yaşla uyumlu nüfusa göre hafifçe azalmıştır. En büyük seride, tanı anında ortanca yaşı 68 olan hasta grubunda ortanca sağkalım 16 yıl ve 5 yıllık sağkalım %83 olarak bildirilmiştir [10]. Prognoz, aneminin şiddeti, transfüzyon bağımlılığı ve trombotik komplikasyonlardan etkilenir. Sekonder formlarda prognoz, altta yatan hastalığa bağlıdır.

Tanı

SAH tanısı, hemolizin biyokimyasal kanıtları, otoimmün kökenin immunolojik kanıtları ve soğuk aglutininlerin varlığının gösterilmesine dayanır.

1. Hemolizin gösterilmesi

- *Anemi:* Ortalama eritrosit hacmi (MCV) yalancı yüksek çıkabilir (otomatik sayıcıların aglutine hücreleri tek bir büyük hücre gibi sayması nedeniyle). Lökosit ve trombosit sayıları genellikle normaldir.
- *Retikülositoz:* Genellikle kompanse hemoliz izlenir, ancak yetersiz kemik iliği yanıtı varsa normal veya düşük olabilir.
- *Çevre kanı yayması:* Eritrosit aglutinasyonları, polikromazi (retikülositler). Sferositler belirgin değildir veya yoktur.
- *Serum biyokimyası:* Laktat dehidrojenaz (LDH) yüksek, haptoglobin düşük/ ölçülemez, indirekt bilirubin yüksek.

2. Otoimmünitenin gösterilmesi

- *Direkt antiglobulin (Coombs) testi (DAT):* Temel tanı testidir. SAH'ta DAT genellikle sadece kompleman (C3d) için pozitif, IgG için negatiftir. Olguların %25'inde zayıf IgG pozitifliği de görülebilir ("karma" patern) [11].

3. Soğuk aglutininlerin saptanması

- *Soğuk aglutinin titresi:* Hastanın serumu seri olarak seyreltilir ve her seyreltide insan eritrositleriyle (0-4°C'de) aglutinasyon test edilir. Aglutinasyonun görüldüğü en yüksek seyreltme titreyi verir. +4°C'de titrenin ≥64 olması tanısal kabul edilir. Klinik olarak anlamlı titre genellikle 512'nin üzerindedir [11].
- *Termal amplitüd:* Antikorun aglutinasyon yapabildiği en yüksek sıcaklıktır. 30°C'nin üzerindeki termal amplitüdler daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Rutin uygulamada zor olmakla birlikte, refrakter olgularda veya cerrahi planlamasında önem taşıyabilir.

1. *Örnek alım uyarısı:* Soğuk aglutinin testi için kan örneği, soğukta presipite olmaması için 37°C'de tutularak alınmalı ve serum ayrılana kadar bu sıcaklıkta saklanmalıdır. Aksi takdirde yalancı negatif sonuç alınabilir.

4. Altta yatan nedenin araştırılması

- *Öykü ve fizik muayene:* Enfeksiyon semptomları, lenfadenopati, hepatosplenomegali.

- *Serum protein elektroforezi ve immünofiksasyon:* Monoklonal bir gamopati (genellikle IgM) araştırılır.
- *Görüntüleme:* Şüpheli lenfoproliferatif hastalık durumunda BT/PET-BT.
- *Kemik iliği incelemesi:* Primer SAH şüphesi, sitopeni veya diğer bulgular varlığında yapılır. Kemik iliği biyopsisi ve akım sitometrisi ile klonal B-hücre populasyonu araştırılır.

Ayırıcı Tanılar

- **Paroksismal soğuk hemoglobinüri si (PSH):** Nadirdir ve çocuklarda enfeksiyon sonrasında görülür. IgG tipi, bifazik Donath-Landsteiner antikoru vardır. Soğukta bağlanır, ısıtıldığında intravasküler hemoliz yapar. DAT C3d için pozitiftir.
- **Sıcak OİHA:** DAT IgG için pozitiftir. Soğukla ilişkili semptomlar yoktur. Steroidlere yanıt çok daha iyidir.
- **Kriyoglobulinemi:** Soğukta presipite olan immün komplekslere bağlı olarak gelişen vaskülit (purpura, artralji, nöropati, glomerülonefrit) bulguları vardır. Hemoliz ile ilişkisi yoktur.
- **İlaç ilişkili OİHA:** İlaç öyküsü önemlidir.
- **Karma tip OİHA:** Hem sıcak (IgG) hem de soğuk (IgM) antikorların birlikte bulunduğu, tedavisi daha zor olan bir formdur.

Tedavi

Tedavi yaklaşımı, hastalığın şiddetine (anemi derecesi, transfüzyon ihtiyacı, semptomların yaşam kalitesi üzerine etkisi) ve altta yatan nedene göre belirlenir.

1. Destekleyici ve Semptomatik Tedaviler

- *Soğuktan kaçınma:* Tüm hastalar için temel önlemdir. Sıcak giysiler, eldiven, şapka, sıcak içecekler, soğuk su ve yiyeceklerden kaçınma, ev ve iş yerinin yeterince ısıtılması önerilir.
- *Folik asit:* Kronik hemoliz nedeniyle artan eritropoez ihtiyacını karşılamak için günde 1-5 mg destek verilmesi önerilir.
- *Transfüzyon:* Hemodinamik olarak anlamlı anemi (Hb <7-8 g/dL) veya semptomatik anemi durumunda yapılmalıdır. Transfüze edilen kan, kan ısıtıcı cihazlardan geçirilmeli ve hastanın vücut sıcaklığı korunmalıdır. Soğuk aglutininler alloantikorlarla karışmadığından, çapraz karşılaştırma testi genellikle sorunsuz yapılabilir [11].
- *Eritropoietin (EPO):* Kemik iliği yanıtının yetersiz olduğu (retikülositopenik) olgularda, rekombinan EPO (haftada 40.000 IU s.c.) anemi tedavisine yardımcı olabilir [12].

2. Hastalık Seyrini Değiştiren Tedaviler

Semptomatik anemi, transfüzyon ihtiyacı, yaşam kalitesini bozan yorgunluk veya engelleyici soğuk intoleransı durumunda düşünülmelidir.

B-Hücre Hedefli Tedaviler

- *Rituksimab (anti-CD20):* Tek başına kullanıldığında standart doz (375 mg/m²/hafta, x4 hafta) ile %50-60 yanıt oranı ve ortanca yanıt süresi 11-12 aydır. Tam yanıt oranı (TY) düşüktür (<%10). Toksisitesi nispeten azdır ve tekrarlayan kürler uygulanabilir [13].
- *Rituksimab + Bendamustin:* Daha yüksek ve kalıcı yanıtlar sağlar. Rituksimab (1. gün) ve bendamustin (90 mg/m², 1. ve 2. günler) 28 günlük sikluslar halinde (genellikle 4 siklus) uygulanır. Genel yanıt oranı (ORR) %71-78, TY %40-53 ve ortanca yanıt süresi >88 aydır. Hematolojik toksisite ve enfeksiyon riski nedeniyle fit hastalarda tercih edilir [14].
- *Rituksimab + Fludarabin:* Etkin (%76 ORR, %21 TY), ancak belirgin miyelosüpresyon ve immün yetmezlik riski olması nedeniyle, özellikle yaşlı hastalarda, üçüncü basamak tedavi olarak düşünülebilir [15].
- *Proteazom inhibitörü (bortezomib):* Plazma hücrelerini ve olgun B-hücreleri hedefler. Refrakter olgularda tek ilaç olarak (1,3 mg/m²/gün, 1, 4, 8, 11. günlerde) veya kombinasyonlarda kullanılabilir. İyi bir güvenlik profili ve %30-35 yanıt oranı bildirilmektedir [16].
- *BTK inhibitörü (ibrutinib):* Oral uygulanır. Hem hemolizi hem de akrosiyanozu 4 hafta içinde düzeltebilir. Özellikle B-hücre hedefli tedavilere yanıtsız veya belirgin soğuk semptomları olan hastalarda umut vaat eder [17].
- *Anti-CD38 (daratumumab):* Plazma hücrelerini hedefler. Ağır ve tedaviye dirençli birkaç olguda başarıyla kullanılmıştır, ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır [18].

Kompleman Yolaklarını Hedefleyen Tedaviler

- *Anti-C1s monoklonal antikor (sutimlimab):* FDA ve EMA onaylıdır. Klasik yolun en üst kısmını inhibe eder. Hemolizi ve anemiyi 1-3 hafta içinde düzeltir, yorgunluğu azaltır. Hb'de ≥2 g/dL artış ve transfüzyondan bağımsızlık gibi yanıt oranları %80'in üzerindedir. Soğuk semptomları üzerine etkisi yoktur. İki haftada bir IV infüzyon şeklinde uygulanır. Hastalar meningokok, pnömokok ve H. influenza'ya karşı aşılanmalıdır [7].
- *Uzun etkili anti-C1s (riliprubart):* Sutimlimab benzeri etkiye sahiptir, ancak FcRn'ye yüksek afinitesi sayesinde biyolojik yarı ömrü uzundur. Tek dozun etkisi 15 haftaya kadar sürebilir, bu da daha seyrek dozlama imkânı sunar. Faz 3 çalışması başlatılmamıştır [19].
- *C3 inhibitörü (pegsetakoplan):* Tüm kompleman yolaklarını inhibe eder. Faz 2 çalışmalarda SAH'ta etkili bulunmuş, ancak faz 3 çalışması durdurulmuştur [20].
- *Anti-C5 (ekulizumab):* Terminal yolağı inhibe eder. Hemoliz çoğunlukla C3 ile opsonizasyona bağlı olduğundan SAH'ta etkisi sınırlıdır. Şiddetli intravasküler hemoliz varlığında veya diğer seçeneklerin olmadığı durumlarda düşünülebilir [21].

3. Akut Alevlenme Tedavisi

- *Plazma değişimi:* IgM'nin büyük kısmı intravasküler alanda olduğu için plazma değişimi ile hızla uzaklaştırılabilir. Ancak etkisi geçicidir (IgM'nin yarı ömrü ~5 gün). Acil durumlarda veya cerrahi öncesi kısa süreli kullanılır [22].
- *Kortikosteroidler:* Sıcak OİHA'nın aksine SAH'ta etkisizdirler. Yüksek dozlarda bile yanıt oranları düşüktür (%15-20) ve uzun süreli kullanım için uygun değildir.
- *Splenektomi:* Eritrosit yıkımı çoğunlukla karaciğerde olduğu için etkisizdir ve önerilmez.

- *Cerrahi ve SAH:* Cerrahi, özellikle kardiyopulmoner bypass gerektiren kalp cerrahisi, SAH'lı hastalar için yüksek risklidir. Hipotermi, akut hemolitik krizi tetikleyebilir. Preoperatif değerlendirmede soğuk aglutinin titresi ve termal amplitüd mutlaka belirlenmelidir. Multidisipliner yaklaşım (hematolog, anesteziyolog, kardiyovasküler cerrah, perfüzyonist) esastır. Vücut sıcaklığının normotermide tutulması, ısıtılmış IV sıvılar ve kan ürünleri, "sıcak kardiyopleji" uygulanması önemlidir. Proflaktik olarak sutimlimab veya acil durumlar için plazma değişimi düşünülebilir.

Gelecekteki Yaklaşımlar ve Deneysel Tedaviler

Daha etkili, daha az toksik ve daha kullanışlı (örn., oral) tedaviler araştırılmaktadır.

- *Yeni kompleman inhibitörleri:* Oral C1 inhibitörü (ANX1502), faktör B inhibitörü (iptakopan) gibi ajanlar erken faz çalışmalardadır.
- *Sitokin antagonistleri:* Povetakisept gibi çift BAFF/APRIL antagonistleri, B-hücre ve plazma hücre fonksiyonunu değiştirerek hem sıcak OİHA hem de SAH'ta denenmektedir.
- *Anti-VH4-34 antikorlar (HLST-01):* Patojenik B-hücre klonunu ve salınan soğuk aglutinini seçici olarak hedefleyen bir yaklaşımdır. Preklinik çalışmaları umut vericidir.
- *Tedavi kombinasyonları:* B-hücre deplesyonu (rituksimab) ve kompleman inhibisyonunu (sutimlimab) aynı anda kullanılarak hem kısa hem de uzun vadeli kontrol sağlamaya yönelik stratejiler değerlendirilmektedir.
- SAH, patofizyolojisi karmaşık ve klinik seyri heterojen olan, nadir bir tür OİHA'dır. Doğru tanı, titiz bir laboratuvar değerlendirmesine dayanır. Tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmelidir. Soğuktan kaçınma temel önlem olmakla birlikte, semptomatik hastalarda B-hücrelerini hedefleyen tedaviler (rituksimab ± bendamustin) veya kompleman inhibitörleri (sutimlimab) önemli seçenekler sunar. Sutimlimab gibi ilaçlar, hemoliz kontrolünde devrim yaratmış, ancak soğuk semptomları üzerindeki kısıtlı etkileri ve yüksek maliyetleri önemli sınırlamalar olarak kalmıştır. Devam eden klinik çalışmalar, daha etkili ve güvenli tedavilerin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir. SAH'lı hastaların yönetimi, deneyimli bir hematolog tarafından multidisipliner bir yaklaşımla yürütülmelidir.

Kaynaklar

1. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. Dis Markers 2015; 2015: 635670.
2. Pascual V, Victor K, Spellerberg M et al. VH restriction among human cold agglutinins. The VH4-21 gene segment is required to encode anti-I and anti-i specificities. J Immunol 1992; 149: 2337-2344.
3. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. Blood 1980; 56: 409-416.
4. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. Blood Rev 2017; 31: 213-223.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36: 1720-1748.
6. Randen U, Trøen G, Tierens A et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014; 99: 497-504.
7. 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: 980-991.
8. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood 2021; 137: 1295-1303.
9. Broome CM, Cunningham JM, Mullins M et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4: 628-635.
10. Berentsen S, Röth A, Randen U et al. Cold agglutinin disease: current challenges and future prospects. J Blood Med 2019; 10: 93-103.
11. Gabbard AP, Booth GS. Cold Agglutinin Disease. Clin Hematol Int 2020; 2: 95-100.
12. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. Haematologica 2021; 106: 622-625.
13. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103: 2925-2928.
14. Berentsen S, Randen U, Oksman M et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood 2017; 130: 537-541.
15. 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: 3180-3184.
16. 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: 547-550.
17. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. Blood 2021; 138: 2002-2005.
18. Zaninoni A, Giannotta JA, Gallì A et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. Front Immunol 2021; 12: 649441.
19. Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Derhaschnig U et al. Inhibition of complement C1s in patients with cold agglutinin disease: lessons learned from a named patient program. Blood Adv 2020; 4: 997-1005.
20. Roman E, Fattizzo B, Shum M et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan treatment for cold agglutinin disease and warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Blood 2025; 145: 397-408.
21. Röth A, Hüttmann A, Rother RP et al. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. Blood 2009; 113: 3885-3886.
22. Taft EG, Propp RP, Sullivan SA. Plasma exchange for cold agglutinin hemolytic anemia. Transfusion 1977; 17: 173-176.

Arterial İskemik İnme ve Uzun Dönem Sonuçlarına Etki Eden Faktörler

Dr. Zeliha GÜZELKÜÇÜK
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

İnme, çocuklarda erişkinlerden daha nadir görülen kalıcı sekellerle sonuçlanabilen nörolojik bir acildir. Altta yatan serebrovasküler hastalıklara bağlı, beyin, retina veya omuriliği etkileyen akut başlangıçlı nörolojik işaret veya semptom olarak tariflenir.

Akut inme patofizyolojik olarak iskemik ve hemorajik inme olarak sınıflandırılmaktadır. İskemik inmeler arterial ve venöz patolojiden (sinüs ven trombozu veya kortikal ven trombozu) kaynaklanabilir. Bir diğer sınıflama ise yaşa bağlı olarak yapılmaktadır ve bu sınıflamada da perinatal inme ve çocukluk çağı inmesi olarak iki alt grup karşımıza çıkmaktadır.

Perinatal inme; 20. gebelik haftasından doğum sonrası 28. güne kadar görülmektedir. Letarji, huzursuzluk, beslenme intoleransı ve nöbet gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Anne, bebek ve doğum ile ilgili birçok neden suçlanmaktadır. Çocukluk çağı inmeleri ise 28. günden 18 yaşına kadar olan inmeleri kapsar. Yaşa bağlı olarak farklı klinik sunumlar ortaya çıkabilir.

Bu metinde arterial iskemik inmenin (Aİİ) klinik bulguları, epidemiyolojisi, risk faktörleri, tanıda kullanılan yöntemler, tedavi yöntemleri ve uzun dönem sonuçları ile bilgilere yer verilecektir.

Arterial iskemik inme, arteriyel damarların dağıtım bölgesinde iskemi ile karakterize olup çocuklarda erişkin hastalardan daha farklı nedenlere bağlı ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda Aİİ, kalıtsal kalp hastalıkları, orak hücreli anemi, enfeksiyonlar ve vaskülopatilere bağlı gelişebilir. Ancak vakaların önemli bir kısmında altta yatan bir neden bulunamayabilir. Wraige ve arkadaşları tarafından önerilen pediatrik inme sınıflandırmasına göre Aİİ sekiz alt tipe ayrılmıştır ve bunlar sırası ile orak hücre hastalığı, kardiyoembolik inme, Moya-Moya Sendromu, servikal arter diseksiyonu, steno-oklüzif serebral arteriyopati, diğer belirlenmiş etiyoloji, birden fazla muhtemel/olası etiyoloji ve belirlenmemiş etiyolojiye bağlı Aİİ'dir. Kalıtsal protrombotik risk faktörleri ve suçiçeği gibi enfeksiyonlar, çocuklarda görülen iskemik inme ilişkilendirilmiştir. Özellikle idiyopatik fokal serebral arteriyopati Aİİ için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Serebral arteriopati, arteriyel diseksiyon, fibromüsküler displazi ve Moya-Moya Hastalığı (MMD) gibi vaskülopatiler, Aİİ'li çocukların %18-80'inde tanımlandığı bildirilmektedir. İnmenin en yaygın hematolojik risk faktörü ise orak hücre hastalığıdır. Yine kalıtsal metabolik hastalıklar, madde bağımlılığı, kalıtsal trombofilik faktörlerinde değişen oranlarda Aİİ patogenezine katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Çocukluk çağında genel inme sıklığı yılda 1,3-13/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu oran yenidoğanlarda 25-40/100.000 doğum'a yükselir. Arterial iskemik inmede klinik bulgular yaşa ve tutulan bölgeye göre farklılık göstermektedir. İnme benzeri semptomlar gösteren hastalar, ideal olarak sürekli manyetik rezonans görüntüleme olanağı olan inme merkezine transfer edilmelidir. Olası Aİİ'li bir çocuğun ilk nörolojik muayenesi 2 ila 17 yaş arasındaki çocuklar için doğrulanan Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği ile değerlendirilmelidir. Yaşamsal veriler hızla değerlendirilmeli ve stabilizasyon için gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Hasta stabil olduğunda radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme özellikle difüzyon ağırlıklı ve perfüzyon ağırlıklı görüntülemenin birlikte yapılması inme teşhisi için idealdir. Ancak uzun sürmesi ve bazı hastalar için anestezi gereksinimi olma-

sı kullanımını kısıtlayabilir. Ancak inmeye yönelik belirli protokoller uygulanarak çekim süresinin kısaltılması ile bu zorluğun üstesinden gelmek mümkündür. Ayrıca eşlik eden servikal damar diseksiyonları ve vasküler lezyonların belirlenebilmesi için servikal bölgeye ait görüntülemelerinde değerlendirmeye dahil edilmesi uygun olacaktır. Beyin damarlarının yapısını ayrıntılı değerlendirmek veya küçük distal arter patolojisinden şüphelenildiğinde daha ileri tetkikler planlanmalıdır. Tedavi erişkin hastaların verilerine dayanmaktadır. Çocukluk çağında vakaların az olması randomize çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır. Arteriyel iskemik inmeli çocukların %50' sinden fazlasında motor bozukluklar, zihinsel gerilik ve epilepsi gibi nörolojik sekeller görülür. Erken tanı ve tedavi sonuçların iyileştirilmesinde hayati önem taşır.

Sonuç olarak; Aİİ, klinik bulguların hızla tanınarak tanısal testler ile doğrulama sonrası uygun tedavinin de hızla planlanması gereken acil bir tablodur. Uygun ve zamanında yapılan tedavi ile uzun dönem sonuçların iyileştirilmesi mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, et al. Childhood stroke. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):12.
2. .Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(7):2064-89.Erratum in: Stroke. 2019;50(8):e239.
3. Klučka J, Klabusayová E, Musilová T, et al. Pediatric Patient with Ischemic Stroke: Initial Approach and Early Management. Children (Basel). 2021;8(8):649.
4. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(3):e51-e96.
5. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kirton A, Wildgruber M. Current treatment for childhood arterial ischaemic stroke. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5(11):825-836.
6. Nowak-Göttl U, Günther G, Kurnik K, Sträter R, Kirkham F. Arterial ischemic stroke in neonates, infants, and children: an overview of underlying conditions, imaging methods, and treatment modalities. Semin Thromb Hemost. 2003;29(4):405-414.
7. Wraige E, Pohl KR, Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children. Dev Med Child Neurol. 2005;47(4):252-256.
8. Kirkham F, Sébire G, Steinlin M, Sträter R. Arterial ischaemic stroke in children. Review of the literature and strategies for future stroke studies. Thromb Haemost. 2004;92(4):697-706.
9. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sébire G, Friedman NR, Heyer GL, Lerner NB, DeVeber G, Fullerton HJ; International Pediatric Stroke Study Group. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. Circulation. 2009 Mar 17;119(10):1417-23.
10. Fullerton HJ, Stence N, Hills NK, Jiang B, Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Friedman NR, Ichord R, Mackay MT, Rafay MF, Chabrier S, Steinlin M, Elkind MSV, deVeber GA, Wintermark M; VIPS Investigators. Focal Cerebral Arteriopathy of Childhood: Novel Severity Score and Natural History. Stroke. 2018;49(11):2590-2596.
11. Andrade A, Yau I, Moharir M. Current concepts in pediatric stroke. Indian J Pediatr. 2015;82(2):179-188.
12. Lanni G, Catalucci A, Conti L, Di Sibio A, Paonessa A, Gallucci M. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach. Stroke Res Treat. 2011;2011:172168..

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

28 Ekim-2 Kasım 2025, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Başkanın Seçtikleri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 **Referans Numarası: 44**

NÜKS ETMİŞ VEYA DİRENÇLİ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMANIN TEDAVİSİNDE KARŞILANMAMIŞ İHTİYAÇLAR: BİSPESİFİK VE CAR-T ERİŞİMİ OLMAYAN ÇOK MERKEZLİ 1369 HASTA KOHORTUNDA İKİNCİ SIRA TEDAVİLERİNİN İNCELENMESİ

Umut Yılmaz[1], Mehmet Sinan Dal[2], Turgay Ulaş[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Fatma Keklik Karadağ[4], Meral Uluköylü Mengüç[5], Esra Terzi Demirsoy[6], Simge Erdem[7], Ebru Pekgüç[8], Taner Tan[9], Uğur Hatipoğlu[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Merve Apaydın Kayer[2], Ahmet Bahadır Ak[9], Serdar Örnek[8], Ali Durdu[2], Abdulkadir Şahin[2], Emre Osmanbaşoğlu[9], Nazik Okumuş[2], Tuğba Zorlu[2], Mert Seyhan[2], Mustafa Murat Özbalak[7], Tuğrul Elverdi[1], Asu Fergün Yılmaz[11], Derya Demir[11], Deniz Gören[10], Sinem Civriz Bozdağ[9], Tayfur Toptaş[11], Işık Atagündüz[11], Mustafa Nuri Yenerel[7], Meltem Akay[9], Öner Doğan[13], Muhlis Cem Ar[1], Özgür Mehtap[6], Güray Saydam[4], Fevzi Altuntaş[2, 14], Burhan Ferhanoğlu[9]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[3]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü
[5]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]İstanbul Üniversitesi - İstanbul Tıp Fakültesi
[8]Vkv Amerikan Hastanesi
[9]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü
[10]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi
[11]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı
[13]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı
[14]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Giriş: Nüks/dirençli büyük B-hücreli lenfoma (R/R-BBHL) olgularında klinik sonuçların olumsuz olduğu bilinmektedir. Son yıllarda geliştirilen ve T-hücreleri üzerinden etkinlik gösteren bispesifik antikor ve CAR-T tedavileri R/R BBHL'de güçlü etkinlik göstermektedir. Bu yeni tedavilerin araştırıldığı üç ayrı faz-3 çalışmada eski standart tedavilere göre belirgin sağkalım avantajı ispatlanmıştır. Ancak, finansal ve altyapısal engeller, bu tedavilerin ulaşılabilirliğini ciddi düzeyde kısıtlamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin birçoğunda, bu hayat kurtarıcı tedaviler kullanılamamaktadır. Ülkemizde 2025 yılı itibariyle, CAR-T ve bispesifik tedaviler geri ödeme kapsamında değildir. Bu kısıtlılığın getirdiği sonuçları günümüz şartlarında belgelemek ve yeni tedavilere en çok ihtiyaç duyan hasta alt gruplarını tanımlamak amaçlı bu çalışmayı tasarladık.

Yöntem: Türk Lenfoma Çalışma Grubu gerçek-yaşam BBHL kohortunun ikinci sıra tedavileri ve bu tedavilerin sonuçları bu çalışmada incelenmiştir. Veriler, çalışmaya dahil olan kurumların dosya arşivlerinden geriye dönük toplanmış ve analiz öncesi hasta bilgileri anonimize edilmiştir. Tanımlayıcı veriler; sıklık, ortanca ve aralık şeklinde ifade edilmiştir. Sağkalım eğrileri Kaplan Meier metoduyla oluşturulmuştur. Sağkalım analizinde Cox regresyon yöntemi kullanılmış ve %95 güven aralığında Hazard Ratio (HR) hesaplanarak kıyaslama yapılmıştır. Çok değişkenli analizlerde Cox modellemesi yapılmış ve kullanılan değişkenler verinin ön analizi sonrasında belirlenmiştir. Veri düzenlemesi ve analizinde SPSS 20. sürümü kullanılmıştır.

Bulgular: 2012-2024 yılları arasında ülkemizde farklı coğrafyalardan dokuz merkezin katılımıyla oluşturulan 1369 hastalık bu kohortta, 1278 hastanın ilk sıra tedaviyi tamamladığı ve bunların 436'sında (%34,1) bir progresyon olayı izlendiği gözlenmiştir. Bu 436 hastanın 37'sinin lenfoma dışı nedenlerle öldüğü, 9'unun da ikinci sırada klinik çalışmalara dahil edildiği gözlenmiş ve 390 hastanın gerçek-yaşam ikinci sıra tedavileri analiz edilmiştir (Şekil-1, 2).

İlk progresyonun tanımlanmasını takiben ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) 6,9 ay, ortanca toplam sağkalım 14,1 ay olarak saptanmıştır. Hastaların önemli çoğunluğunda (n:266, %68,2) erken progresyon (tanıdan itibaren 12 ay) olduğu gözlenmiştir (Şekil-3). Hastaların 259'u (%66,2), ikinci sırada küratif amaçlı tedavi alsa da ancak 95 hastada (%24,3) yanıt elde edilerek otolog nakle ilerlenebilmiştir. Standart yaklaşım yalnızca bu 95 hastada başarılı olmuştur (2-yıl PFS: %67,8). Diğer 295 hastada (kohortun %75,7'si) ortanca sağkalım 6.1 ay ve 2-yıl PFS %10,3 olarak saptanmıştır (Şekil-4). Küratif tedavi seçenekleri içinde en sık kullanılan rejimler "R-ICE"(n:82), "R-DHAP/Ox"(n:49), "R-GDP"(n:49), "R-Bendamustin" (n:27), "MATRIX" (n:11), "R-EPOCH"(n:6), "HyperCVAD" (n:2) olarak gözlenmiştir. Platin-bazlı rejimler, yüksek doz metotreksat içerikli kombinasyon rejimleri ve agresif lenfomalarda kullanılan yoğun sitotoksik kurtarma rejimleri arasında yanıt düzeyi, nakil oranları ve sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil-5,6).

Küratif tedavi uygulanmayan 131 hastada düşük yoğunluklu sitotoksik kombinasyon rejimleri, ibrutinib ve lenalidomid gibi hedefe yönelik moleküller tedavi tercihinde öne çıkmıştır. Bu grupta ortanca sağkalım 2 ay olarak gözlenmiştir ve 1 yıl toplam sağkalım %13,4 bulunmuştur. İbrutinib veya lenalidomid kullanılan 12 hastanın 10'unda 9 ay içerisinde progresyon saptanmıştır.

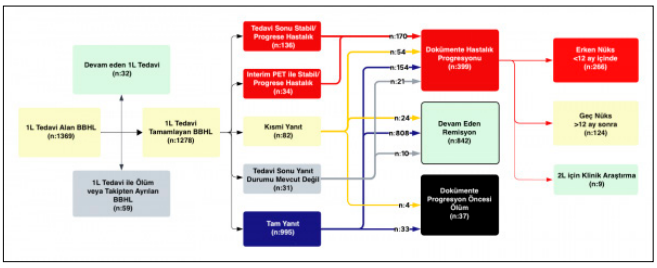
Hastaların %30,2'sine (n:118) otolog kök hücre nakli uygulanmıştır. Nakil sonuçlarında en temel belirleyici nakil öncesi yanıt düzeyi olarak dikkat çekmiştir. Tam veya kısmi yanıta ulaşmadan nakil olan hastaların (n:23) %81,7'sinde bir yıl içinde progresyon izlenmiştir. İkinci sıra tedavi başarısızlığı belgelenen 272 hastanın yalnızca dokuzu üçüncü sıra tedavide erken erişim veya klinik çalışma kapsamında bispesifik antikor tedavisine ulaşabilmiştir. İkinci sıra tedavisi başarısız olan 272 hastanın 23'üne sonraki sıra tedavilerde allojeneik kök hücre nakli uygulanmıştır.

Sonuç: Türkiye'de R/R BBHL tedavisinde yoğun sitotoksik tedavi ve otolog nakil stratejisinin beş hastanın yalnızca birinde başarılı olduğu bu çalışmanın verileriyle belgelenmiştir. Değerlendirilen kohortta gözlenen klinik sonuçlar, bispesifik ve CAR-T tedavisi öncesinde yapılan gerçek yaşam çalışma verileri ve son 10 yılda gerçekleştirilmiş Faz-3 klinik çalışmaların kontrol grupları için bildirilen sonuçlara yakın benzerlik göstermektedir. Tanı sonrası ilk bir yılda progresyon gösteren veya transplant adayı olmayan olgular yeni tedavilere en öncelikli olarak ihtiyaç duyulan alt gruplar olarak dikkat çekmiştir. İkinci sıra sitotoksik tedavilere yanıt vermeyen veya otolog nakil sonrası nüks eden olgularda da standart yaklaşımların yetersizliği ortaya konmuştur. Bispesifik ve CAR-T tedavilerinin ulaşılabilir hale getirilmesi öncelikli bir klinik ihtiyaçtır.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, Büyük B-hücreli lenfoma, DBBHL, Relaps refrakter, Otolog kemik iliği nakli

Kaynaklar

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842–58.
2. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood. 2022 May 5;139(18):2737–46.
3. Wallace DS, Loh KP, Casulo C. How I treat older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2025 Jan 16;145(3):277–89.
4. Yılmaz U, Terzi Demirsoy E, Keklik Karadağ F, Hatipoğlu U, Uluköylü Mengüç M, Pekgüç E, et al. Simplified Molecular International Prognostic Index as an eligibility criterion for clinical trials: Analysis of the Turkish Lymphoma Study Group's large B-cell lymphoma cohort. Br J Haematol. 2025 Jun 16;
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184–90.
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017 Oct 19;130(16):1800–8.

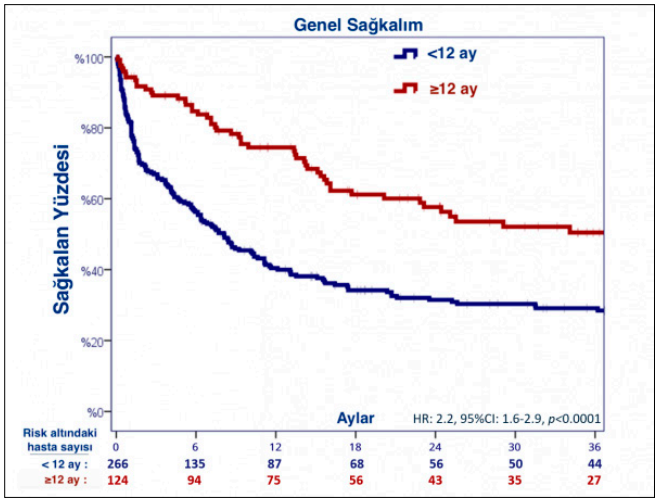


Şekil 1

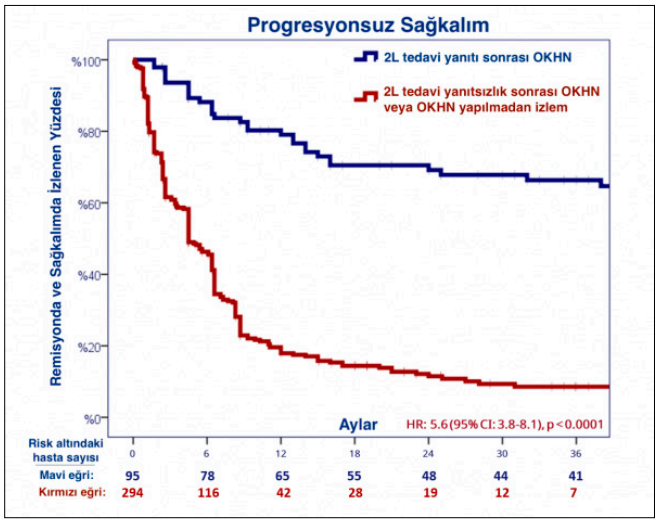
Tablo 1. Genel Kohort Karakteristikleri ve İkinci Basamak Tedaviye Göre Tanımlanan Üç Grup Arasında Seçilmiş Temel Özellikleri, Tedavi Verileri, Klinik Yanıtlar, OKHN Oranları, PFS ve OS Karşılaştırması

Özellik	R/R BBHL kohort (n:390)	Platinum-bazlı(n:202)	Non-platinum bazlı (n:57)	Palyatif (n:131)
Yaş (Progresyon anında)				
Median / Açıklık	61 (18-93)	57 (19-86)	57 (18-92)	70 (25-92)
Cinsiyet				
Kadın	43.6%	41.6%	39.6%	48.9%
Erkek	56.4%	58.4%	61.4%	51.1%
Histolojik Alttip				
DBBHL-NOS	71.3%	76.1%	61.4%	68.3%
Transforme BBHL	8.6%	8.1%	8.9%	8.8%
Yüksek Grade BBHL	8.4%	7.2%	8.8%	10.4%
THHZBHL	2.4%	3.6%	1.8%	0.8%
PMBHL	2.6%	2%	8.8%	0.8%
Hücre kökeni				
GMB	37.7%	33.7%	38.6%	33.5%
Non-GMB	38.1%	40.1%	31.5%	36.1%
Progresyon zamanı				
<12 ay	68.5%	63.9%	63.2%	77.9%
≥12 ay	31.5%	36.1%	36.8%	22.1%
Yanıt oranları				
CR	27.4%	39.1%	35.1%	6.1%
PR	11.8%	16.8%	12.3%	3.8%
OKHN	30.3%	50.5%	24.6%	1.5%
Median PFS (ay)	6.9	8.3	8.3	-
Median OS (ay)	14.1	38.1	24.6	2

Şekil 2



Şekil 3



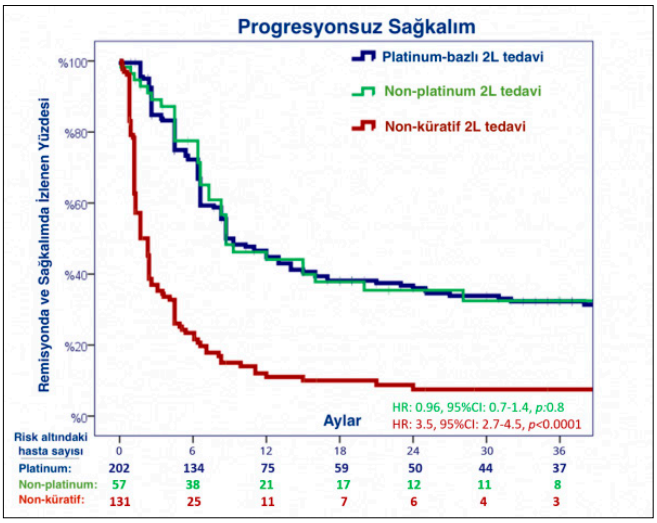
Şekil 4

Tablo 2. İkinci Basamak Tedavi Rejimi ve İlk Progresyon Zamanına Göre Yanıt Oranları, Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN), Progresyonsuz Sağkalım (PFS) ve Ölüm Riskine Yönelik Çok Değişkenli Analiz

Özellik	CR Oranı	PR Oranı	OKHN	2-yıllık PFS	Ölüm HR *
Platinum-bazlı 2L therapy					
R-ICE (n:82)	45.1%	14.6%	53.7%	35.3%	1 (referans)
R-DHAP/DHAOx (n:49)	38.8%	18.4%	55.1%	32.5%	1.1 (0.7-1.9)
R-GDP (n:49)	30.6%	24.5%	49%	37.7%	1.01 (0.6-1.7)
Diğer* (n:22)	36.4%	4.5%	31.8%	31.3%	1.5 (0.8-3.1)
Non-platinum bazlı 2L therapy					
R-Bendamustin (n:27)	37.0%	7.4%	7.4%	25.8%	1.6 (0.9-2.9)
Yüksek doz MTX-bazlı (n:18)	38.9%	16.7%	38.9%	34.2%	0.8 (0.3-2.2)
Diğer intensif tedaviler (n: 12)	41.7%	16.7%	58.3%	36.7%	1.02 (0.4-2.4)
Non-küratif amaçlı tedavi (n:74)	9.6%	6.8%	2.7%	13.4%	**1.8 (1.01-3.4)**
İlk progesyon zamanı					
<12 ay	18.4%	10.9%	25.1%	20.7%	**1.8 (1.3 – 2.7)**
≥12 ay	47.2%	13.8%	45.1%	36.8%	1 (referans)

*R-ESHAP ve R-GEMOX

Şekil 5



Şekil 6

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-02 **Referans Numarası: 43**

ONKOLOTİK MYXOMAVİRÜSÜN MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE MONOTERAPİ VE KOMBİNASYON REJİMLERİYLE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Alpay Yeşilaltay[1], Dilek Muz[2], Berna Erdal[3], Türker Bilgen[7], Bahadır Batar[4], Burhan Turgut[6], Birol Topçu[5], Bahar Yılmaz[8], Burcu Avcı[6]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd /immunoloji Bd
[2]Namık Kemal Ünversitesi Veteriner Fak.viroloji Bd
[3]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Abd
[4]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Abd
[5]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Abd
[6]Namık Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Abd/ Hematoloji Bd
[7]Namıkkemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Ve Dietetik
[8]Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Blimleri Fakültesi Tümör İmmunolojisi

Giriş: Multipl miyelom (MM), hematolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülür. Onkolitik viroterapi tümör tedavisinde yeni bir yaklaşımdır. Myxoma virüsü (MYXV), Poxviridae ailesine bağlı Leporipoxvirus olup sadece tavşangillere özgü bir tropizme sahip olup insanlarda herhangi bir patolojiye neden olmaz [1-2]. MYXV en önemli özelliği CD34+ hematopoetik kök hücrelere bağlanamaz ve bu hücreleri enfekte edemez [3-4]. kemik iliğinde sağlam hücrelere zararsızken, Myelom plazma hücrelerine karşı selektif onkolitik özelliğe sahiptir. Çalışmada, MYXV'nin tek başına ve lenalidomid ile ve bortezomib ile birlikte kullanıldığında, MM hücre serilerinde ,yeni tanı ve relaps/refrakter MM hastalarından elde edilen hücrelerdeki antimyelom etkinliği ile MYXV'nin onkolizis oluşturmak için kullandığı apoptoz yollarını ve miyelom hücrelerine giriş mekanizmasını belirlenmesini amaçladık. (Çalışmamız TÜBİTAK tarafından 1001 Proje programı kapsamında (Proje No:119S435) ile desteklenmiştir)

Materyal Metod: Deneylerde MYXV (GFP eksprese eden), BHK-21, Vero, U266 ve MOPC-315 hücreleri ve %10 FBS içeren DMEM, GMEM ve

RPMI1640 medyumları kullanıldı. Tüm hücreler %5 CO_2, 37 °C'de inkübe edildi. Araştırmada TNKU Hastanesine başvuran, MM tanılı 30 hasta (16 yeni tanı/14 refrakter) örneklendi (onay numarası: 2018/116/08/07). Kemik iliği örnekleri Ficoll-histopaque santrifüj ile izole edildi ve MACS yöntemi ile CD138+ malign plazma hücrelerinin seleksiyonu yapıldı. Hücre saflığı, anti-CD138, anti-CD38 ve anti-CD45 antikorları kullanılarak akım sitometrisinde kontrol edildi ve zenginleştirilmiş RPMI-1640 ortamında inkübe edildi. Primer MM hücrelerinin ölümsüzleştirilmesinde, hTERT yöntemi literatüre göre uygulandı [5]. MYXV ve MYXV + ilaç kombinasyonlarının hücreler üzerindeki etkilerini araştırmak için her hasta için sekiz farklı hücre grubu oluşturuldu. Virüs 5 ve 10 Moi oranında 13 nM bortezomib, 10 µM lenalidomid kombine kullanıldı.

Grup 1: Hücre kontrolü

Grup 2: Bortezomib

Grup 3: Lenalidomid

Grup 4: Bortezomib + Lenalidomid

Grup 5: MYXV

Grup 6: MYXV + Bortezomib

Grup 7: MYXV + Lenalidomid

Grup 8: MYXV + Bortezomib + Lenalidomid

Denemeler primer insan hücreleri, kontrol olarak hücreler üzerinde uygulandı. Hücre canlılığı/toksisitesini belirlemek için WST-1 yöntemi, apoptoz analizi için akım sitometri ve ELISA testi kullanıldı. Bu amaçla, APC-Annexin V/PI apoptoz tespit kiti (BioLegend) protokolüne uygun kullanıldı. Hücrelerin caspase-9 ekspresyonunun ölçümü için, ticari human CASP9 ELISA kiti (Elabscience) kendi protokolü uygulandı. MYXV'nin MM hücrelerine girişte kullanabileceği yüzey moleküllerin belirlenmesi amacıyla; BCMA, CD20, CD28, CD33, CD38, CD56, CD86, CD117, CD138, CD200 ve CD307 monoklonal antikorlar ile MM hücreleri muamele edildikten sonra, 10 Moi virüs ile enfekte edildi. Antikor miktarları düşük-orta-yüksek olarak 10 katlı sulandırma konsantrasyonlarında kullanıldı. 24-48 saat sonra hücrelerdeki GFP sinyali akım sitometrisi ile ölçüldü.İstatistiksel analizler için SPSS istatistik paket programı (sürüm 24), Mann–Whitney U, Bonferroni düzeltmeli Mann–Whitney U, Fisher's Exact ve Kruskal–Wallis testleri kullanıldı ($p < 0.05$).

Bulgular: MYXV'nin Saflaştırılması ve MOI sonuçları:
Hücre hatları floresan mikroskobu altında değerlendirilmiş ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda, hücrelerin büyük çoğunluğunda floresan ışıma izlenmiştir. MYXV'nin, 10 MOI düzeyine seyreltilerek kullanılmıştır. U266 ve MOPC insan multiple miyelom (MM) hücre hatlarında, 10 MOI MYXV'nin MM hücrelerini enfekte etme oranı, yeni tanı hastalarda %40,25 (SD: 19,39), refrakter hastalarda ise %32,51 (SD: 8,98) olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında enfeksiyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.357$).(Şekil:1a)

WST-1 Sonuçları
WST-1 testlerinin sonuçlarına göre, primer hücre hatlarında 10 MOI MYXV ile 48 saatlik inkübasyon uygulanmıştır. Bortezomib, Lenalidomid ve Bortezomib + Lenalidomid uygulama gruplarındaki hücre toksisitesi oranlarının, kontrole kıyasla daha yüksek olduğu ve hücre canlılığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

MYXV Apoptoz Sonuçları
Hücre hatlarındaki apoptoz, Annexin V/PI kiti kullanılarak akış sitometrisi ile değerlendirilmiştir Öncelikle, optimizasyon amacıyla MYXV ile enfekte edilmiş U266 ve MOPC-315 hücre hatlarında uygulanmıştır. MYXV bulunan gruplarda apoptoz oranındaki artış da, MYXV bulunmayan gruplara göre daha yüksek tespit edilmiştir.Erken apoptoz oranları, MYXV ile tedavi edilen gruplarda, MYXV bulunmayan gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Geç apoptoz ve nekroz oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).. Yeni tanı alan MM hastalarında, MYXV varlığında hücre canlılık oranları kontrole göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$) . MYXV varlığında yeni tanı MM hastalarında apoptoz oranları kontrole göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Yeni tanı MM hastalarında geç apoptoz ve nekroz oranlarında gruplar arasında fark bulunmamıştır.Refrakter MM hastalarında, MYXV içeren gruplarda hücre canlılığı oranları MYXV içermeyen gruplara göre daha düşüktür ($p < 0,001$) . (Şekil 1b-2a-2b-3).

Caspase-9 İfadesinin Analizi
Yeni tanı almış ve refrakter MM hastalarında, MM hastalarında MYXV + Bortezomib grubundaki caspase-9 seviyelerinin, refrakter MM hastalarına göre sınırda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p = 0.081$)

MYXV Giriş Yolları
Hastadan elde edilen örnekler CD138+ seçimi ile kültüre alındı. Hücre çoğalımı sırasında moleküler ekspresyonu kontrol etmek için akım sitometrisi (flow analizi) kullanıldı. primer MM hücreleri kullanılarak 11 farklı hücre yüzeyi molekülü için monoklonal antikor bloke etme işlemi uygulandı.Yeni tanı almış MM hastalarında monoklonal antikor blokajı sonrası MYXV'nin MM hücrelerine girişi genellikle kontrol grubuna kıyasla azalmış olarak belirlendi. Refrakter MM hastalarında ise monoklonal antikor blokajı sonrası MYXV'nin MM hücrelerine girişi genellikle kontrol grubuna kıyasla artış gösterdi. CD86 blokajında, refrakter MM hastalarından birinde ve yeni tanı almış iki MM hastasında MYXV'nin MM hücrelerine girişi kontrol grubuna göre azaldı.Yeni tanı almış ilk hastada, CD28, CD38, CD117, CD138 ve CD307 blokajı sonrasında MYXV'nin MM hücrelerine girişi kontrol grubuna göre azaldı. Refrakter MM hastalarından ilkinde ise CD200, BCMA, CD117, CD138 ve CD307 blokajı sonrası MYXV'nin MM hücrelerine girişi kontrol grubuna göre arttı. Refrakter MM hastalarından ikincisinde ise CD20, CD200, BCMA, CD28, CD38, CD117 ve CD138 blokajı sonrası MYXV'nin MM hücrelerine girişi kontrol grubuna göre arttı.(Şekil.6)

Tartışma: Çalışmamızda, MM tedavisinde MYXv nin ve lenalidomid ,bortezomib ile kombinasyonlarının MM da etkinliğini inceledik. Bulgularımız, MYXV ile tedavi edilen gruplarda hücre canlılığında azalma, erken apoptoz oranında artış ve kaspaz-9 ekspresyonunda yükselme olduğunu ortaya koyduk.Ayrıca MYXV tedavi grubunda erken apoptoz oranları, tedavi almayan gruplardan daha yüksekti. MYXV'nin hücre canlılığı ve apoptoz üzerine bu etkisi, hem yeni tanı almış hem de tedaviye dirençli MM hastalarında benzerdi.Benzer çalışmalar apoptozu artırdığı rapor edilmiştir [6]. Ancak bu çalışmalarda insan kökenli değil fare kökenli MM hücre hatları kullanılmıştır.

Çalışmamızda, 10 MOI MYXV ile 48 saat inkübasyon sonrası U266 hücrelerinin %26.6'sının, MOPC hücrelerinin ise %5.43'ünün enfekte olduğu gözlemledik.Bu etkiler virüsün sitopatik etkileri olarak kabul edilebilir. MYXV uygulamalarında, hücre toksisitesi değerlerinin kontrol ve diğer ilaç kombinasyon gruplarından daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca, MYXV ile tedavi edilen gruplarda hücre canlılığı, MYXV ile tedavi edilmeyen gruplara göre daha düşüktü. Benzer bir çalışmada, MM lu farelere intravenöz MYXV uygulanmasının, 24 saat içinde malign hücrelerin %70-90'ını ortadan kaldırdığı ve MYXV'nin aynı zamanda CD8+ T hücre yanıtlarını indüklediği belgelenmiştir [7].

MYXV'nin MM hücrelerine giriş yeteneğinde de önemli derecede değişkenlik gözlemledik. Bu Miyelom hücrelerinde CD28 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir [8]. CD28'in, antijen sunan hücrelerin CD80/CD86 moleküllerine bağlanması 3-kinaz/Akt yolakları aracılığıyla anti-apoptotik bir sinyal sağlar [9]. Miyelom hücrelerinin çoğu hem CD86 hem de CD28 eksprese eder. Çalışmamızda, CD28 bloke edildiğinde dört hastadan ikisinde MYXV'nin miyelom hücrelerine girişi azalmış, birinde ise artmıştır. CD86 bloke edildiğinde ise dört hastadan üçünde MYXV'nin miyelom hücrelerine girişi azalmıştır. Çalışma sonuçlarımız, CD86'nın MYXV ile miyelom hücrelerinin tedavisinde alternatif bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.Bu bulgular ilk kez bizim çalışmmaızda ortya koyulmuş olup daha önce gösterilmemiştir.

CD200 ekspresyonunun MM'de arttığı gösterilmiştir [10] olup son yıllarda yeni bir tedavi parametresi olarak ele alınmaktadır [11]. Çalışmamızda, CD200 bloke edildiğinde, tedaviye dirençli MM hastalarının miyelom hücrelerinde MYXV'nin enfeksiyon oranının arttığı gözlenmiştir. Gelecekte, MYXV'nin anti-CD200 antikoru ile birlikte kullanımı MM için alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Bu yolakta ilk kez bzim çalışmamızda saptanmıştır.

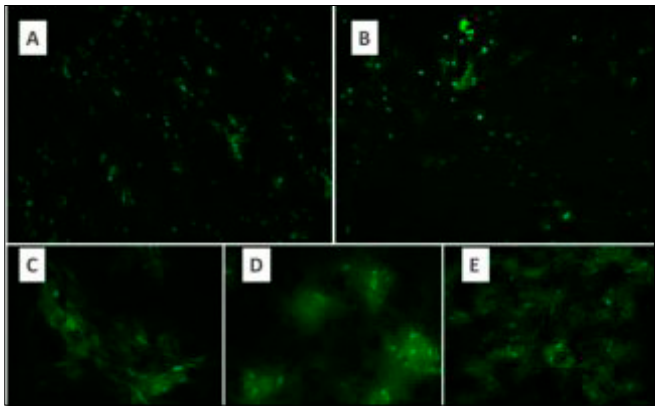
Sonuç olarak, çalışmamızda hem MM hücre hatlarında yeni tanı almış ve refrakter MM hastalarından elde edilen primer miyelom hücrelerinde MYXV'nin hücre ölümünü artırdığını belirledik. Hücre ölümü özellikle erken apoptoz döneminde ve kaspaz-9 ekspresyon düzeyindeki artışla gerçekleşmiştir. Ayrıca, MYXV'nin MM hücrelerine girişinde farklı hücre yüzey moleküllerinin rol oynayabileceğini tespit ettik. MYXV gelecekte gerek tek ve gerekse kombinasyon tedavilerinde alternatif bir seçenek olabilir. Bu amaçla yine TÜBİTAK kapsamında çalışmamızın devamı olan deney hayvanları aşaması için hazırlıklarımız devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom , Onkolitik Tedavi, Myxomavirüs, Apopitozis,Lenolidomid,Borteozomib,CD işaretleyiciler

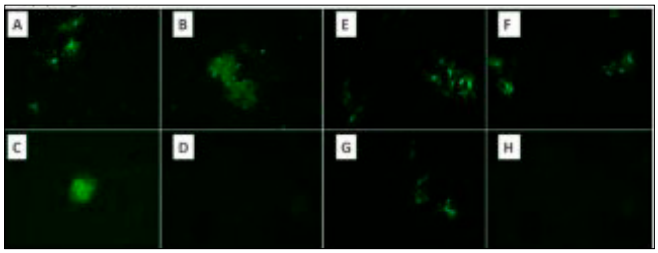
Kaynaklar

1. Bartee, E.; Chan, W.M.; Moreb, J.S.; Cogle, C.R.; McFadden, G. Selective purging of human multiple myeloma cells from autologous stem cell transplantation grafts using oncolytic myxoma virus. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012, 18, 1540–1551.

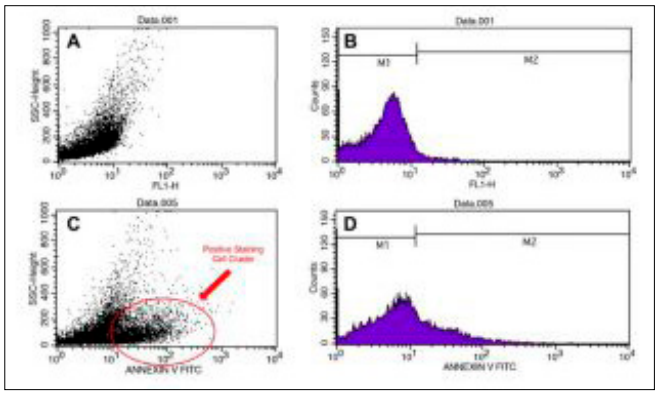
2. Kerr, P.J.; Best, S.M. Myxoma virus in rabbits. Rev. Sci. Technol. 1998, 17, 256–268.
3. Kim, M.; Madlambayan, G.J.; Rahman, M.M.; Smallwood, S.E.; Meacham, A.M.; Hosaka, K.; Sco



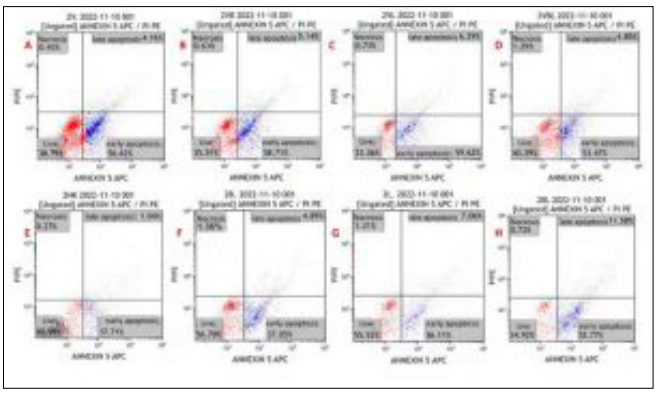
Şekil 1a. MYXV'nin BHK-21 hücre hattındaki çoğalmasının floresan mikroskobi ile görüntülenmesi (×10) (A), MYXV'nin Vero hücre hattındaki çoğalmasının floresan mikroskobi ile görüntülenmesi (×10) (B), MYXV'nin Vero hücre hattındaki çoğalmasının floresan mikroskobi ile görüntülenmesi. (C,D): ×20; (E): ×10.



Şekil 1b. MYXV'nin mikrotitrasyon testi sırasında floresan mikroskop altında gözlenen virüs çoğalma odakları. (A–D) BHK-21 kontrol hücre hattı kullanılarak yapılan test: (A) virüs dilüsyonu ×10; (B, C) ×20; (D) negatif kontrol.(E–H) Vero kontrol hücre hattı kullanılarak yapılan test: (E–G) virüs dilüsyonu ×10; (H) negatif kontrol



Şekil 2a. Akım sitometrisi sonuçları.(A, B) Negatif kontrol örneğine ait dağılım grafikleri (A) ve hücre sayımı histogramları (B).(C, D) Pozitif kontrol örneğine ait dağılım grafikleri (C) ve hücre sayımı histogramları (D)



Şekil 2b. Flow sitometrisi sonuçları:Dağılım grafikleri (A) ve hücre sayımlarına ilişkin histogramlar (B), negatif kontrol için(C) ve hücre sayımlarına ilişkin histogramlar (D), pozitif kontrol için gösterilmiştir

CD20, CD200, BCMA, CD28, CD38, CD117 ve CD138 blokajı sonrası MYXV'nin MM hücrelerine girişi

	Refractory Patient 1	Refractory Patient 2	Newly Diagnosed Pa-Newly Diagnosed tient 2	Patient 2
CD33_Low	0.120	0.619	0.029	0.030
CD33_Middle	0.202	0.058	0.084	0.016
CD33_High	0.011	0.352	0.020	0.009
CD86_Low	0.001	0.134	0.012	0.014
CD86_Middle	0.002	0.153	0.046	0.004
CD86_High	0.002	0.217	0.040	0.005
CD20_Low	0.004	0.551	0.083	0.296
CD20_Middle	0.001	0.002	0.313	0.086
CD20_High	0.037	0.030	0.052	0.095
CD200_Low	0.001	0.001	0.079	0.091
CD200_Middle	0.005	0.016	0.185	0.150
CD200_High	0.017	0.006	0.242	0.270
CD56_Low	0.063	0.154	0.158	0.454
CD56_Middle	0.002	0.004	0.011	0.222
CD56_High	0.028	0.064	0.003	0.054
BCMA_Low	0.233	0.390	0.091	0.169
BCMA_Middle	0.005	0.016	0.028	0.333
BCMA_High	0.002	0.007	0.048	0.546
CD28_Low	0.349	0.002	0.046	0.236
CD28_Middle	0.014	0.008	0.038	0.066
CD28_High	0.009	0.026	0.576	0.017
CD38_Low	0.668	0.056	0.011	0.344
CD38_Middle	0.004	0.023	0.014	0.033
CD38_High	0.119	0.022	0.003	0.725
CD117_Low	0.032	0.277	0.011	0.042
CD117_Middle	0.022	0.015	0.014	0.135
CD117_High	0.045	0.013	0.020	0.070
CD138_Low	0.022	0.468	0.006	0.200
CD138_Middle	0.004	0.005	0.009	0.210
CD138_High	0.004	0.021	0.004	0.373
CD307_Low	0.014	0.022	0.009	0.078
CD307_Middle	0.002	0.530	0.003	0.075
CD307_High	0.009	0.083	0.018	0.076

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

BS-03 Referans Numarası: 72

NONSENDROMİK KONJENİTAL SİDEROBLASTİK ANEMİNİN YENİ MOLEKÜLER ALT GRUBU: DEMİR-SÜLFÜR KÜME BİRLEŞTİRME ENZİMİNDE MİTOKONDRİYAL MATÜRASYON KUSURUNA YOL AÇAN DEĞİŞİMLERİN TANIMLANMASI

Mert Kaya[1], Nasrinsadat Nabavizadeh[2], Esra Börklü[3], Emre Osmanbaşoğlu[4], İbrahim Öner Doğan[5], Nathalie Escande Beillard[2], Hülya Kayserili[6], Bruno Reversade[7], Umut Altunoğlu[6]

[1]Koç University, Graduate School Of Health Sciences, İstanbul, Turkey
[2]Koç University, School Of Medicine, Laboratory Of Functional Genomics, İstanbul, Turkey
[3]Koç University Hospital, Department Of Medical Genetics, Diagnostic Center For Genetic Diseases, İstanbul, Turkey
[4]Koç University, School Of Medicine, Department Of Hematology, İstanbul, Turkey
[5]Koç University, School Of Medicine, Department Of Pathology, İstanbul, Turkey
[6]Koç University, School Of Medicine, Department Of Medical Genetics, İstanbul, Turkey
[7]Kaust, Bese, Laboratory Of Human Genetics And Therapeutics, Thuwal, Saudi Arabia

Giriş: Konjenital sideroblastik anemiler (KSA), eritroid prekürsörlerde mitokondriyal demir birikimi nedeniyle halka sideroblast oluşumu ile karakterize, genetik heterojenite gösteren, nadir bir kalıtsal anemi grubudur. Otozomal çekinik kalıtılan non-sendromik KSA, demir-sülfür

kümelerinin (ISC) biyosentezinde görevli olan *GLRX5*, *HSC20* ve *HSPA9* genlerindeki hastalık yapıcı değişimlerle ilişkilidir. Aynı yolakta görevli olan *ISCU* (Demir-sülfür küme birleştirme enzimi, Iron-sulfur cluster assembly enzyme, MIM*611911*)* genindeki değişimlerin ise "Miyopati ve laktik asidoz (MIM# 255125)" fenotipine yol açtığı bilinmektedir. Ancak *ISCU* günümüzde herhangi bir hematolojik hastalık ile ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışma ile dört bağımsız aileden altı KSA hastasında, *ISCU* değişimlerinin KSA'ya yol açtığı ilk kez gösterildi. Primer hasta fibroblastlarında ve mutant ISCU proteini üretilen hücre hatlarında fonskiyonel çalışmalarla, KSA-ilişkili ISCU değişiminin matürasyon kusuru ile hastalığa yol açtığı belirlendi.

Gereç ve Yöntemler: 5-15 yaş arasında başlayan, piridoksine yanıtsız, transfüzyon-bağımlı anemi şikayetiyle başvuran üç erkek kardeşte biyokimyasal incelemeler, tam kan sayımı, periferik yayma ve kemik iliği aspiratlarının histopatolojik incelemesi ile ailevi KSA tanısı konuldu. İndeks hastada tüm genom dizileme (WGS) analizi ve etkilenmiş/etkilenmemiş aile bireylerinde SNP-array ile homozigosite haritalaması yapıldı. Aday değişimlerin ailevi segregasyon analizi Sanger dizileme ile yapıldı. *ISCU* protein düzeyindeki değişimler, primer hasta fibroblastları ve hücre hatlarında Western blot (WB), İmmünfloresan boyama (IF) ve İmmünpresipitasyon (IP) yöntemleri ile incelendi. *ISCU knock-out* K562 hücre hattı oluşturmak amacıyla CRISPR/Cas9 yöntemi kullanıldı. K562 hücrelerinde shRNA interferans yöntemi ile *ISCU* gen ifadesi susturularak *knock-down* hücre hatları oluşturuldu.

Sonuç: Birinci derece kuzen anne babadan doğan üç erkek kardeşte konjenital sideroblastik aneminin otozomal çekinik kalıtılan nonsendromik formundan etkilendiği belirlendi. Genetik analizler ile etkilenmiş bireylerde *ISCU* (NM_213595.4) geninde homozigot formda, yanlış anlamlı bir değişim saptandı. Hücresel çalışmalar bu değişimin, ISCU proteininin mitokondriyal sinyal dizisinin kesimini bozduğu, mutant ISCU prekürsörlerinin mitokondride birikmesine yol açtığı ve bu prekürsörlerin ISC sentezinin ileri aşamaları için gerekli protein etkileşimlerini gerçekleştiremediği gözlendi. *Knock-out* hücreler letal olduğu için *knock-down* hücre hatları kullanılarak ileri fonksiyonel çalışmalar planlandı. Uluslararası işbirlikleri ile ISCU değişimleri taşıyan üç farklı KSA ailesinin çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Tartışma: Bu çalışma *ISCU* değişimlerinin nonsendromik konjenital sideroblastik anemiye yol açtığının gösterildiği ve mitokondriyal miyopatilerle sınırlı ISCU ilişkili fenotipik spektrumunu genişleten hematopoetik doku tutulumunun tanımlandığı ilk çalışmadır.

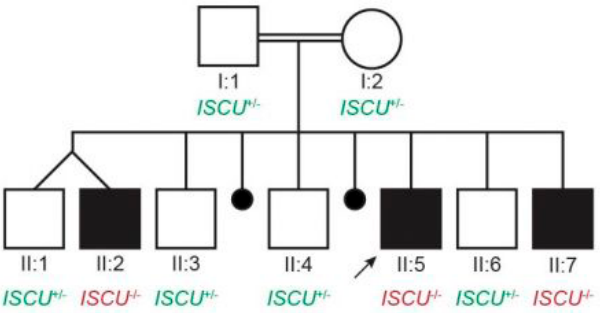
Demir homeostazında rol oynayan ISC yolağı, kanser ve nörodejenerasyon gibi yaygın hastalıklarda rol oynayan birçok proteine kofaktör sağlamaktadır. Bu yolağın temel bileşeni olan *ISCU* geni tüm dokularda ifade edilen, yüksek derecede korunmuş bir gen olmasına rağmen, farklı *ISCU* değişimlerinin kasta ve hematopoetik dokuda seçici etkiler göstermesinin nedeni bilinmemektedir. Primer hasta hücreleri ve K562 eritrolösemi hücre hattından ürettiğimiz *ISCU knock-down* modeller, doku özgün etkilerin ve olası tedavi ajanlarının araştırılabileceği bir model olarak öne çıkmaktadır.

Mitokondriyal bir proteinin işlenmesindeki bozukluğun patomekanizmasını açıklığa kavuşturan çalışmamız, binden fazla proteinin matürasyonundan sorumlu mitokondriyal düzeneğin insan hastalıklarıyla ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

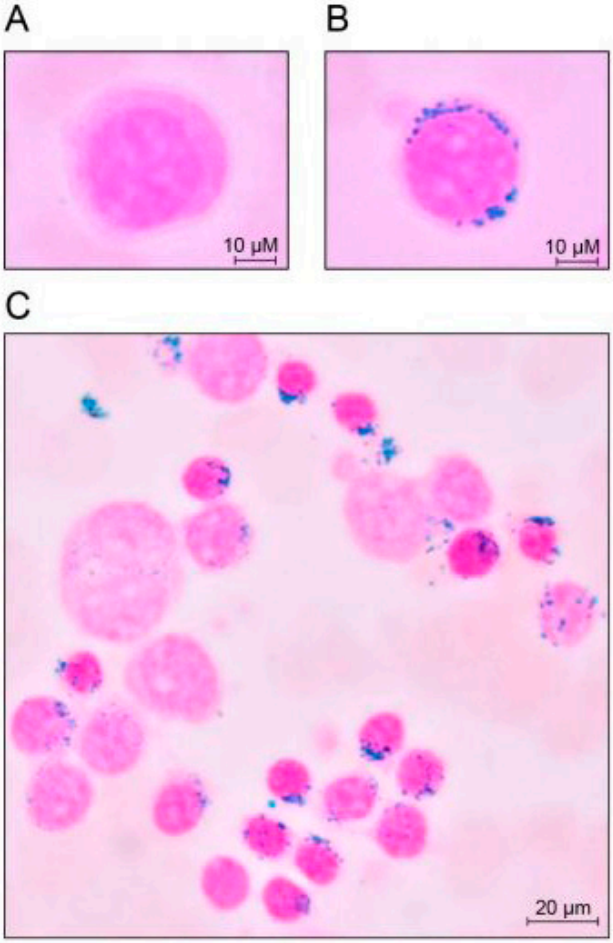
Anahtar kelimeler: Konjenital sideroblastik anemi, demir-sülfür kümesi, mitokondriyal matürasyon, nonsendromik sideroblastik anemi, ISCU

Kaynaklar

1. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. Blood. 2007;110(4):1353-1358. doi:10.1182/blood-2007-02-072520
2. Crispin A, Guo C, Chen C, et al. Mutations in the iron-sulfur cluster biogenesis protein HSCB cause congenital sideroblastic anemia. J Clin Invest. 2020;130(10):5245-5256. doi:10.1172/JCI135479
3. Schmitz-Abe K, Ciesielski SJ, Schmidt PJ, et al. Congenital sideroblastic anemia due to mutations in the mitochondrial HSP70 homologue HSPA9. Blood. 2015;126(25):2734-2738. doi:10.1182/blood-2015-09-659854
4. Mochel F, Knight MA, Tong WH, et al. Splice mutation in the iron-sulfur cluster scaffold protein ISCU causes myopathy with exercise intolerance. Am J Hum Genet. 2008;82(3):652-660. doi:10.1016/j.ajhg.2007.12.012



Şekil 1. Birinci derece akraba evliliği olan ailede konjenital sideroblastik anemiden (KSA) etkilenmiş üç erkek kardeş. Homozigot *ISCU* değişimi ailede otozomal çekinik kalıtıma uygun şekilde segregasyon göstermekte.



Şekil 2. Indeks hastaya (II:5) ait kemik iliği aspiratında Prusya mavisi boyaması ile gösterilmiş halka sideroblastlar. **(A)** Sağlıklı eritroblast, **(B)** Halka sideroblast, **(C)** Kemik iliği aspiratında çok sayıda görülen halka sideroblastlar.

BS-04 **Referans Numarası: 182**

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLARDA SPLANKNİK VEN TROMBOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: THD KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ VE KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZMLAR VE HEMOSTAZ - TROMBOZ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ ÇOK MERKEZ ÇALIŞMASI

Ufuk Demirci[1], Mehmet Baysal[2], Elif Aksoy[3], Metban Mastanzade[4], Denis Sabriye Bozer[5], Duygu Gül[6], Emine Gültürk[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[7], Kübra Oral[8], Ayfer Gedük[9], Reyhan Diz Küçükkaya[10], Burak Cambaz[11], Deniz Özmen[11], İbrahim Beyhan[12], Ayşe Kaya[13], Ahmet Yiğitbaşı[14], Mehmet Yılmaz[15], Rafiye Çiftçiler[16], İlknur Kara[2], Ali Turunç[17], Sevil Sadri[18], Süreyya Yiğit Kaya[19], Samet Yaman[20], Hilal Eroğlu Küçükdiler[21], Fatoş Dilan Köseoğlu[22], Serkan Güven[23], Ali Doğan[24], Mehmet Can Uğur[25], Serhat Çelik[26], Aysun Şentürk Yıkılmaz[27], Tarık Onur Tiryaki[28], Taha Ulutan Kars[29], Melda Cömert[6], Zekeriya Aksöz[8], Abdulkerim Yıldız[20], İpek Yönal Hindilerden[4], Fehmi Hindilerden[3], Güray Saydam[5], Vildan Özkocaman[7], Ayşe Uysal[8], Olga Meltem Akay[12], Emel Gürkan[17], Leylagül Kaynar[19], Seval Akpınar[2], Fahir Özkalemkaş[7], Elif Gülsüm Ümit[14], Ahmet Emre Eşkazan[11]

[1]Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
[2]Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
[3]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Araştırma Ve Uygulama Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiy
[5]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[8]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[9]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[10]Medical Corner, İstanbul, Türkiye
[11]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[12]Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[13]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye
[14]Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[15]Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[16]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[17]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[18]Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[19]Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[20]Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye
[21]Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
[22]Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[23]Çanakkale Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
[24]Yüzüncü Yıl Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye
[25]Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[e26]kırıkkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Tü
[e27]denizli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Tü
[e28]sağlık Bakanlığı Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Tü
[e29]konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Tü

Giriş ve Amaç: Splanknik ven trombozu (SVT) [mezenterik, splenik, portal ven trombozu (PVT) ve Budd-Chiari sendromuna (BCS) neden olan hepatik ven trombozu], Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) görülebilen ve oluşum yeri nedeniyle nadir bir trombozdur. Çalışmamızın birincil amacı, MPN'li hastalarda SVT sıklığını, risk faktörlerini ve sağ kalımı değerlendirmekti. Ayrıca, bu hastalardaki kanama insidansının, antikoagülan tedavi ile kanama arasındaki ilişkinin, tedaviyle erken rekanalizasyonun etkinliğinin ve bu faktörlerin sağ kalım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışma çok merkezli olarak planlandı. MPN hastaları tarandı ve SVT gelişen hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya 29 merkez dahil oldu.

Sonuçlar: Toplam 9062 MPN hastası tarandı, SVT öyküsü olan 289 olgu (%3,2) çalışmaya dahil edildi. Hastaların %34,9'u polisitemia vera (PV), %41,2'si esansiyel trombositoz (ET) ve %23,9'u miyelofibroz (MF) idi. Hastaların %50,2'si (n=145) kadındı ve MPN tanısı anındaki ortanca yaş 49 yıldı (18-98 yıl). İki yüz on üç hasta (%73,7) 60 yaşın altındaydı. Ortanca takip süresi 82 aydı (0,4-440 ay). Hastaların 183'ünde (%63,3) eşlik eden bir hastalık saptanmadı. Olguların %14,9'unda (n=43) tromboz öyküsü mevcuttu (Tablo- 1).

Olguların 253'ünde (%87,5) portal ven trombozu (PVT), 16'sında (%5,5) hepatik ven trombozu (HVT), 20'sinde (%7) ise hem PVT hem de HVT birlikte görüldü. PV, ET ve MF hastalarında SVT yerleşimlerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,427). PVT evresine göre bakıldığında olguların %19,9'u evre 3 ve olguların %16,2'si evre 4 olduğu görüldü. Olguların %73,8'inde (n=192) portal hipertansiyon, %15,7'sinde (n=38) ise BCS olduğu görüldü (Tablo- 2).

Hastaların %67,5'inde (n=195) MPN tanısında ve veya tanı öncesinde SVT saptanmıştı ve 29'u (%10) SVT öncesinde sitoredüktif tedavi alıyordu. Sitoredüktif tedavi altında SVT gelişen 29 olgunun; 16'sının Hidroksiüre, 5'inin Ruksolitinib, 4'ünün Anagrelid ve 4'nün de İnterferon tedavisi alırken SVT geliştiği gözlendi. Sitoredüktif tedavi altında SVT gelişen hastaların 5'i PV (%17), 16'sı ET (%55) ve 8'i (%28) MF tanılıydı. Hastaların sadece 12'si 60 yaş üzerindeydi. ET tanısı olan hastaların %69'unda IPSET skoru yüksek idi. Erken rekanalizasyon incelendiğinde, 3. ayda %36,7 (n=79) olguda rekanalizasyon olduğu, %1,4'ünde (n=3) rekanalizasyonun minimal olduğu ve %61,9'unda (n=133) rekanalizasyon olmadığı görüldü. Antikoagülan tedavi altındaki hastaların %27'sinde (n=78) kanama gözlenirken, %15,4'ünde (n=12) minimal, %47,4'ünde (n=37) orta şiddette, %30,8'inde (n=24) orta-ciddi ve %6,4'ünde (n=5) ise ciddi kanama olduğu görüldü.

PV, ET ve MF hastalarında PVT evreleme dağılımı, BCS varlığı ve erken rekanalizasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,463, p=0,180 ve p=0,131).

Şiddetli kanama olan olgularda, PV ve MF hastalarının ET hastalarına göre orantılı olarak şiddetli kanama geçirme olasılığının daha yüksek olduğu görüldü (p=0,044). Beklendiği üzere portal hipertansiyon oranı, kanama olan hastalarda kanama olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,001). 78 hastada kanama izlendi. Hastaların 24 ünde Derece III ve 5 inde Derece IV kanama izlendi. Derece 3 kanaması olan hastaların 23'ünde gastrointestinal kanama, 6 hastada özofagus varis kanaması gözlendi. 4. Derece kanaması olan 5 hastanın hepsinde üst gastrointestinal kanama vardı (Tablo- 3).

Analiz sırasında 249 hasta (%86,2) hayattaydı. Tanılara göre dağılım incelendiğinde PV, ET ve MF'de sağ kalım oranları sırasıyla %94,1, %85,7 ve %75,4 olarak bulundu. Ortalama sağ kalım süresi 310,821 ± 28,295 aydı. PV grubundaki hastaların sağ kalım süreleri, ET ve MF gruplarına göre daha yüksekti (p=0,001; p<0,01) (Şekil- 1). Yaşa göre sağkalım incelendiğinde, <60 yaş hastaların %92,5'inin, ≥60 yaş hastaların ise %68,4'ünün sağ kaldığı görüldü (Şekil- 2). Altmış yaş altı ve üstü hastalarda ortanca sağ kalım süresi sırasıyla 381,60 ± 14,50 ay ve 205,465 ± 21,99 aydı (p<0,01). Ayrıca BCS eşlik eden hastalarda sağ kalım süresi daha kısaydı (Şekil- 3), ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,269). Erken rekanalizasyon gelişimi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,879).

Sonuçlar: MPN SVT için önemli bir risk faktörüdür ve çalışmamızda genç hastalarda (Ortanca yaş 49) daha yaygın olduğu görülmektedir. SVT gelişen hastaların büyük kısmının SVT gelişmesi sonrasında tanı aldığı görülmektedir. Bununla birlikte SVT gelişen MPN tanılı hastaların %10'nunda sitoredüktif tedavi aldığı sırada tromboemboli olduğu görüldü. Hastaların büyük çoğunluğu hidroksiüre tedavisi alırken gelişmişti. Yaş bu popülasyonda ek bir risk faktörü olarak gözükmezken, ET tanılı hastaların büyük kısmında IPSET skoru yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda literatüre benzer olarak yaşın sağkalım için önemli bir risk faktörü olduğunu gözlemledik. Ayrıca, BCS varlığının sağkalımı azalttığını gördük. Literatürde de hastalarda antikoagülan tercihi tartışmalı olmak ile birlikte, kanama komplikasyonları ile değerlendirdiğinde, verilerimiz DOAK'ların SVT'nin tedavi ve profilaksisinde güvenli olduğunu işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Splanklik alan, tromboz, Myeloproliferatif neoplasm

Kaynaklar

1. Guy A, Morange PE, James C. How I approach the treatment of thrombotic complications in patients with myeloproliferative neoplasms. Blood. 2025 Apr 17;145(16):1769-1779.
2. Akpan I.J, and Stein B.L. Splanchnic Vein Thrombosis in the Myeloproliferative Neoplasms. Current Hematologic Malignancy Reports. 2018; 13, 183–190
3. Papageorgiou L, Elalamy I, Vandreden P, Gerotziafas GT. Thrombotic and Hemorrhagic Issues Associated with Myeloproliferative Neoplasms. Clin Appl Thromb Hemost. 2022 Jan-Dec;28:10760296221097969.

Tablo 1. Splanklik alan trombozu gelişen myeloproliferatif neoplasm hastalarının karakteristik özellikleri

Cinsiyet	Kadın	145 (%50.2)
	Erkek	144 (49.8)
Yaş	Ortanca	49 (17-98)
Komorbidite	Var	106 (%36.7)
Tanı	Polisitemia Vera	101 (%34.9)
	Esansiyel Trombositemi	119 (%41.2)
	Myelofibrozis	69 (%23.9)
Major Mutasyon	JAK2	247 (%85.5)
	Carl	6 (%2.1)
	MPL	1 (%0.3)
Esansiyel trombositemi - IPSET skoru	Düşük	5 (%4.2)
	Orta	24 (%20.3)
	Yüksek	89 (%75.4)
Tromboz öyküsü	Var	43 (%14.9)
Kardiak risk faktörü	Var	108 (%37.5)

Tablo 2. Tromboz yerleşimleri ve özellikleri

		n / %
Tromboz yerleşimi	Portal ven	253 / %87.5
	Hepatik ven	16 / %5.5
	Portal ve hepatik ven	20 / %7
Portal tromboz evresi	Bilinmiyor	33 / %13.7
	1	35 / %14.5
	2	86 / %35.7
	3	48 / 19.9
	4	39 /16.2
Portal hipertansiyon	Var	192 / %73.8
Budd-Chiari Sendromu	Var	38 / %15.7
Rekanalizasyon	Yok	133 / %61.9
	Tam	79 / 36.7
	Minimal	3 / %1.4

Tablo 3. Antikoagulan kullanımı ve kanama

		n / %
Kanama olmayan hastalar	Tedavi	211 / %73
	Antikoagulan kullanmayan hastalar	22
	Düşük molekül ağırlıklı heparin	48
	Vitamin K antagonisti	90
	Apiksaban	16
	Rivaroksaban	32
	Edoksaban	3
Kanaması olan hastalar	Tedavi	78 / %27
Derece I		12 / %15
	Düşük molekül ağırlıklı heparin	1
	Vitamin K antagonisti	7
	Rivaroksaban	4
Derece II		37 / %48
	Düşük molekül ağırlıklı heparin	7
	Vitamin K antagonisti	20
	Apiksaban	3
	Rivaroksaban	7
Derece III		24 / %30
	Düşük molekül ağırlıklı heparin	5
	Vitamin K antagonisti	13
	Apiksaban	1
	Rivaroksaban	5
Derece IV		5 / %7
	Vitamin K antagonisti	4
	Apiksaban	1

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

BS-05 Referans Numarası: 188

BCMA CAR T HÜCRE TEDAVİ DİRENCİNDE γ-SEKRETAZ İNHİBİSYONU VE TROGOSİTOZUN ROLÜ

Pınar Ataca Atilla[1,2], Sylvain Simon[3], Erden Atilla[2,6], Grace Bugos[3], Açelya Yılmazer Aktuna[1], Pervin Topçuoğlu[4], Klara Dalva[1,4], Günhan Gürman[5], Stanley Riddell[3], Damian Green[2]

[1]Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[2]University Of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Division Of Transplantation And Cellular Therapy
[3]Fred Hutchinson Cancer Center, Translational Science And Therapeutics Division
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Losante Hastanesi
[6]University Of Granada, Program Of Biomedicine

Giriş: BCMA CAR T hücreleri, nüks/dirençli multipl miyelom (MM) tedavisinde önemli bir etkinlik göstermektedir. Plazma hücre yüzeyindeki BCMA, bir proteaz olan γ-Sekretaz tarafından koparılarak ortama soluble BCMA olarak salınır. γ-Sekretaz inhibitörlerinin (GSI), yüzey BCMA ekspresyonunu arttırıp, soluble BCMA'yı azalttığı ve böylelikle BCMA CAR T sitotoksisitesi iyileştirdiği klinik öncesi çalışmalarda kanıtlanmıştır (1). Faz I klinik çalışmada, GSI sonrası artan tümör BCMA ekspresyonunun daha iyi tedavi yanıtları (ORR, PFS ve OS) ile ilişkili olduğu gösterilse de çoğu hastada nüks gelişmiştir (2). CAR T hücre tedavisi sonrası tümör ile ilişkili nüks mekanizmalarından biri de trogositozdur (3). Trogositoz, hücreler arasında plazma membran moleküllerinin değişimi olarak tanımlanmaktadır. CAR T hücre tedavi direncinde trogositoz, tümör hücrelerindeki hedef antijenin CAR T hücrelerine transferi olarak gösterilmiştir (3). Bu çalışmada, GSI'nin BCMA CAR T hücre tedavisinde trogositoz dinamiklerine etkisi in vitro koşullarda değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: BCMA'yı hedefleyen 4-1BB/CD3ζ CAR (EGFRt$^+$) T hücreleri sentezlenip çoğaltıldı. MM hücre serileri (H929, U266, MOLP8 ve BCMA-mCherry$^+$ K562) hücreleri seçilen CAR T hücreleriyle (Effektör:Hedef=1:1 olacak şekilde) 10 dk–24 saat süreyle ± GSI [crenigacestat] (0.1 μM, 24s) koşullarında birlikte inkübe edildi. BCMA ekpresyon profilleri, hücre fenotipleri ve aktivasyon/tükenme belirteçleri akım sitometrisi ile değerlendirildi. Trogositoz, konfokal mikroskopi ve canlı görüntüleme ile görüntülendi. Trogositozu inhibe etmek için Latrunculin A (1 μM) kullanıldı. Yüzeyinde BCMA eksprese eden CAR T hücreleri (CAR T Trogo$^+$), 6 saatlik ko-kültür sonrası ayrıştırılıp naif CAR T hücreleriyle ve MM hücre serileriyle 24 saat ko-kültür yapılıp sitotoksisite, hücre fenotipleri, aktivasyon/tükenme belirteçleri akım sitometrisi ile değerlendirildi. Fratricide, konfokal mikroskopi ve canlı görüntüleme ile görüntülendi.

Bulgular: GSI eklenmesiyle, MM hücre serilerinde BCMA densitesinin anlamlı derecede arttığı, CAR T hücre sitotoksisitesinin güçlendiği ancak trogositozun da arttığı görüldü (H929+GSI ile H929; 30 dk (P<0.0001), 1s (P<0.0001), 2s (P<0.0001), 6s (P<0.0001) ve 24s (P<0.0001)). Trogositoz, CD4$^+$ CAR T hücrelerinde (CD4 ile CD8 CAR T hücreleri; 10 dk (P=0.01), 2s (P=0.01) ve 6s (P=0.004)) daha belirgindi (Şekil 1A). CAR T Trogo$^+$ hücrelerde naif CAR T hücrelerine göre, azalmış proliferatif kapasite ve sitotoksik fonksiyon (P=0.0002) gözlenmekle birlikte hücre yüzey tükenme/aktivasyon markerlarından tükenme yönünde artmış ekspresyon saptandı (CD4 CAR T hücresinde, PD-1$^+$LAG-3$^+$, PD-1$^+$TIM-3$^+$ ve TIM-3$^+$LAG-3$^+$; P=0.04, P=0.03 ve P=0.002) (Şekil 1B). CAR T Trogo$^+$ hücrelerin naif CAR T hücreleri tarafından öldürüldüğü (fratricide) tanımlandı (Şekil 1C). Konfokal mikroskopi ve canlı görüntüleme ile trogositoz ve fratricide görüntülendi.

Sonuçlar: Bu çalışmada, GSI'nın BCMA CAR T hücreleri üzerinde tümör BCMA yoğunluğunu arttırarak etki artmasının aynı zamanda artan trogositoz ile ilişkili bir direnç mekanmasını başlattığını rapor ediyoruz. Trogositoz, hem CAR T hem de hedef hücredeki yüzey antijen ekspresyon profilini değiştirerek fratricide gibi mekanizmalarla GSI-BCMA agonizmasının etkinliğini azaltabilen bir direnç mekanizması olarak görülmektedir. Bu mekanizmanın ortaya daha net bir biçimde konması için klinik araştırmalarda minimal rezidüel hastalık veya belli bir tümör yükü olan hastalardan erken dönemde alınan örneklerde veya ileri hayvan modellerinde trogositozun gösterilmesi faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: BCMA CAR T hücre, trogositoz, gamma sekretaz inhibitörü

Kaynaklar

1. Pont MJ, Hill T, Cole GO, Abbott JJ, Kelliher J, Salter AI, Hudecek M, Comstock ML, Rajan A, Patel BKR, Voutsinas JM, Wu Q, Liu L, Cowan AJ, Wood BL, Green DJ, Riddell SR. γ-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. Blood. 2019 Nov 7;134(19):1585-1597.
2. Cowan AJ, Pont MJ, Sather BD, Turtle CJ, Till BG, Libby EN 3rd, Coffey DG, Tuazon SA, Wood B, Gooley T, Wu VQ, Voutsinas J, Song X, Shadman M, Gauthier J, Chapuis AG, Milano F, Maloney DG, Riddell SR, Green DJ. γ-Secretase inhibitor in combination with BCMA chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for individuals with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, first-in-human trial. Lancet Oncol. 2023 Jul;24(7):811-822. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00246-2.
3. Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, van der Stegen SJC, Giavridis T, Mansilla-Soto J, Eyquem J, Zhao Z, Whitlock BM, Miele MM, Li Z, Cunanan KM, Huse M, Hendrickson RC, Wang X, Rivière I, Sadelain M. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. Nature. 2019 Apr;568(7750):112-116.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

BS-06 **Referans Numarası: 277**

TRANSFÜZYONA BAĞIMLI TALASEMİDE MORBİDİTE GELİŞİMİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ, ULUSAL HEMOGLOBİNOPATİ VERİ TABANI (2015-2025)

Yeşim Aydınok[1],Zeynep Karakaş[2],Burçak Tatlı Güneş[3],Ayşe Gonca Kaçar[4],Dilber Talia İleri[5],Hamiyet Hekimci Özdemir[6],Ayşe Ayça Yozgat[7],Aysun Yıkılmaz[8],Mehtap Ertekin[9],Fatma Aykaş[10],Yeter Düzenli[11],Elif Kazancı[12],Sule Ünal Cangül[13],Ayşe Şimşek[14],Selma Ünal[15],Alper Özcan[16],Nilgün Sayınalp[17],Nur Akad Soyer[18],Hüseyin Tokgöz[19],Emel Gürkan[20],Sinan Akbayram[21],Seda Aras[22],Sultan Aydın[23],Can Acıpayam[24],Özcan Bör[25],Süheyla Ocak[26],Nazan Sarper[27],Ahmet Koç[28],Hale Ören[29],Yeşim Yiğit[30],Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[31],Mehmet Fatih Orhan[32],Bahar Sevgili[33],Sıfa Şahin[34],Nihal Boz[35],Hülya Uzel[36],Defne Ay Inan[37],Canan Albayrak[38],Özlem Gür Kırkaş[39],Mediha Akcan[40],Tuğba Nur Tahtakesen Güçer[41],Nurettin Okur[42],Fatih Azık[43],Ünal Ataş[44],Güçhan Alanoğlu[45],Kamuran Karaman[46],Başak Ünver Koluman[47],İdris İnce[48],Serkan Güven[49],Emine Türkkan[50],Ali Fettah[51],Vahap Okan[52],Aylin Canbolat[53],Arzu Akyay[54],Hüseyin Gülen[55],Yılmaz Ay[56],İpek Yıldız[57],Seda Yılmaz[58],Bilal Aygün[59],Fatoş Dilan Köseoğlu[60],Meryem Albayrak[61],Naci Tiftik[62],Alphan Küpesiz[63]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[2]İstanbul Üniversitesi Çapa Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[3]SBÜ Tepecik EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[4]4Başakşehir Çam ve Sakura EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[5]Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[6]Dr. Behçet Uz Çocuk EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[7]Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji BD
[8]Denizli Devlet Hastanesi Hematoloji
[9]Şanlıurfa EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[10]SBÜ Antalya EAH Hematoloji
[11]Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[12]Bursa Yüksek İhtisas EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[13]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[14]Konya Şehir EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[15]Mersin Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[16]Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[17]Hacettepe Üniversitesi Hematoloji BD
[18]Ege Üniversitesi Hematoloji BD
[19]Necmettin Erbakan Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[20]Çukurova Üniversitesi Hematoloji BD
[21]Gaziantep Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[22]Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[23]Antalya EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[24]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[25]Osmangazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[26]Cerrahpaşa Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[27]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[28]Marmara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[29]Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[30]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[31]Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji
[32]Sakarya Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[33]İskenderun Devlet Hastanesi Hematoloji
[34]Batman EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[35]Gaziantep Cengiz Gökçek KHD ve Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[36]Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[37]Adana Şehir EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[38]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[39]Bursa Dörtçelik Devlet Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[40]Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[41]Mardin EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[42]Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[43]Sıtkı Koçman Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[44]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Hematoloji BD
[45]Süleyman Demirel Üniversitesi Hematoloji BD
[46]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[47]Pamukkale Üniversitesi Hematoloji BD
[48]Gaziantep Dr. Ersin Arslan EAH Hematoloji
[49]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji
[50]Ökmeydanı EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[51]Ankara Dr. Sami Ulus KHD ve Çocuk EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[52]Gaziantep Üniversitesi Hematoloji BD
[53]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe EAH Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[54]İnönü Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[55]Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[56]Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[57]Kartal EAH Hematoloji
[58]Konya Şehir EAH Hematoloji
[59]Adana Şehir EAH Hematoloji
[60]Aksaray Üniversitesi EAH Hematoloji
[61]Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD
[62]Mersin Üniversitesi Hematoloji BD
[63]Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD

Giriş: Ulusal Hemoglobinopati Kayıtları, ülkemizde talaseminin önlenmesi ve modern tedavisinde standardizasyonun sağlanması için sürdürülen çalışmaların gerçek yaşamdaki klinik sonuçlarının ölçümüne, kanıta dayalı bilgilerle uyumunun değerlendirilmesine ve sağlık politikalarının planlanmasına katkı sağlayabilir. Burada Türk Hematoloji Derneği (THD) Ulusal Hemoglobinopati veri tabanına 2015 -2025 yılları arasındaki 10 yıl sürede kaydedilen beta talasemi major (B-TM) tanılı hastaların morbidite verilerinin sunulması amaçlandı.

Yöntem: 2013 yılında, elektronik olarak klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin kaydının yapılacağı yazılımın standardizasyonu ve güvenlik alt yapısı sağlandı. Veri toplanma ve kullanımı için Etik Komite onayı alındı. Kayda alınan hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamı, merkezler tarafından sağlandı. Haziran 2015-Haziran 2025 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde 63 Talasemi Merkezi tarafından sisteme girilen 5075 hastanın kayıt verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Birden çok merkeze kayıtlı hastaların son kayıtlı olduğu merkez verisi dikkate alındı. İlk kayıtta kök hücre nakli veya ölüm bildirilen olgular analizden dışlandı. 10 yaş üzerinde transfüzyon (Tx) bağımlı talasemi (>8 kez Tx/yıl) olgularının; güncel yaş, cins, tanı yaşı, Tx ve demir şelasyonu başlama yaşı, splenektomi varlığı ve 10 yıllık gözlem sürecindeki, ortalama yıllık pre-Tx hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF) ve en son karaciğer ve kalp T2* MRG değerleri kaydedildi. Kardiyovasküler, hepatik, endokrin ve iskelet komplikasyonları ve malignitelerin medyan görülme yaşı ve hedef popülasyon içindeki görülme sıklığı incelendi ve risk faktörlerle ilişkileri lojistik regresyon analizi ve nonparametrik testler ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Toplam 5075 hastanın, 4255'i Talasemi ve 820'i Orak Hücre Bozukluğu idi. 4129 beta talasemi hastasının 3682'i (%86.5) Tx bağımlı ve bunların 2453'ü (%66.7) >10 yaş olup, 1670'i (ortalama 25.4±11.2 yaş, medyan 23, IQR 16.8-33) bu çalışma için değerlendirilmeye uygundu. Olguların %41'i adolesan (10-20 yaş), %29'u genç erişkin (21-30 yaş) iken %20'i 31-40 yaş ve %10'u >40 yaş bulundu. Olguların %50.2'i medyan 11 (IQR 7-17) yaşta splenektomi olmuştu. Tüm hastalar (%99.5) demir şelasyonu almakta olup %74'ü Deferasiroks monoterapisi kullanıyordu. Hastaların %10.3'ü kombinasyon tedavisi almakta olup, en sık (7.4%) Deferipron-Deferasiroks kombinasyonu kullanılmaktaydı. Olguların medyan pre-Tx Hb 9.0 (IQR 8.2-9.5) g/dl ve SF 1310 (IQR 766-2480) ug/L idi. MRG ile ölçülen son karaciğer demir yoğunluğu (KDY), hastaların %36'da ideal (1-3 mg/g), %24'de hafif (4-7 mg/g), %17.5'da orta şiddette (8-14 mg/g) ve %22.5'da şiddetli (>14 mg/g) demir birikimine işaret etmekteydi. Son kalp T2*, olguların %79'da >20 ms iken, %6.6'da 15-19 ms ve %6.8'de 10-14 ms ile hafif-orta, %7.6'da ise <10 ms ile şiddetli kalp demiri varlığını gösteriyordu. Olguların %54.5'da en az bir morbidite tanımlanırken, bunların %59'unda iki veya daha fazla morbidite vardı. Tanı yaşının morbiditeye etkisi yok iken (p=0.841), Tx programına daha erken ve demir şelasyonuna daha geç başlayan hastalarda morbidite sıklığı daha yüksek idi (sırasıyla, p=0.027, p>0.001). Splenektomi olan hastaların %69.8'i ve olmayanların %30.2'inde morbidite vardı (p<0.001). Endokrin ve iskelet olayları olguların, sırasıyla %35.4 ve %42.4'ünde olup, yaşamın 2. dekadındaki aynı yaş grubu olguların %17.7 ve %15.6'da izlendi. Bu oranlar, 3. ve. 4. dekadındaki olguların, sırasıyla %35.5 ve %48.5'unda ve %51.3 ve %65.4'de görülürken sonrasında platoya ulaştı. Buna karşın, kardiyovaskuler olaylar tüm grubun %11.5'da tanımlandı. Yaşamın 2. dekadında sadece %3 olguda gözlenirken, 3, 4 ve 5. dekadda giderek artan (sırasıyla, %10.8, %16.8 ve %27.3) eğilim dikkati çekti. 2015-2019 dönemiyle karşılaştırıldığında, 2020-2024 yılları arasında kardiyak olay sıklığı anlamlı azaldı, görülme yaşı arttı ve kardiyak ölüm rapor edilmedi. Kardiyak olay geliştirenlerde şiddetli kalp demir birikimi (cT2*<10 ms) sıklığı, geliştirmeyenlere göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Kardiyak olay geliştirmeyen olguların da %6'da cT2*<10 ms bulundu. Bununla beraber, kardiyak olay ile SF ve KDY arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tromboz ve pulmoner arter hipertansiyonu bildirilen olguların, sırasıyla, %93 ve %86.6'ı splenektomiliydi. Hepatik olay görülme sıklığı %3 olup, tanımlanan 48 olayın 32'i HCV ilişkili kronik karaciğer hastalığı ve 2'i hepatoselüler karsinomdu.

Tartışma: Hastalarımızın pre-Tx Hb düzeyleri, talaseminin yönetimi konusunda rehber önerilerinin altında olup, yüksek splenektomi oranlarının da, görece düşük Hb düzeyinde transfüzyon uygulamalarının sonucu olduğu düşünüldü. Splenektominin morbidite gelişimi ile ilişkisi, transfüzyon eşiğinin ideal düzeylere çıkarılmasının gereğini ortaya koyuyordu. Oysa, tüm hastalar demir şelasyonu sağaltımı almakta olup, son KDY, ölçümlenen olguların, %60'da ideal veya hafif yüksek ve kalp demirinin ise %80'de normal bulunması, ülkemizde demir şelasyonu pratiğinin gelişmiş olduğunu gösteriyordu. Bu veri, etkin demir şelasyonu eşliğinde demir yükü kontrol edilirken, transfüzyon pratiğinin de iyileştirilebileceğini düşündürüyordu. Bununla beraber, demir şelasyonuna başlangıç yaşı ve morbidite gelişimi arasındaki anlamlı pozitif korelasyonun varlığı, etkin demir şelasyonunun başlatılması konusundaki hassasiyetin önemini ortaya koyuyordu. Endokrin ve iskelet olayları yaşamın 2. dekadından itibaren katlanarak artıp platoya ulaşırken, kardiyovaskuler olaylar 3. dekadından itibaren ortaya çıkıyor ve artış göstermeyi sürdürüyordu. Hepatik olayların diğer geniş ulusal kayıt programlarında bildirilenlerden az olması, ülkemiz popülasyonu ve talasemi hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığının görece düşük oluşu ile açıklanabilirdi. Morbidite görülme sıklığının yüksek oluşu, gelişiminden öncelikli sorumlu görülen demir toksisitesinin karmaşık bir etkileşimin sonucu ortaya çıkması ve morbidite geliştirmedeki

öngörülebilirliğinin yetersizliği nedeniyle, talasemi hastalarında morbidite izlemi ve monitorizasyonu önemli bulundu. Bu verilerin, ülkemizdeki geniş talasemi popülasyonu için tedavi standartlarının iyileştirilmesine ışık tutacağı düşünüldü.

(Araştırıcılar, Türk Hematoloji Derneği başta olmak üzere, çalışmaya koşulsuz desteği için Abdi İbrahim Firmasına, elektronik alt yapıyı hazırlayan Pleksus Bilişim Teknolojileri A.Ş.'ye, ve İnsidans CRO, Biyoistatistik Uzm. Cem Şener'e teşekkürlerini sunar)

Anahtar kelimeler: Talasemi, morbidite, transfüzyon, demir şelasyonu, demir birikimi, splenektomi

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

BS-08 **Referans Numarası: 51**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ MİNİMAL KALINTI HASTALIK İNCELEMESİNİN ÜLKEMİZ 2 MERKEZ AKIM SİTOMETRİ SONUÇLARININ BİRBİRİYLE VE YURTDIŞI REFERANS LABORATUVAR MOLEKÜLER YÖNTEM SONUÇLARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Nübar Mustafayeva[1], Klara Dalva[2], Beyza Doğanay[3], Elif İnce[1], Talia İleri[1], Rolf Kohler[4], Meltem Kilercik[5], İlknur Kozanoğlu[6], Mehmet Ertem[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı
[4]Heidelberg University, Institude Of Human Genetics
[5]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
[6]Acıbadem Üniversitesi Labmed Klinik Laboratuvarları

Giriş: Akut lenfoblastik lösemide (ALL) en önemli prognostik faktör indüksiyon ve konsolidasyon sonrası minimal kalıntı hastalığın (MKH) pozitif ($\geq 1x10^{-4}$) olmasıdır. Bu durumlarda tedavi başarısını arttırabilmek için indüksiyon sonrası (İS), MKH pozitif olduğunda daha yoğun konsolidasyon tedavisi verilmesi ve konsolidasyon sonrası (KS), MKH hala pozitif olanlarda ise alternatif tedavilerin (CAR-T veya Blinatumomab) veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanması önerilmektedir. Bu nedenle MKH incelemesi en az $1x10^{-4}$ hassasiyetle yapılmalıdır. Günümüzde MKH incelemesinde temel olarak iki farklı yöntemle, akım sitometri (AS) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodlarıyla yapılmaktadır. Ülkemizde MKH incelemesi AS metoduyla yapılmaktadır. Ancak AS'de $1x10^{-4}$ hassasiyetini elde etmek için belirli teknik özellikler ve yeterli hücre sayısı gereklidir. Bu çalışmada özellikle İS MKH incelemesinde yeterli hücre sayısı olmadan yapılan AS'de PCR'ye göre yalancı negatif sonuçların olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca, AS ile özellikle KS incelemelerde toparlayan kemik iliğindeki hematogonları blastlardan ayırmak yoruma dayandığı için, KS MKH incelemesinde AS ile PCR'ye göre yanlış pozitif sonuçların olabileceği öngörülmüştür.

Amaç: Çalışmamızda ülkemizin MKH konusunda çok deneyimli 2 akım sitometri laboratuvarının sonuçlarının birbiriyle ve MKH için uluslararası referans laboratuvarın moleküler yöntem (PCR) sonuçlarıyla uyumunu karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Temmuz 2013-Mayıs 2025 arası eş zamanlı en az 2 farklı laboratuvarlarda MKH incelemesi yapılmış, yeni tanı ve relaps pediatrik B-ALL hastaları, çalışmaya alındı. İS MKH sonucu pozitif olanlardan diğer tedavi aşamalarında MKH incelemesi gönderildi. Tüm hastalar için merkezimizde AS ile MKH incelemesi, ayrıca bazı hastalara eş zamanlı Acıbadem Üniversitesi Labmed Klinik Laboratuvarı'nda AS ile MKH incelemesi yapıldı ve AS-1 ve AS-2 olarak tanımlandı. AS MKH incelemesinde hücre sayıları kaydedildi. Ayrıca ekonomik olarak karşılayabilen hastalardan eş zamanlı Heidelberg Üniversitesi PCR MKH laboratuvarına örnek gönderildi. MKH $\geq 1x10^{-4}$ pozitif olarak kabul edildi. Farklı laboratuvarlarda eş zamanlı MKH sonuçları kalitatif uyum için tüm zamanlarda ve İS ve KS için ayrı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPPS 20 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler ve kalitatif uyum (concordance) incelemeleri ile gerçekleştirildi. MKH kalitatif uyumu, Cohen's kappa () katsayısı ile verildi. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: B-ALL tanılı 66 hastanın (55 yeni tanı ve 11 relaps) 379 MKH sonucu çalışmaya dahil edildi. İncelemelerin 171'i AS-1, 131'i AS-2 ve 77'si PCR MKH laboratuvarında gerçekleşti. Örneklerin 130'u AS-1 ve AS-2, 75'i AS-1 ve PCR, 40'ı AS-2 ve PCR ve 39'u her 3 laboratuvarda eş zamanlı çalışıldı. Her 2 akım sitometri laboratuvarında eş zamanlı olarak çalışılan tüm zamanlardaki örnekler için, kalitatif uyum %48'di ve katsayısı 0,113 bulundu (Tablo 1). AS-1 ve PCR laboratuvarında eş zamanlı olarak çalışılan tüm zamanlardaki örnekler için kalitatif uyum %85 ve katsayıları 0,595 bulundu (Tablo 2). AS-2 ve PCR laboratuvarında tüm zamanlardaki örnekler için kalitatif uyum %50'ydi ve katsayıları 0,121 bulundu (Tablo 3). MKH için referans laboratuvarı kabul edilen merkezde PCR ile İS MKH değerlendirilen 40 eş zamanlı analizin 14'ünde (%35) MKH pozitif olarak bulundu. İS dönemde PCR MKH pozitif olan 14 eş zamanlı analizin AS-1 sonuçlarında ise 7'si (%50) MKH negatifti. İS dönemde PCR MKH pozitif olan 7 eş zamanlı analizin AS-2 sonuçlarındaysa 1'inde (%14) MKH negatif olarak değerlendirildi. KS dönemde PCR MKH incelemesiyle 25 eş zamanlı analizin 20'sinde (% 80) MKH negatifti. KS dönemde PCR MKH negatif olan 20 eş zamanlı analizin AS-1 sonuçlarında pozitiflik saptanmadı. KS dönemde PCR MKH negatif olan 13 eş zamanlı analizin AS-2 laboratuvarında yapılan sonuçlarındaysa 9'unda (%69) MKH pozitifti.

Sonuç ve öneriler: Ülkemizde MKH konusunda çok deneyimli 2 akım sitometri laboratuvarının sonuçlarının kalitatif uyumu %48 olarak istenenden (>%90) çok düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca referans laboratuvarının PCR MKH sonuçları ile eş zamanlı AS-1 ve AS-2 sonuçlarının kalitatif uyumu istatistiksel olarak katsayısına göre değerlendirildiğinde sırasıyla orta ve çok düşük derecede uyumla istenenin altında bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma ALL tedavisinin yoğunluğunu ve prognozunu belirleyen en önemli prognostik faktör olan MKH incelemelerinin ülkemizde istenen düzeyde tutarlı ve güvenilir yapılamadığını göstermektedir. Sorunun çözümü için önerimiz, her merkezin MKH incelemesini kendi merkezinde yapması yerine ülke genelinde tüm teknik olanakların sağlandığı ve en önemlisi bu konuya kendini adamış çok bilgili ve deneyimli kalıcı laboratuvar sorumlularının olduğu referans akım sitometri MKH laboratuvarının oluşturulmasıdır. Diğer bir çözüm ise, daha pahalı ve daha uzun sürede sonuç alınmakla birlikte uygulayıcıya daha az bağımlı ve daha az yorum gerektiren moleküler yöntemlerle (PCR veya NGS gibi) MKH incelemesi için merkezi bir referans laboratuvarın oluşturulmasıdır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Minimal kalıntı hastalık, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Akım Sitometri, Polimeraz zincir reaksiyon, Pediatri

Kaynaklar

1. Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, Well C, Dietz K, Coustan-Smith E, Campana D, Koscielniak E, Niemeyer C, Schlegel PG, Müller I, Niethammer D, Bader P. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. Br J Haematol. 2005 Mar;128(6):774-82.
2. Gaipa G, Cazzaniga G, Valsecchi MG, Panzer-Grümayer R, Buldini B, Silvestri D, Karawajew L, Maglia O, Ratei R, Benetello A, Sala S, Schumich A, Schrauder A, Villa T, Veltroni M, Ludwig WD, Conter V, Schrappe M, Biondi A, Dworzak MN, Basso G. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2012 Oct;97(10):1582-93.
3. Ryan J, Quinn F, Meunier A, Boublikova L, Crampe M, Tewari P, O'Marcaigh A, Stallings R, Neat M, O'Meara A, Breatnach F, McCann S, Browne P, Smith O, Lawler M. Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukaemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. Br J Haematol. 2009 Jan;144(1):107-15.
4. Malec M, van der Velden VH, Björklund E, Wijkhuijs JM, Söderhäll S, Mazur J, Björkholm M, Porwit-MacDonald A. Analysis of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison between RQ-PCR analysis of Ig/TcR gene rearrangements and multicolor flow cytometric immunophenotyping. Leukemia. 2004 Oct;18(10):1630-6.
5. Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, Campana D. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2004 May;18(5):934-8.
6. Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, Veltroni M, Schumich A, Maglia O, Karawajew L, Benetello A, Pötschger U, Husak Z, Gadner H, Biondi A, Ludwig WD, Basso G. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. Cytometry B Clin Cytom. 2008 Nov;74(6):331-40.
7. Kovach AE, Wood BL. Updates on lymphoblastic leukemia/lymphoma classification and minimal/measurable residual disease analysis. Semin Diagn Pathol. 2023 Nov;40(6):457-471.
8. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochemia Medica. 2012 Oct;22(3):276-282.

Tablo 1. Akım sitometri laboratuvarlarının eş zamanlı MKH sonuçlarının karşılaştırılması

a. Tüm örneklerin karşılaştırılması

AS-1 (+)	4	19
AS-1 (-)	43	64
N : 130	**AS-2 (-)**	**AS-2 (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 62/130 (%48)
κ katsayısı: 0,113 (çok düşük derecede uyum)

b. İndüksiyon tedavisi sonrası (İS) sonuçların karşılaştırılması

AS-1 (+)	2	12
AS-1 (-)	13	22
N : 49	**AS-2 (-)**	**AS-2 (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 25/49 (%51)
κ katsayısı: 0,160 (çok düşük derecede uyum)

c. Konsolidasyon tedavisi sonrası (KS) sonuçların karşılaştırılması

AS-1 (+)	0	4
AS-1 (-)	13	21
N : 38	**AS-2 (-)**	**AS-2 (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 17/38 (%44)
κ katsayısı: 0,115 (çok düşük derecede uyum)

Tablo 2. Akım sitometri-1 (AS-1) laboratuvarı ile eş zamanlı PCR MKH sonuçlarının karşılaştırılması

AS-1 (+)	2	12
AS-1 (-)	52	9
N : 75	**PCR (-)**	**PCR (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 64/75 (%85.3)
κ katsayısı: 0,595 (orta derecede uyum)

b. İndüksiyon tedavisi sonrası (İS) sonuçların karşılaştırılması

AS-1 (+)	1	7
AS-1 (-)	25	7
N : 40	**PCR (-)**	**PCR (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 32/40 (%80.0)
κ katsayısı: 0,512 (orta derecede uyum)

c. Konsolidasyon tedavisi sonrası (KS) sonuçların karşılaştırılması

AS-1 (+)	0	3
AS-1 (-)	20	2
N : 25	**PCR (-)**	**PCR (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 23/25 (%92.0)
κ katsayısı: 0,706 (iyi derecede uyum)

Tablo 3. Akım sitometri-2 (AS-2) laboratuvarı ile eş zamanlı PCR MKH sonuçlarının karşılaştırılması

AS-2 (+)	18	7
AS-2 (-)	13	2
N : 40	**PCR (-)**	**PCR (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 20/40 (%50)
κ katsayısı: 0,121 (çok düşük derecede uyum)

b. İndüksiyon tedavisi sonrası (İS) sonuçların karşılaştırılması

AS-2 (+)	9	6
AS-2 (-)	8	1
N :24	**PCR (-)**	**PCR (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 14/24 (%58.3)
κ katsayısı: 0,245 (düşük derecede uyum)

c. Konsolidasyon tedavisi sonrası (KS) sonuçların karşılaştırılması

AS-2 (+)	9	1
AS-2 (-)	4	1
N : 15	**PCR (-)**	**PCR (+)**

Kalitatif uyum (concordance): 5/15 (%33,3)
κ katsayısı: -0,071 (uyum yok)

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

BS-07 **Referans Numarası: 293**

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARA KALITSAL YATKINLIK, GENOMİK VARYASYONLAR VE KLİNİK ÖNEMİ

Yücel Erbilgin[1], Khusan Khodzhaev[1,2], Tuğçe Sudutan[1,2], Deniz Tuğcu[4], Hikmet Gülşah Tanyıldız[4], Muhlis Cem Ar[5], Tuğrul Elverdi[5], Rejin Kebudi[3], Ayça Kıykım[6], Süheyla Ocak[6], Sümeyye Kocaağa[1,2], Sinem Fırtına[7], Hülya Yılmaz Tekinhatun[10,6], Sevgi Beşışık[8], Zeynep Karakaş[4], Serap Karaman[4], Burhan Ferhanoğlu[9], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ad.
[2]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[3]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad.
[5]İstanbul-cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad.
[6]İstanbul-cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad.
[7]İstanbul-cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Ad.
[8]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad.
[9]Koç Üniversitesi, Koç Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ad.
[10]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Amaç: Lenfoproliferatif hastalıklar (LPH) konjenital veya edinilmiş bağışıklık bozuklukları, enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar ve patojenik genetik değişimler ile gelişen bir grup hastalıktır. LPH'lere germline yatkınlığın tanımlanması; risk değerlendirmesi, erken tanı ve takip, tedavi planlaması ve hedefe yönelik tedavilerin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, kansere germline yatkınlık endikasyonları olan LPH'li olgularda germline varyasyonların tanımlanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Germline tanı endikasyonlarına sahip 57 aile (Hodgkin lenfoma n=31, non-Hodgkin lenfoma n=15, akut lenfoblastik lösemi n=5 ve lenfoproliferasyon n=6) ve 159 aile bireyi çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil1A). Tanı zamanı medyan yaş çocuklarda 16 (minimum 1,5-maksimum 19), yetişkinlerde 39,5 (minimum 20-maksimum 58) idi (Şekil 1B). Toplam 77 kişi tüm ekzom dizileme (TED) (Agilent SureSelect Human All Exon V6 Kit, Illumina NovaSeq6000 platformu) ve 10 hasta SNP array (Illumina Infinium Omni5, Illumina) yöntemi ile taranmıştır. TED analizlerinde tespit edilen varyasyonlar ACMG standartlarına göre değerlendirilmiştir. Aile bireylerinde varyant segregasyonları Sanger dizileme yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: Hastalar ailede kanser öyküsü, sendromik bulgular, akraba evliliği, toksisite/nüks, ikincil kanserler ve multifokal tümör varlığı gibi germline yatkınlık kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Olguların %85'inde pozitif aile öyküsü ve %54 akraba evliliği vardır (Şekil 2). İlk aşamada 57 aileden 65 etkilenmiş bireyde 36 patojenik/muhtemel patojenik varyant, 22 önemi belirsiz varyant (VUS) önceliklendirilmiştir. Bunlar yanlış anlamlı (n=34), çerçeve kayması (n= 11), erken dur kodon (n=8) ve kırpılma bölgesi (n=5) varyantlarıdır (Şekil 3). Önceliklendirilen genler en fazla primer immün yetmezlik, homolog rekombinasyon, ilaç direnci ve viral enfeksiyon yolaklarında kümelenmiştir (Şekil 4). LPH'a kalıtsal yatkınlıkta bilinen kanser genlerinin (*ATM, CHEK2, BLM, NF1, BIRC6 vb.)* yanı sıra, olguların %50'sinde primer immün yetmezlik ile ilişkilendirilmiş genlerde (*ITK, RAG1/2, CD70, TNFSF9* vb.) varyasyonlar belirlenmiştir. Bilinen sürücü kanser genlerinden olan *CHEK2* dört ailede tespit edilirken, iki ailede de patojenik *ATM* varyasyonları tespit edilmiştir. Çalışmamızda *PXR, DTX3L* gibi yeni aday genler de ise fonksiyonel çalışmalar planlanmıştır. SNP array analizleri ile sendromik ve immun yetmezlik bulguları olan bir HL ailesinde 8p23.1 bölgesinde delesyon saptanmıştır.

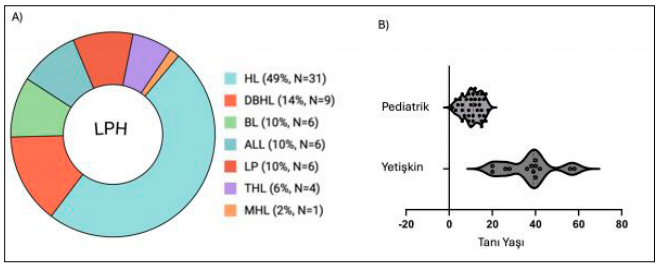
Yorum: LPH hastalarında TED, spesifik endikasyonlara sahip hastalarda (aile öyküsü, immün yetmezlik zemini, sekonder kanserler vb.) kansere germline yatkınlığın ortaya çıkarılması bakımından verimli bir yaklaşımdır. Olguların %50'sinden fazlasında immün yetmezlik ile ilişkili genlerde germline varyasyonlar tesit edilmesi, bu gibi hastalarda multidisipliner klinik yaklaşımın gerekliliğini göstermektedir. Segregasyon analizleri ile çözümlenen aileler genetik danışmaya yönlendirilmiş, tespit edilen asemptomatik bireylerin takip planlamaları yapılmıştır. Nakil sürecindeki olgularımızda ilgili varyantlar için aile içinde taramalar yapılmış, donörlerde yapılan genetik incelemeler ile sağlıklı donörlerin seçimine katkı sağlanmıştır. İmmün yetmezlik tanısı olmayan ancak yaptığımız genom analizleri sonucunda immün yetmezlik tanısı alan olgular immünoloji kliniklerinde takibe alınmıştır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TSA-2023-39470) ve İstanbul Kalkınma Ajansı İSTisNA - İstanbul Tanısız ve Nadir Hastalıklara Çözüm Platformu Projesi (TR10/22/TNH/0001) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Lenfoproliferatif Hastalıklar, Kansere Genetik Yatkınlık, Tüm Ekzom Dizileme, SNP array

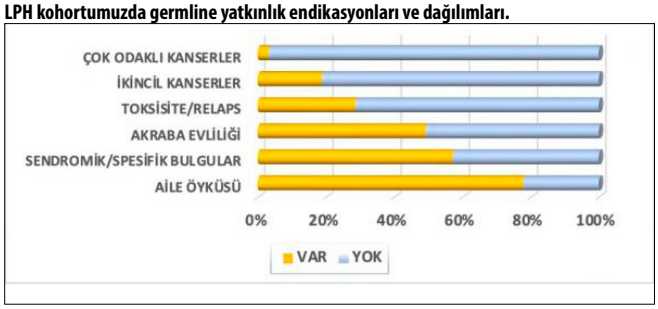
Kaynaklar

1. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med. 2015;373(24):2336-46.
2. Jette J. Bakhuizen, Franck Bourdeaut, Karin A.W. Wadt, Christian P. Kratz, Marjolijn C.J. Jongmans, et al. Genetic testing for childhood cancer predisposition syndromes: Controversies and recommendations from the SIOPE Host Genome Working Group meeting 2022, EJC Paediatric Oncology, 2024;100176
3. Brozou T, Yasin L, Brandes D, Picard D, Walter C, Varghese J, et al. Resolving inherited and de novo germline predisposing sequence variants by means of whole exome trio analyses in childhood hematological malignancies. Front Pediatr. 2022;10:1080347.
4. Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E, Hoogerbrugge PM, Ligtenberg MJ, Kuiper RP, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. Eur J Med Genet. 2016;59(3):116-25.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J. et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.
6. Goudie C, Witkowski L, Cullinan N, Reichman L, Schiller I, Tachdjian M, et al. Performance of the McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines for Identifying Cancer Predisposition Syndromes. JAMA Oncol. 2021;7(12):1806-14.
7. Schlegelberger B, Mecucci C, Wlodarski M. Review of guidelines for the identification and clinical care of patients with genetic predisposition for hematological malignancies. Fam Cancer. 2021;20(4):295-303.
8. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W. et al..The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1508-1520.

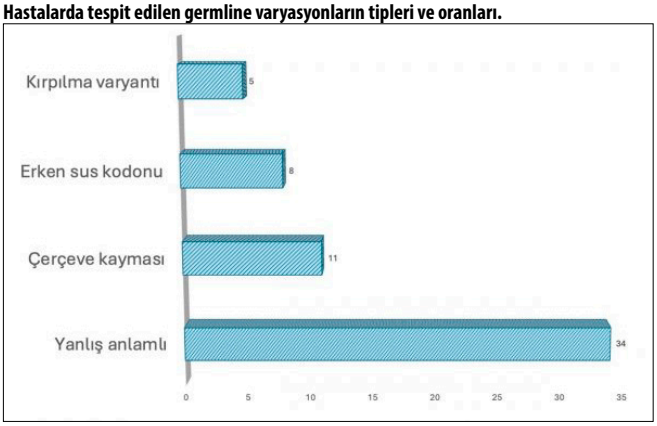


Şekil 1. A) LPH alt grupları, B) Tanı yaşı dağılımları. HL:Hodgkin lenfoma, DBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, BL: Burkitt lenfoma, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, LP: Lenfoproliferasyon, THL: T hücreli lenfoma, MHL: Mantle hücreli lenfoma

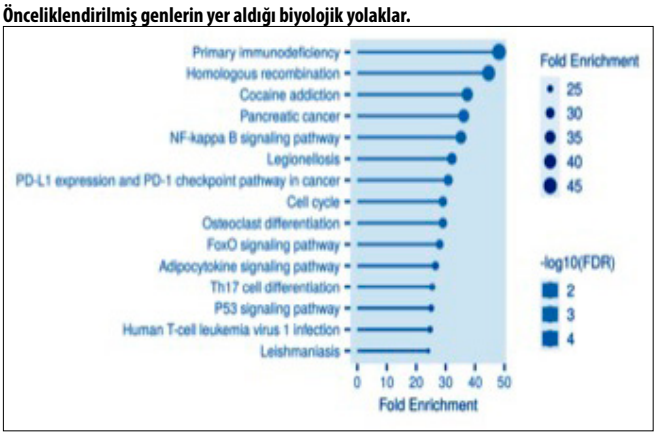
LPH kohortumuzda germline yatkınlık endikasyonları ve dağılımları.



Hastalarda tespit edilen germline varyasyonların tipleri ve oranları.



Önceliklendirilmiş genlerin yer aldığı biyolojik yolaklar.



51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

28 Ekim-2 Kasım 2025, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Sözel Bildiriler

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-01 **Referans Numarası: 3**

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE YENİ NESİL DİZİLEME İLE SAPTANAN MUTASYONLARIN TROMBOTİK RİSK VE PROGNOZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Ahmet Yigitbasi[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Güray Aygün[1], Ahmet Balcı[1], Fulya Öz Puyan[2], Nuray Can[2], Ahmet Muzaffer Demir [1]

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

Giriş: Myeloproliferatif neoplazmlar (MPN), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibroz (PMF), sınıflandırılamayan MPN (MPN-U), kronik nötrofilik lösemi (CNL) ve miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmları (MPN/MDS) içeren heterojen bir hematolojik malignite grubudur. Sıklıkla JAK2, CALR ve MPL gibi sürücü mutasyonlar bulunmakta olup, bunlara somatik mutasyonlar (TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2 vb.) eşlik edebilmektedir. Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisindeki ilerlemeler, tanısal doğruluğu artırmakta ve hastalık prognozu ile ilişkili temel mutasyonları ortaya koymaktadır. Ancak bu ilerlemelere rağmen, MPN'de trombotik riskin genetik belirleyicileri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızın, MPN hastalarında trombotik komplikasyonlar ile ilişkili mutasyonel yapının kapsamlı bir analizini sunarak bu mutasyonların hastalık patogenezine ve klinik önemine dair yeni bilgiler sağlamaktır.

Yöntemler: 2018–2025 yılları arasında WHO-2022 kriterlerine göre MPN tanısı almış 125 hasta, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda geriye dönük olarak yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle mutasyon durumu açısından değerlendirildi. Toplam 125 MPN hastasının kemik iliği aspiratlarından elde edilen örneklerde, 78 geni içeren özel bir myeloid NGS paneli kullanılarak somatik mutasyon profilleme gerçekleştirildi. Dizileme işlemi Illumina NextSeq platformunda yapıldı; klinik olarak anlamlı varyantlar (VAF ≥ %2) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Patoloji Laboratuvarı'nda Qiagen Clinical Insight yazılımı ile yorumlandı. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 27.0 ile; tanımlayıcı istatistik, kategorik değişkenler için Ki-kare, sürekli değişkenler için ANOVA ve Dunnett post-hoc, tromboz öngörü için lojistik regresyon ve sağkalım için Cox regresyon kullanılmıştır

Bulgular: Toplam 125 MPN hastası (medyan yaş: 66; %67,2'si ≥60 yaş) değerlendirildi. Hastaların 64'ü kadın (%51,2), 61'i erkekti (%48,8). Hipertansiyon %43,2, diyabet mellitus %29,6, polifarmasi ise %55,2 oranında gözlendi. MPN alt tipleri; PV (%19,2), ET (%17,6), PMF (%34,4), MPN-U (%21,6), MPN/MDS (%5,6) ve CNL (%1,6) olarak belirlendi. Sürücü mutasyonlar arasında JAK2 (%54,4), CALR (%3,7) ve MPL (%4,8) saptandı. Ek mutasyonlar ise TET2 (%19,2), DNMT3A (%14,4), ASXL1 (%11,2), TP53 (%6,4), RUNX1 (%5,6), SRSF2 (%4,8) ve SF3B1 (%4) olarak gözlendi. Arteriyel hadise, primer olarak kardiyak olay, %44 hastada görüldü ve ileri yaş ($p < 0.001$), ileri derecede kemik iliği fibrozisi ($p = 0.003$), polifarmasi ($p < 0.001$) ve JAK2+ASXL1 mutasyon birlikteliği ($p = 0.041$) ile anlamlı ilişkiliydi. Venöz tromboembolizm (VTE) %29,6 hastada izlendi ve polifarmasi ($p = 0.011$), JAK2 allel yükü ($p = 0.034$), TET2 mutasyonu ($p = 0.024$) ile ilişkili bulundu. JAK2 ve TET2 mutasyonlarının birlikte bulunması, bu ilişkiyi daha da güçlendirdi ($p = 0.002$). Kemik iliği fibrosis ile SRSF2 ($p = 0.048$) ve SF3B1 ($p < 0.001$) mutasyonları anlamlı korelasyon göstermiştir.

Sonuç: MPN hasta grubunda kardiyovasküler komplikasyonlar, kemik iliği fibrozisi ve hastalık progresyonunu etkileyen moleküler ve klinik belirleyiciler kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. JAK2 mutasyonunun tromboz ile olan ilişkisi, literatürle uyumlu şekilde hasta grubumuzda da doğrulanmış olup; özellikle JAK2 allel yükü ile VTE arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. TET2 mutasyonu gerek bağımsız bir faktör olarak gerekse JAK2 ile birlikte varlık gösterdiğinde VTE riskini belirgin biçimde artırmıştır. DNMT3A ve ASXL1 mutasyonları tek başlarına ne sağkalım süresiyle ne de trombotik olaylarla anlamlı ilişki göstermemekle birlikte, JAK2 ve ASXL1 mutasyonlarının eş zamanlı bulunduğu olgularda trombotik komplikasyonların ve arteriyel olayların anlamlı şekilde daha yüksek oranda gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu durum, JAK2'nin TET2 ve ASXL1 ile birlikte bulunduğu mutasyonel kombinasyonların, vasküler düzeyde aditif ya da sinerjistik bir patojenetik etkide bulunabileceğine işaret etmektedir. Kohortumuzda SRSF2 ve SF3B1 mutasyonları hem kemik iliği fibrozisi hem de hastalık transformasyonu ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş; bu da splicing faktörlerinin hematopoetik mikroçevre üzerindeki belirleyici rolünü desteklemektedir. Genetik belirteçlerin yanı sıra, polifarmasi ve ileri yaş gibi genetik olmayan değişkenlerin de vasküler komplikasyonlar ve fibrotik ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak NGS teknolojisinin kullanımı, MPN hastalarında vasküler riskin öngörülmesine ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyan önemli genetik bilgilerin elde edilmesini sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Myeloproliferatif Hastalıklar, Tromboz, NGS, TET2, ASXL1, SRSF2

Kaynaklar

1. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, Barbui T, Arber DA, Tefferi A. Myeloid neoplazmlar ve akut lösemilerin uluslararası konsensüs sınıflandırması: miyeloproliferatif neoplazmlar. American Journal of Hematology, Ocak 2023.
2. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, Lehmann T, Passweg J, Stern M, Kralovics R, Skoda RC. Miyeloproliferatif neoplazmlarda somatik mutasyonların klonal evrimi ve klinik korelasyonları, Blood - Nisan 2014.
3. McNamara CJ, Panzarella T, Kennedy JA, Arruda A, Claudio JO, Daher-Reyes G, Devlin R, Tsui H, Su J, Stockley T, Sukhai M, Kanwar N, Chan S, Maze D, Schimmer A, Schuh A, Sibai H, Viswabandya A, Yee K, Minden MD, Kamel-Reid S, Gupta V. Hızlanmış ve blast faz miyeloproliferatif neoplazmların mutasyonel profili hasta sonuçlarını etkiler. Blood Advances - Ekim 2018.
4. Segura-Díaz A, Stuckey R, Florido Y, González-Martín JM, López-Rodríguez JF, Sánchez-Sosa S, González-Pérez E, Sáez Perdomo MN, Perera MDM, de la Iglesia S, Bilbao-Sieyro C. Polisitemia Vera Hastalarında Trombotik Riskin Belirlenmesi: DNMT3A/TET2/ASXL1 Mutasyonlarının Prediktif Rolü. Cancers (Basel) - Nisan 2020
5. Ha JS, Jeon DS, Kim JR, Ryoo NH, Suh JS. Miyeloproliferatif Neoplazmlarda TET2 Gen Mutasyonunun Analizi. Annals of Clinical and Laboratory Science, 2014.
6. Ricci C, Spinelli O, Salmoiraghi S, Finazzi G, Carobbio A, Rambaldi A. Primer ve Sekonder Miyelofibrozda ASXL1 Mutasyonları. British Journal of Haematology, Şubat 2012.
7. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, Gangat N, Mannarelli C, Ketterling RP, Rotunno G, Knudson RA, Susini MC, Laborde RR, Jones A, Zoi K, Reiter A, Duncombe A, Pietra D, Rumi E, Cervantes F, Barosi G, Cazzola M, Cross NC, Tefferi A. Primer Miyelofibrozda Mutasyonlar ve Prognoz. Leukemia - Eylül 2013.
8. Chia YC, Siti Asmaa MJ, Ramli M, Woon PY, Johan MF, Hassan R, Islam MA. Trombotik Miyeloproliferatif Neoplazmların Moleküler Genetiği: Kişiselleştirilmiş Onkolojideki Yansımaları. Diagnostics (Basel) - Ocak 2023.
9. Khoury JD et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia July, 2022.
10. Öz Puyan F, Alkan S. The Progress of Next Generation Sequencing in the Assessment of Myeloid Malignancies. Balkan Med J. 2019 Feb 28;36(2):78-87

Table 1. Demographics, Clinical, And Genetic Characteristics Of 125 Patients with Diagnosed With MPN

Characteristics	n = 125
Sex, n (%)	
Female	64 (51.2)
Male	61 (48.8)
Age at diagnosis, years	
Median (Range)	66 (22-88)
Age categories, n (%)	
≤ 60 years	41 (32.8)
> 60 years	84 (67.2)
Comorbidities, n (%)	
Hypertension (HT)	54 (43.2)
Diabetes Mellitus (DM)	37 (29.6)
Coronary Artery Disease alongside HT&DM	26 (20.8)
MPN Subtypes, n (%)	
PV	24 (19.2)
ET	22 (17.6)
PMF	43 (34.4)
MPN-U	27 (21.6)
MPN/MDS	7 (5.6)
CNL	2 (%1.6)
Mutational Landscape, n (%)	
JAK2	68 (54.4)
CALR	5 (3.7)
MPL	6 (4.8)
TET2	24 (19.2)
DNMT3A	18 (14.4)
ASXL1	14 (11.2)
TP53	8 (6.4)
RUNX1	7 (5.6)
SRSF2	6 (4.8)
SF3B1	5 (4)
≥3 Clonal Hematopoiesis Mutations	14 (11.2)
Venous thromboembolism n (%)	37 (29.6)
Arterial events, n (%)	55 (44)
Polypharmacy, n (%)	69 (55.2)
JAK Allele Burden %	21.14 (0-94)
Mean (Range)	
Bone Marrow Fibrosis, n (%)	
Grade 0-1	52 (41.6)
Grade 2-3	73 (58.4)
Transformation, n (%)	27 (21.6)
Status, n (%)	22 (17.6)
Deceased	
Overall Survival, months	36.12 (3-200)
Mean (min-max)	

Table 2. Multivariable Analysis of Genetic Risk Factors for Vascular Complications in Patients Diagnosed with MPN

Characteristics	Venous Thromboembolism in Patients Diagnosed with MPN n: 37		Arterial Events in Patients Diagnosed with MPN n: 55	
		p value		p value
Gender, n				
Male	18	0.845	29	0.474
Female	19		26	
Age, median	67	0.009	74	<0.001
Mutational Landscape, n				
JAK2	25	0.076	31	0.721
CALR	0	0.320	2	0.613
MPL	1	0.669	3	0.540
TET2	**12**	**0.024**	12	0.648
DNMT3A	8	0.165	8	0.582
ASXL1	6	0.350	9	0.153
TP53	1	0.434	6	0.137
RUNX1	1	0.673	4	0.698
SRSF2	2	0.575	5	0.086
SF3B1	3	0,153	4	0.168
JAK2 with the addition of TET2	**11**	**0.002**	9	0.248
JAK2 with the addition of ASXL1	4	0.350	**6**	**0.041**
Polypharmacy, n	**27**	**0.011**	**46**	**< 0.001**
JAK2 Allele Burden, median	**29**	**0.034**	12	0.064
Bone Marrow Fibrosis (grade 2-3), n	24	0.103	40	**0.003**

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-02 **Referans Numarası: 21**

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERİTROSİT KONSANTRESİ TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI: GÜNCEL STRATEJİLER IŞIĞINDA RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Nogay Öğünçlü[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[2], Nuray Duman[3], Can Akyıldız[3], Sultan Okur Acar[2], Şebnem Yılmaz[2], Funda Erdoğan[3], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bd
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bd

Giriş: Kan transfüzyonları, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sıkça uygulanan destek tedavilerindendir. Yenidoğan bakımındaki ilerlemeler sağkalımı artırsa da, transfüzyon ihtiyacında da artışa yol açmıştır. Yenidoğanın fizyolojik ve hematolojik özellikleri transfüzyon kararlarının bireyselleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Eritrosit konsantresi (EK) transfüzyonları yaşam kurtarıcı olabilmekle birlikte; nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi ciddi morbiditelerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle transfüzyon kararı verilirken yarar-risk dengesi dikkatle değerlendirilmelidir.

Son yıllarda öne çıkan Hasta Kan Yönetimi (HKY) yaklaşımı, gereksiz transfüzyonların önlenmesi ve kısıtlayıcı transfüzyon eşiklerinin benimsenmesiyle klinik uygulamalarda güvenli ve etkili bir standardizasyon sağlamayı amaçlamaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, YYBÜ'de uygulanan EK transfüzyonlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Transfüzyon uygulanan olguların demografik ve klinik özellikleri, transfüzyon eşikleri ve sıklığı ile gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve klinik durumlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, HKY yaklaşımı ve kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin transfüzyon uygulamaları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin, daha güvenli ve etkin transfüzyon protokollerinin geliştirilmesine katkı sunması beklenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2019 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'de yatmış ve en az bir kez EK transfüzyonu uygulanmış 251 hasta incelendi. Uygulanan EK transfüzyonları kan bankası kayıtları ve probel sistemi aracılığıyla retrospektif olarak taranmıştır. Veriler, IBM ® SPSS ® 29 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya, toplam 251 yenidoğan hasta dahil edilmiş ve bu hastalara 323 EK transfüzyonu uygulanmıştır. Çalışma döneminde YYBÜ'ye yatırılan 1588 hastanın %15,8'ine transfüzyon uygulanmış, hasta başına ortalama transfüzyon sayısı 1,29 olarak hesaplanmıştır. Transfüzyonların %43,7'si ilk 14 gün içinde, %26,6'sı 15–28 gün arasında ve %29,7'si 28. günden sonra gerçekleştirilmiştir. Hastaların %73'ü preterm, %27'si termdir; ortalama gestasyonel yaş 31,2 ± 5,4 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1726,4 ± 1050,5 gramdır.

Tüm transfüzyon ürünleri ışınlanmış ve lökofiltrelenmiş olup, herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Uygulanan transfüzyon hacmi ortalama 15,2 ± 1,5 mL/kg (IQR: 10–30 mL/kg) olup güvenli sınırlar içerisindedir.

Transfüzyon öncesi Hb düzeyi ortalama 8,7±1,6 g/dL, ortanca 8,7 g/dL (IQR: 7,7–9,7) saptanmış; transfüzyon sonrası ise ortalama 11,8±2,1 g/dL, ortanca 11,6 g/dL (IQR: 10,1–13,3) düzeyine yükselmiştir.Transfüzyon sırasında en sık gözlenen klinik durum solunum desteği ihtiyacı (%84,2) olup, bunu sepsis (%56,3), konjenital kalp hastalığı (%45,8), hipoksi (%39,6), RDS (%36,8), asidoz (%29,4), İVK (%29,1), hipotansiyon (%22,3) ve BPD izlemektedir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), apne, NEK, girişim yerinden kanama ve metabolik hastalıklar daha nadir izlenmiştir. Perinatal hemoraji yalnızca bir olguda görülmüştür.

Alt grup analizlerinde, <1000 gram doğum ağırlığına sahip bebeklerde solunum desteği, RDS ve BPD oranlarının; ≥1501 gram olanlarda ise sepsis, hipotansiyon ve DİK oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, prematüre bebeklerde immatüritenin; term bebeklerde ise sistemik klinik durumların transfüzyon kararını etkilediğini göstermektedir.

2019–2021 yıllarında 157 hastaya 210 transfüzyon (%17,5), 2022–2023 döneminde ise 94 hastaya 113 transfüzyon (%13,6) uygulanmıştır. Hasta başına transfüzyon oranı sırasıyla 1,34 ve 1,2 olup, 2021 sonrası hemoglobin düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,001). Bu durum, Türk Neonatoloji Derneği'nin 2021 yılında güncellediği rehber doğrultusunda daha kısıtlayıcı bir transfüzyon yaklaşımının benimsendiğini göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışma, YYBÜ'de EK transfüzyonu uygulanan hastaların büyük çoğunluğunu prematüre bebeklerin oluşturduğunu, transfüzyon kararlarının ve hemoglobin eşik değerlerinin gestasyonel yaş ile klinik durumlara göre farklılaştığını ve yıllar içindeki değişimini göstermiştir. Transfüzyonların çoğu doğum sonrası ilk 14 gün içinde uygulanmış, uygulama hacimleri önerilen güvenli sınırlar içinde kalmıştır. Tüm ürünler lökofiltrelenmiş ve ışınlanmış olarak kullanılmış, transfüzyonlar kısıtlayıcı stratejilerle gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, HKY ilkeleri doğrultusunda bireyselleştirilmiş ve güncel rehberlerle uyumlu bir yaklaşımın benimsendiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğanda kan transfüzyonu, eritrosit konsantresi, prematüre, transfüzyon, hemoglobin, hasta kan yönetimi

Kaynaklar

1. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. Neonatology. 2018;114(1):7–16.
2. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. Vox Sang [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 May 27];116(4):366–78.
3. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos E V., Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in need of transfusion (pint) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr. 2006 Sep;149(3):301-307.e3.
4. Kim DH. Transfusion practice in neonates. Korean J Pediatr [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 May 27];61(9):265–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185018/
5. New H V., Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 May 27];175(5):784–828. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861734/
6. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2025 Jun 18];383(27):2639–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382931/
7. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. JAMA https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769262
8. Dos Santos AMN, Guinsburg R, Procianoy RS, Sadeck LDSR, Netto AA, Rugolo LM, et al. Variability on red blood cell transfusion practices among Brazilian neonatal intensive care units. Transfusion (Paris) [Internet].
9. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, Henrichs KF, Wang H, Powers KS, et al. Outcomes Using a Conservative Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy in Infants Requiring Cardiac Operation. Ann Thorac Surg [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 May 27];103(1):206–14.
10. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 Jun 18];115(6):1685–91.
11. Goel R, Cushing MM, Tobian AAR. Pediatric patient blood management programs: not just transfusing little adults. Transfus Med Rev. 2016;30(4):235–41. doi:10.1016/j.tmrv.2016.07.004

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-03 **Referans Numarası: 26**

AZERBAYCAN'DAKİ HEMOFİLİ A HASTALARINDA HETEROJEN GRUPLARINDA (İNHİBİTÖRLÜ/İNHİBİTÖRSÜZ HASTALARDA) EMİCİZUMAB PROFİLAKSİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Mina Adıgoza[1], Firangiz Nai[1], Shabnam Vala[1], Asya İsmayıle[1], Elmira Gada, Alamdar Jav

[1]*Prof . M. Mirgasimov Adına Klinik Şehir Hastanesi , Bakü, Azerbeycan*
[2]*A. Aliyev Adına Azerbaycan Devlet Hekimleri Geliştirme Enstitüsü, Baku , Azerbeycan*

Giriş: Hemofili A (HA), VIII pıhtılaşma faktörünün eksikliğiyle karakterize edilen, X'e bağlı resesif bir kanama bozukluğudur. Faktör VIII replasman tedavisinin uzun süreli kullanımı, bazı hastalarda inhibitör gelişimi ve sık sık infüzyon gereksinimi gibi çeşitli zorluklar yarata biliyor.Emicizumab , Faktör VIII fonksiyonunu taklit eden bispesifik monoklonal bir antikordur ve, inhibitör pozitif ve negatif Hemofili hastaları için yeni bir profilaktik tedavi seçeneği sunmaktadır.

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, Azerbaycan'daki ağır Hemofili A'lı (FVIII ≤%1) pediatrik ve erişkin hastalarda emicizumab profilaksisinin etkinliğini ve güvenlilik profilini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, Mart 2024 ile Mart 2025 tarihleri arasında Azerbeycanda Prof . M. Mirgasimov adına Klinik Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümünde Emicizumab profilaksisi uygulanan ağır Hemofili A'lı (HA) 15 hasta dahil edilmiştir. Her bir hastanın Emicizumab profilaksisine başlamadan önce ve sonraki yıllık kanama oranları (ABR) ve kanama atakları kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca, emicizumab profilaksisi sırasında ortaya çıkan advers olaylar ve komplikasyonlar da güvenlilik profilini değerlendirmek amacıyla dokümante edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının küçük olması (n=15) nedeniyle istatistiksel analizde Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır.

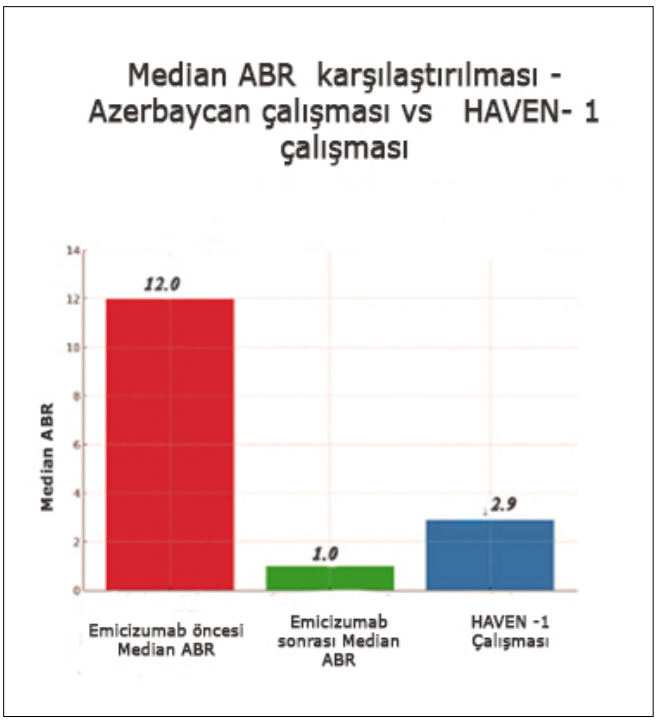
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %66,7'si (10/15) inhibitör pozitif bulunmuştur. Emicizumab profilaksisi sonrası medyan ABR, 12,0 (IQR: 8,0–15,0) değerinden 1,0 (IQR: 0,0–2,0) değerine anlamlı şekilde azalmış olup, %91,7'lik bir düşüş görülmüştür ($p < 0,001$). Emicizimab profilaksisi sonrası hastaların %60'ı (9/15) tamamen kanamasız hale gelmiştir (ABR=0). Kohortumuzda emicizumabın genel etkinlik oranı %91,7 olarak bulunmuştur. Hafif advers olaylar (Grade 1–2) arasında enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (%12,6), baş ağrısı (%6) ve ateş (%6) bildirilmiştir. Hiçbir hastada tromboembolik olay gözlenmemiştir.

Tartışma: Çalışmamızda, Emicizumab profilaksisi, hem inhibitör pozitif hem de negatif hastaları içeren heterojen Azerbaycan popülasyonunda, HAVEN-1 çalışmasına kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiştir (medyan ABR azalması: %91,7 vs. %87). Bu fark, çalışmamızdaki daha uzun takip süresine (48 hafta vs. 24 hafta) ve profilaksinin daha erken başlanmasına bağlanabilir. Ancak, Hasta sayısının küçük olması (n=15) bu retrospektif bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Bu sonuçların doğrulanması için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

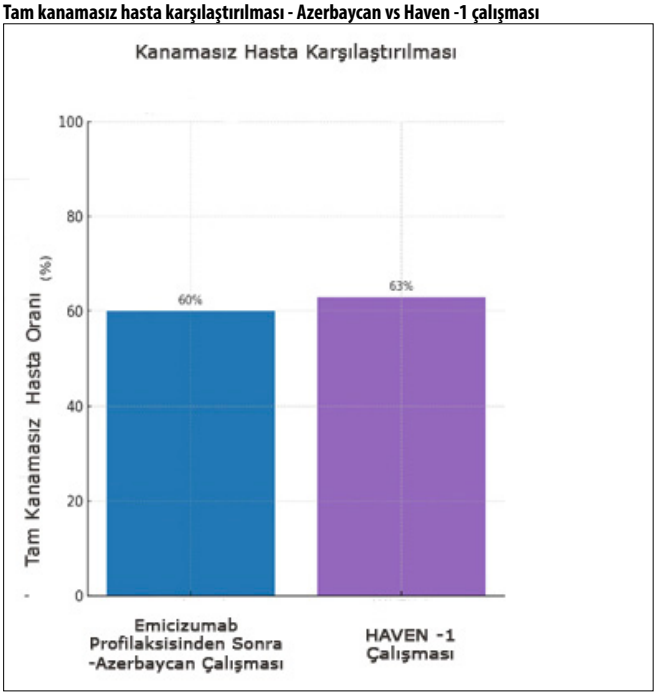
Anahtar kelimeler: Hemophilia A, Inhibitor, Emicizumab, Yıllık Kanama Oranları (ABR), Median ABR,Azerbeycan

Kaynaklar

1. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809–818. doi:10.1056/NEJMoa1703068. PMID: 28691557.
2. Mahlangu J, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018;379:811–822.
3. Hassan T, Zakaria M, Fathy M, Farag A, Abdelhady E, Gameil D, Hashem MA. Evaluation of Safety and Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Egyptian Pediatric Patients with Hemophilia A. Turk J Haematol. 2024;41(4):256–263. doi:10.4274/tjh.galenos.2024.2024.0220. PMID: 39169683; PMCID: PMC11628768.
4. Hassan T, Zakaria M, Fathy M, Farag A, Abdelhady E, Gameil D, Hashem MA. Evaluation of Safety and Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Egyptian Pediatric Patients with Hemophilia A. Turk J Haematol. 2024 Dec 2;41(4):256-263. doi: 10.4274/tjh.galenos.2024.2024.0220. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39169683; PMCID: PMC11628768.

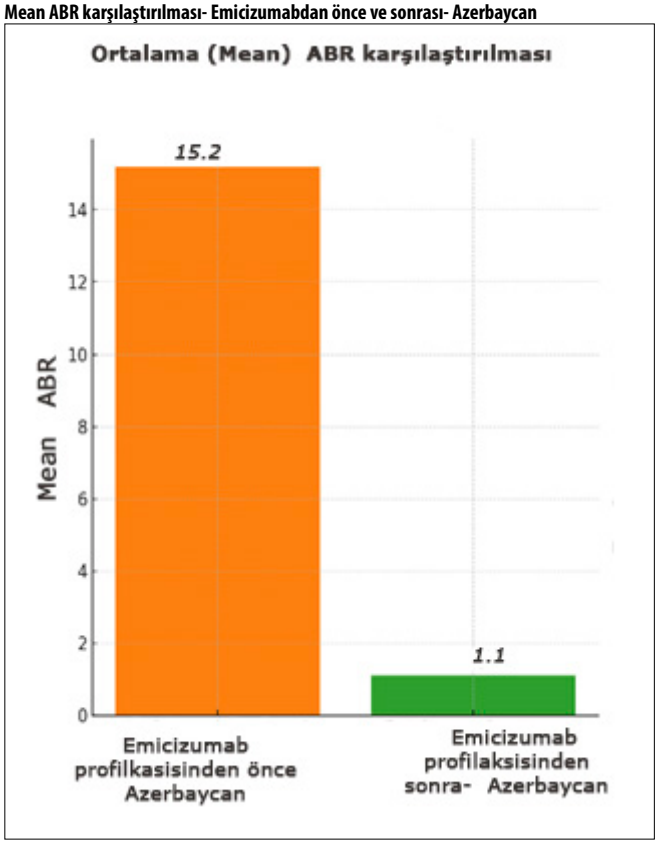


Ortalama ABR karşılaştırılması Azerbaycan çalışmasl vs Haven -1 çalışması



Tam kanamasız hasta karşılaştırılması - Azerbaycan vs Haven -1 çalışması

Mean ABR karşılaştırılması- Emicizumabdan önce ve sonrası- Azerbaycan



"Azerbaycanda yapılan Emicizimab Çalışmasının Etkililiği				
Parametre	***Emicizimabdan önce***	***Emicizimabdan sonra***	***Azalma oranı-% (95% CI)***	***P değeri***
Median ABR (IQR)	12.0 (8.0–15.0)	1.0 (0.0–2.0)	91.7% (87.0–95.0)	<0.001
Mean ABR (±SD)	15.2 ± 9.8	1.1 ± 1.2	92.7% (85.3–97.1)	<0.001
Kanamasız Hasta oranı	0%	60% (9/15)		

Azerbaycan'da yapılan Emicizumab çalışmasının, Uluslararası Haven- 1 çalışmasıyla karşılaştırılması		
Parametre	***Azerbeycan Çalışması 48 hafta***	***Haven-1 çalışması (24 hafta)***
Median ABR (Emicizimab sonrası)	1.0 (95% CI: 0.0–3.0)	2,9
Kanamasız hasta oranı- %	60%	63 %
İncelenen hastalar	İnhibitorlu ve İnhibitorsuz	Yalnız İnhibitorlu hastalar

Çalışmaya alınan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri		
Özellikler	***Değer***	***Yüzde (%)***
Yaş Aralığı	13–39 yaş	
Tanı Konulma Yaşı Aralığı	5 ay – 84 ay (7 yaş)	
Başlangıç Klinik Bulguları	Hasta Sayısı - 15 hasta	
- Deri/mukoza kanamaları	8/15	53.3 %
Eklem içi kanamalar	14/15	93.3 %
- Sünnet sırasında kanama	6/15	33.3 %
Kas içi kanama	7/15	46.7 %
İç organ kanamaları	0/15	0 %
Hemofili A Tipi	Şiddetli Hemofili A – 15 kişi	100%
İnhibitör Durumu		
Negatif	5 kişi	33.3 %
Pozitif	10 kişi	66.7%

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

SS-04 **Referans Numarası: 31**

GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖRÜN HÜCRE MOBİLİZASYONUNDAKİ ROLÜNÜ, LİPOLİTİK ETKİSİNİ AYDINLATMAK İÇİN KEMİK İLİĞİNDE METABOLOM VE ADAY BİR ENZİM OLARAK FOSFOLİPAZ C BETA 2 DEĞERLENDİRMESİ

Nihan Avcu Oral[1], Bihter Muratoğlu[2], Esin Alpdündar Bulut[2], Cemil Can Eylem[3], Tuba Reçber[3], Emirhan Nemutlu [3], Fahriye Duygu Uçkan Çetinkaya[4], Tekin Aksu[4]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Araştırma Ve Uygulama Merkezi
[3]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF), hematopoietik kök hücreleri (HKH) mobilize edici bir faktördür. HKH mobilizasyonunda protein ve lipit metabolizmasının önemli rolleri bulunmaktadır. G-CSF aracılı mobilizasyonda proteazların, membran lipit tabakalarının ve Fosfolipaz C (PLC) enziminin önemi gösterilmiştir. Buna karşın lipit metabolizmasının mobilizasyona etkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız ile G-CSF aracılı mobilizasyonda kemik iliği nişinde gerçekleşen metabolik yolakların ve özellikle lipid metabolizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamızda HKH naklinde verici olan 30 sağlıklı bireyin kemik iliği (Kİ) plazma örnekleri incelenmiştir. HKH toplanmasından önce, in vivo G-CSF maruziyeti olan (2 veya 3 gün) ve olmayan bireylere ait örneklerde; metabolomik-lipidomik analizler ve PLC enzim aktivitesi analizi gerçekleştirilmiştir. Metabolomik analizler Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS) ile lipidomik analizler Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC-qTOF-MS) ile gerçekleştirilmiştir. Fosfolipaz C Enzim Aktivitesi, fosfatidilkolin spesifik fosfolipaz C (PC-PLC) tayin kiti kullanılarak ölçülmüştür.

Sonuçlar: Metabolomik analiz sonuçlarında; G-CSF maruziyeti ile 3-hidroksipropanoik asit, fukoz, glutamik asit, O-fosfo-L-Serin, fosforik asit, ribitol, trimetillizin, miyo-inozitol, okzaloasetik asit metabolitlerinde istatistiksel anlamlı artış; alfa-glukozamin 1-fosfat, prolin, treonin metabolitlerinde ise azalma izlenmiştir. Lipidomik analizde saptanan en anlamlı değişiklikler eter bağlı fosfatidilkolinler gibi hücre zarı ve lipit tabakalarının önemli bileşenlerindeki değişikliklerdedir. PLC analizinde anlamlı farklılık görülmemekle birlikte; G-CSF maruziyeti sonrası ortalama değerlerde azalma meydana gelmiştir. G-CSF maruziyeti olan grupta myo-inositol ve fosforik asit metabolitlerinin arttığı saptanmıştır. Değişen metabolitlerin zenginleştirme ve yolak analizleri incelendiğinde yolak etkisi değişikliğinin en fazla lipit ilişkili yolaklarda (karnitin sentezi, asetil grupların mitokondriye taşınması, inozitol metabolizması) olduğu görülmüş olup, sayı olarak en çok enerji ilişkili yolakların (glikoliz, warburg etkisi, pentoz fosfat yolağı, sitrik asit döngüsü, pirüvat metabolizması, malat aspartat taşıyıcı sistemi, galaktoz metabolizması) etkilendiği görülmüştür.

Tartışma: Bulgularımız G-CSF'in lipit metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile mobilizasyona katkı sağladığını desteklemektedir. Elde edilen metabolitler doğrultusunda fukoz değerlerinde görülen artışın fukozilasyon metabolizması ile ilişkili değişimin bir parçası olduğu ve Kİ nişinde adezyonun baskılanıp mobilizasyonun uyarılmasına işaret ettiği düşünülmüştür. Diğer taraftan esansiyel aminoasit düzeylerinin azalması G-CSF maruziyeti sonucu artan hücre çoğalması ve protein ihtiyacında artış ile ilişkilendirilmiştir. Myo-inositol ve fosforik asit metabolitlerinin artışı G-CSF maruziyeti sonrası glikozilfosfatidilinozitol (GPI) kanca oluşumundaki azalmaya işaret edebilir. G-CSF maruziyeti sonucu lipit tabakalarında ve eter-bağlı fosfotidilkolinlerde gözlenen değişikliklerin G-CSF ilişkili immünoregülatuvar ve inflamasyon cevabı yansıttığını düşündürmüştür. Bu yönüyle, çalışmamızda elde edilen özgün veriler, sağlıklı ve patolojik hematopoezi etkileyecek Kİ' ni hedefleyici tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Desteği Olan Kuruluş Adı: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Proje Numarası: THD-2024-21219

Anahtar kelimeler: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör, G-CSF, Metabolomik, Lipidomik, Fosfolipaz C Beta 2

Kaynaklar

1. Greenbaum, A.M. and D.C. Link, Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. Leukemia, 2011. 25(2): p. 211-7.
2. Kim, C., et al., A Novel Paradigm in Stem Cell Trafficking: The Ratio of Peripheral Blood Sphingosine-1 Phosphate (S1P) to Bone Marrow Ceramide-1 Phosphate (C1P) Regulates Mobilization and Homing of Hematopoietic Stem Cells. Blood, 2010. 116(21): p. 246-246.
3. Ratajczak, M.Z., et al., The role of sphingosine-1 phosphate and ceramide-1 phosphate in trafficking of normal stem cells and cancer cells. Expert Opin Ther Targets, 2014. 18(1): p. 95-107.
4. Alomari, M., et al., Role of Lipid Rafts in Hematopoietic Stem Cells Homing, Mobilization, Hibernation, and Differentiation. Cells, 2019. 8(6).
5. Adamiak, M., et al., Evidence that a lipolytic enzyme-hematopoietic-specific phospholipase C-β2-promotes mobilization of hematopoietic stem cells by decreasing their lipid raft-mediated bone marrow retention and increasing the promobilizing effects of granulocytes. Leukemia, 2016. 30(4): p. 919-928.
6. Ratajczak, M.Z. and M. Adamiak, Membrane lipid rafts, master regulators of hematopoietic stem cell retention in bone marrow and their trafficking. Leukemia, 2015. 29(7): p. 1452-1457.
7. Hatfield, K.J., G.K. Melve, and O. Bruserud, Granulocyte colony-stimulating factor alters the systemic metabolomic profile in healthy donors. Metabolomics, 2017. 13(1).
8. Mendelson, A. and P.S. Frenette, Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. Nature Medicine, 2014. 20(8): p. 833-846.
9. Li, Z.X. and L.H. Li, Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. Trends in Biochemical Sciences, 2006. 31(10): p. 589-595.
10. Winkler, I.G., et al., Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. Blood, 2010. 116(23): p. 4815-4828.
11. Stephenson, D.J., L.A. Hoeferlin, and C.E. Chalfant, Lipidomics in translational research and the clinical significance of lipid-based biomarkers. Translational Research, 2017. 189: p. 13-29.

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-05 **Referans Numarası: 46**

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ÖĞRENCİLERİNİN KÖK HÜCRE VERİCİLİĞİ KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLMESİ

Nazan Sarper[1], Sada İbrahimova[1]

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

Amaç: Kemik iliği, çevre kanı ve göbek kordonu gibi Kaynaklardan elde edilen kök hücrelerin sağlıklı bir vericiden toplanarak hastaya nakli etkin bir tedavi yöntemidir. Kök hücre nakli hematolojik kanserler başta olmak üzere kemik iliği yetersizlikleri, bazı metabolik hastalıklar ve hemoglobinopatilerde hayat kurtarıcı olmakta ya da yaşam kalitesini arttırmaktadır. Akraba vericiler en ideal kök hücre vericisi olmakla birlikte hastaların ancak %25'i böyle bir vericiye sahiptir. Bu nedenle gönüllü vericilerin kök hücre kayıtlarından oluşan kök hücre bankaları yaşamsal öneme sahiptir. Ülkemizde TÜRKÖK'e kayıtlı vericilerden, uygun bir hasta için bağışçı olmaları istendiğinde %20 kadarının bağışı reddettiği bilinmektedir. Bu durumun kaynak israfına neden olduğu, daha iyi bilgilendirme ile ret oranının azalacağı düşünülmektedir.

Yapılan çalışma ile üniversite öğrencilerinin konu hakkında farkındalığını arttırmak ve vericiliğe özendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma grubunu tıp fakültesi, sağlık meslek yüksekokulu, sağlık bilimleri fakültesi ve iletişim fakültesi öğrencileri oluşturmuştur. Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurulundan onay alınarak ve örneklem büyüklüğü saptanarak çalışmaya başlanmıştır. İlgili fakültelerin ve yüksekokulların yöneticileriyle yüz yüze görüşmeler yapılarak ve resmi yazışmalar ile gerekli izinlerin alınması sağlanmıştır. Öğrenciler için uygun saatlerde bu kurumlara gidilerek çalışma gerçekleştirilmiştir. Katılımcı onayları alınmış, konu ile ilgili sunumlar, 15 dakikalık barkovizyon gösterisi kullanılarak, araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş, ardından katılımcıların öğrendiklerini, bağışçı olma konusundaki düşüncelerini ve eğitimin verimliliğini sorgulayan bir anket uygulanmıştır. Ayrıca katılımcıların bu konuda iletmek istedikleri düşünceleri yazmalarına da olanak verilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 634 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların 183'ü (%28,9) erkek, 451'i (%71,1) kadın olup, yaş ortalaması 20,42±2,18 yıl, ortanca 20,0 (17-28) yıldır.

- Katılımcıların %91'i kök hücre bağışçısı olmak için başvurulacak yerin Kızılay kan bağış merkezleri olduğunu,
- %78,4'ü bağış formu doldurduğu sırada tüplere alınan kanın sadece doku grubu, kan grubu gibi tetkikler için kullanılacağını,
- %67,7'si gönüllü verici olmak için başvuruları olsa dahi, verici olmak için arandıklarında vazgeçme haklarının olduğunu,
- %74,9'u çevre kanından kök hücre toplamadan önce vericiye kök hücreleri çoğaltan bir iğnenin cilt altından yapılacağını,
- %88'i ameliyathanede, genel anestezi altında iğne yardımıyla kalça kemiğine girilerek kök hücre toplanabileceğini,
- %2,5'i dini inançları nedeniyle kök hücre vermenin sakıncalı olabileceğini düşündüklerini,
- %77,1'i sadece akrabasının veya yakın arkadaşının kök hücre ihtiyacı olursa, verici olmayı kabul edeceklerini belirtmişti.
- Bir gün kendilerinin veya yakınlarının da kök hücreye gereksinimi olabileceğini hatırlatarak yabancılar için de gönüllü bağışçı olma konusu sorgulandığında %63'ü ''Tanımadığım kişilere de kök hücre vermek üzere gönüllü bağışçı kaydı yaptırmayı isterim'' yanıtını vermiştir.
- Katılımcıların %43,5'i konu hakkında daha önce bilgileri olmadığını ifade ederken, %49,4'ü bazı yanlış ve eksik bilgilerinin olduğunu ve eğitimden yararlandığını belirtmiştir.

Tartışma ve sonuç: Ülkemizde, gönüllü kök hücre bağışçıları ihtiyaçları tamamen karşılayamamaktadır ve yurt dışı gönüllü vericilere de gereksinim duyulmaktadır. Bu durum maliyeti arttırmakta ve zaman kaybına neden olmaktadır. Katılımcıların sağlıkla ilgili eğitim gören öğrencilerden ve ileride basın yayında görev alacak öğrencilerden seçilmesinin toplumun bilinçlendirilmesi açısından; genç olmalarının ise bankaya ideal verici kaydı açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız, yüksek öğrenimdeki öğrencilere kök hücre bağışının önemi ve bağış işlemleri konusunda eğitim verilmesinin yararlı olduğunu göstermektedir. Bu tür eğitimlerin yurt genelindeki eğitim kurumlarında, yazılı ve görsel basında da yer almasının, bilinçli gönüllülerin oluşmasını sağlayacağını geçerli neden olmadan vericiliği reddetmeyi ve kaynak israfını azaltacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: kök hücre nakli, kök hücre vericiliği, gönüllü vericilerin eğitimi, kemik iliği bankacılığı

Kaynaklar

1.Kaya Z, Gültekin KE, Demirtaş OK, Karadeniz D, Çalapkulu Y, Tap Ö. Effects of targeted education for first-year university students on knowledge and attitudes about stem cell transplantation and donation. Experimental and Clinical Transplantation. 2015;13:76-81.
2. Eren H, Koç Ş, Gönültaş M. Hemşirelik öğrencilerinin kök hücreye ilişkin algılarının belirlenmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2021;30:317-324.
3. Kum E, Jagelaviciute, G, Chen AC. Development and evaluation of a community of practice to improve stem cell donor recruitment in Canada. Vox Sanguinis.2021;117:587-596.
4. Li EW, Lee A, Vaseghi-Shanjani M ve ark. Development and evaluation of a whiteboard video series to support the education and recruitment of committed unrelated donors for hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020; 26:2155–2164.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-07 **Referans Numarası: 63**

SECURE ÇALIŞMASI IŞIĞINDA RASTLANTISAL MGUS TANISINA GİDEN KLİNİK YOLLAR

Berrin Balık[1,3], Elizabeth Knight[2], Sulgi Byun[3], Richard Brouwer[3], Guy Pratt[7], Ross Sadler[2], Aimee Maloney[2], Vicki Gamble[3], Roderick Oakes[4], Grace Killingsworth[4], Patricia Nicholls[4], Supratik Basu[5], Jacqueline Stones[5], Earnest Heartin[6], Victoria Garvey[6], Sarah Essex[8], Saranne Hufton[8], Simon Stern[9], Tiina Elonen[9], Karthik Ramasamy[2,3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Oxford Üniversitesi Hastanesi, Churchill Hastanesi, Hematoloji Bölümü,oxford, Birleşik Krallık
[3]Oxford Translasyonel Myelom Merkezi (otmc) ,ndorms, Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık
[4]North Cumbria Integrated Care Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[5]Royal Wolverhampton Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[6]Glan Clwyd Hastanesi,betsi Cadwaladr Üniversitesi,hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[7]Birmingham Üniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[8]South Tees Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[9]Epsom & St Helier University Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık

Giriş: Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati (MGUS), tüm multipl miyelom (MM) vakalarının ve bazı ilgili durumların öncülü olan premalign bir plazma hücresi bozukluğudur. MGUS vakalarının çoğu rastlantısal olarak teşhis edilse de, Birleşik Krallık'taki rutin klinik uygulamalarda bu tanıların nasıl ve nerede konulduğuna dair veriler sınırlıdır. Tanı bağlamını anlamak ve yüksek riskli alt popülasyonları tanımlamak, özellikle popülasyon taraması stratejileri açısından önemli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca, bazı hastalar MGUS ile ilişkili organ hasarı (MGCS) ile başvurabilir. SECURE çalışması, Birleşik Krallık'ta rastlantısal MGUS tanı yollarını, risk profillerini ve erken MGCS bulgularını inceleyen ilk prospektif çalışmadır.

Yöntem: SECURE, Birleşik Krallık'ta 30'dan fazla NHS merkezinde yürütülen, MGUS'lu yetişkinlerin dahil edildiği prospektif, çok merkezli bir kohort çalışmasıdır. Bu analiz, yalnızca rastlantısal olarak tanı alan katılımcılara odaklanmaktadır. Veriler; demografik özellikler, laboratuvar bulguları, komorbiditeler ve aile öyküsünü içermektedir. Risk sınıflaması, iStopMM çalışmasında revize edilen serbest hafif zincir (FLC) oranları ve Mayo Clinic modeli temel alınarak yapılmıştır. MGCS tanıları, katılımcı çalışmaya alındığında mevcutsa kaydedilmiştir.

Bulgular: Temmuz 2025 itibarıyla çalışmaya 757 katılımcı dahil edilmiştir (ortanca yaş: 71; %53,7 erkek; %89,6 beyaz etnik köken). Tanıların %74,8'i ikinci basamak sağlık hizmetlerinde, %23,2'si ise birinci basamakta konmuştur. Analizi yapılan 156 vakada, en yaygın test endikasyonları hematolojik tetkikler (%33,3), kas-iskelet sistemi semptomları (%22), nörolojik belirtiler (%8,7) ve sistemik/romatolojik/kansere bağlı semptomlardır. İkinci basamakta konan tanıların %55,6'sı hematoloji kliniklerinde, kalanları ise romatoloji, nefroloji, gastroenteroloji, endokrinoloji ve genel dahiliye bölümlerinde konmuştur.

Katılımcıların %54,0'ında anormal FLC oranı, %29,5'inde IgG dışı MGUS ve %16,9'unda M-protein düzeyi >15 g/L bulunmuştur. Risk sınıflaması yapılabilen 332 kişide %27,1 düşük, %46,7 düşük-orta, %24,1 yüksek-orta ve %2,1 yüksek risk grubundadır.

Kohortun %32,6'sında obezite (BMI >30), %13,4'ünde otoimmün hastalık (romatoid artrit, lupus, sedef, PMR, tip 1 diyabet dahil), %11,0'ında osteoporoz ve %8,0'ında enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı öyküsü mevcuttur. Laboratuvar bulguları arasında immünoparezi (%27,1), yüksek CRP (%19,3) ve lökopeni (%4,0) yer almaktadır. Katılımcıların %12,4'ünde MGCS tanısı mevcuttur; periferik nöropati ve AL amiloidoz en sık bildirilen alt tiplerdir.

MGUS/miyelom aile öyküsü %5,0 oranında, birinci derece akrabalarda ise %4,0 oranında bildirilmiştir. Diğer bildirilen aile öyküleri arasında otoimmün hastalıklar (%5,6), osteoporoz (%5,2), enfeksiyon (%2,6) ve tromboz (%1,3) yer almaktadır.

Sonuç: SECURE kohortu, rastlantısal MGUS tanılarının çoğunun ikinci basamak sağlık hizmetlerinde, sıklıkla hematolojik testler sonrası konduğunu göstermektedir. Ancak kas-iskelet sistemi, nörolojik ve romatolojik belirtilerle yapılan başvurular da önemli bir tanı yolu oluşturmaktadır. Bu bulgular, hematolojik olmayan semptomların da altta yatan monoklonal gammopatiyi yansıtabileceğini ve MGCS olasılığını akla getirebileceğini göstermektedir. Kohortta obezite, immün baskılanma ve otoimmünite gibi bilinen risk faktörlerinin sıklığı, hedefe yönelik erken tanı stratejileri ve multidisipliner yaklaşımların gerekliliğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Benign Monoklonal Gammopati, Tanı amaçlı tarama programları, Klinik anlamlılık

Tablo 1: Birinci Basamakta Karşılaşılan ve MGUS Tanısına Götüren Klinik Bulgu ve Semptomlar

Kategori	Örnekler	Sayı	Yüzde
Kas-İskelet Sistemi Semptomları	Bel ağrısı, eklem ağrısı, osteoporoz	20	%54,1
Anormal Kan Testi Sonuçları	Anormal kan değerleri, yüksek ESR	8	%21,6
Sistemik Semptomlar	Kilo kaybı, yorgunluk	6	%16,2
Nörolojik Semptomlar	Nöropati, bayılma	3	%8,1

Tablo 2: İkinci Basamakta Karşılaşılan ve MGUS Tanısına Götüren Klinik Bulgu ve Semptomlar

Klinik Semptom	Açıklama	Sayı	Yüzde
Hematolojik Değerlendirmeler	Anemi , nötropeni, trombositoz, polisitemi, lösemi, preop değerlendirmeler, rutin kan testleri ve genel sağlık kontrollerinde tesadüfi bulgular	50	%33,3
Kas-İskelet Sistemi Semptomları	Sırt ağrısı, kemik ağrısı, kırıklar, osteoporozla ilgili incelemeler	33	%22,0
Nörolojik Semptomlar	Nöropati, baş dönmesi, görme bozuklukları, CIDP, Kauda Equina Sendromu	13	%8,7
Romatolojik İncelemeler	Otoimmün hastalık şüphesi, eklem ağrısı, yükselmiş ESR, Romatoid Artrit, Lupus şüphesi	12	%8,0
Sistemik Semptomlar	Kilo kaybı, yorgunluk, gece terlemesi	11	%7,3
Kanser İncelemeleri	Prostat, melanom, lenfoma, şüpheli solid tümörler	10	%6,7
Nefrolojik Semptomlar	Kronik böbrek hastalığı, diğer anormal böbrek parametreleri	6	%4,0
Gastrointestinal Sistem Semptomları	Yağlı karaciğer, karın ağrısı, reflü, IBS, çölyak taraması	6	%4,0
Solunum Sistemi Semptomları	Nefes darlığı, solunum yolu enfeksiyonları, öksürük	3	%2,0
Kardiyak Semptomlar	Kardiyak amiloidoz şüphesi, atriyal flutter değerlendirmesi	2	%1,3
Dermatolojik Semptomlar	Ürtiker, kaşıntı, döküntü	2	%1,3
KBB ve FTR Semptomlar	Kulak enfeksiyonu, fibromiyalji	2	%1,3
Bilinmeyen / Belirtilmemiş	Tanı konulmuş ancak notlarda açık değil	6	%4,0

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-08 **Referans Numarası: 68**

HEMOFİLİK ARTROPATİDE RİFAMPİSİN İLE KİMYASAL SİNOVEKTOMİ: EGE HEMOFİLİ EKLEM KONSEYİ DENEYİMİ

Mehmet Can Uğur[1], Semih Aydoğdu[2], Elcil Kaya Biçer[2], Nihal Karadaş[3], Kaan Kavaklı[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı

Giriş: Hemofilik artropati tedavisinde radyoaktif ajanların erişebilirliği ve yüksek maliyetiyle ilgili sorunlar, gelişmekte olan ülkelerde bu ajanların kullanımını engellemektedir. Bu nedenle Venezuela, İran, Suriye ve Güney Kore gibi gelişmekte olan ülkelerde kolay ulaşılabilir ve ucuz bir ilaç olan Rifampisin ile kimyasal sinovektomi tercih edilmektedir. Rifampisin, proteolitik ve antifibrinolitik etkileri nedeniyle fibrozis ve skleroza neden olmaktadır. Ülkemizde radyoizotop sinovektomi için gereken radyoaktif ajanlarının temin edilememesi nedeniyle Rifampisin önemli bir seçenek olma potansiyeline sahiptir.

Amaç: Bu tedavi protokolü ile hemofilik artropati ve sinovit tedavisinde Rifampisin ile bir seçenek sağlanması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod: Ege Hemofili Konseyi'nde radyoizotop sinovektomiye karar verilmiş ancak izotop materyali elde edilemeyen, en az 6 aylık sekonder profilaksiye rağmen hedef eklemi devam eden ve tedavi onam formunu imzalayan hastalara tedavi uygulandı.

Hastalara enjeksiyon öncesinde profilaktik faktör replasmanı uygulandı. Dirsek ve ayak bileği eklemleri için Rifampisin 250 mg (3-5 ml Lidokain

ile) 2 haftalık periyodlarla toplam 4 doz, diz eklemi için 500 mg (5-8 ml Lidokain ile) 2 haftalık periyodlarla toplam 8 doz uygulandı.

Hastaların demografik ve tanı bilgileri, tedavi öncesi ve sonrası artropatik eklemdeki kanama sayısı, Hemophilia Joint Health Score (HJHS) ve Visual Analog Scale (VAS) ile yaşam kalitesi puanı kaydedildi.

Bulgular: Beş inhibitör negatif ağır hemofili A, 1 inhibitör pozitif Hemofili A ve 2 Tip-3 von Willebrand hastası olmak üzere toplam 8 hastada, 6 dirsek, 1 ayak bileği ve 1 diz eklemine Rifampisin ile kimyasal sinovektomi uygulandı. Ortalama yaş 29,1 (min:9-max:59) ve ortalama takip süresi 11,1 aydı (min:4-max:32). Hastaların demografik ve klinik bilgileri Tablo-1'de, Rifampisin tedavi sonuçları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Hastaların aylık ortalama kanama sayısı 2,1'den 0,4'e, ortalama HJHS skoru 8,2'den 6,3'e gerilemişti ve her iki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,008 ve p=0,30). Tedavi öncesi ve sonrası VAS skoru %46,8'den 86,8'e çıkmıştı (p=0,002). Sadece 1 hastada tedavinin 12. gününde ikter ve bilurubin artışı görülmüş ve 3 günde spontan düzelmişti.

Sonuç: Rifampisin ile kimyasal sinovektomi, tekrarlayan kanamaları önlemekte etkin bir tedavi seçeneğidir. Bu klinik yarar, eklem skorları ve yaşam kalitesine yansımaktadır. Bu nedenle, 7 yıldır Radyoizotop Sinovektomi işlemi uygulanamayan ülkemizde hemofilik artropati için önemli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Hemofili, Rifampisin, Sinovektomi

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik bilgileri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	İnhibitör	Hedef Eklem	Kanama sayısı/yıl	HJHS (Tek eklem)	VAS skoru (%)
1	41	E	Hemofili A	Negatif	Sağ dirsek	30	9	60
2	31	K	vWH Tip-3	Negatif	Sol dirsek	4	3	70
3	18	E	Hemofili A	Pozitif	Sağ dirsek	48	12	50
4	12	E	Hemofili A	Negatif	Sol dirsek	10	12	10
5	26	E	Hemofili A	Negatif	Sağ dirsek	30	10	40
6	9	K	vWH Tip-3	Negatif	Sağ ayak bileği	8	7	50
7	37	E	Hemofili A	Negatif	Sol dirsek	40	6	65
8	59	E	Hemofili A	Negatif	Sağ diz	36	7	30

Tablo 2. Rifampisin tedavisi sonrası sonuçlar

Hasta No	Enjeksiyon sayısı	Takip süresi (Ay)	Kanama sayısı	HJHS	Tedavi sonrası VAS (%)	Yan etki
1	4	32	2	7	90	İKTER
2	4	15	1	3	90	YOK
3	2	12	8	12	70	YOK
4	4	7	5	8	100	YOK
5	4	4	4	7	90	YOK
6	4	6	0	3	80	YOK
7	4	5	0	6	95	YOK
8	8	8	6	4	80	YOK

SS-09 **Referans Numarası: 69**

DONDURULMAMIŞ HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE NAKİL SONUÇLARININ KONVANSİYONEL OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI; TEK MERKEZ DENEYİMİ SONUÇLARI

Ramazan Öcal[1], Ece Vural[1,2], Hamit Aytekin[1], İlknur Aksoyoğlu[1], Oral Nevruz[1], Osman İlhan[4], Meral Beksac[1,3]

[1]*Liv Hospital Ankara*
[2]*Yüksek İhtisas Üniversitesi*
[3]*İstinye Üniversitesi*
[4]*Lokman Hekim Hastanesi*

Giriş: Yüksek doz melfalan ile yapılan otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) multipl miyelom (MM) hastalarında hala standart tedavi rejimidir[1]. Kriyoprezervasyon (KP) yapılmaksızın bekletilen kök hücreler ile OPKHN yapmak günümüzde kabul edilebilir bir yöntemdir[2]. Bu non-KP yöntem ile kök hücreler 6 güne kadar saklanabilir. Ayrıca bu yöntem maliyeti azaltmanın yanı sıra DMSO'ya bağlı potansiyel yan etkileri de engelleme kapasitesine sahiptir. Çalışmamızda tek merkezde KP ve non-KP ürünlerle OPKHN olmuş MM hastalarını prospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Metot: Ekim 2023-Haziran 2025 tarihleri arasında merkezimizde OPKHN olup yapılan 104 miyelom hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Tandem ya da kurtarma amaçlı ikinci naklini olmuş hastalar çalışmaya alınmamıştır. GCSF, kemoterapi-GCSF ve pleriksafor ile toplanan kök hücreler sayıldıktan sonra ya geleneksel yöntemlerle dondurulup uygun koşullarda muhafaza edilmiş (KP) ya da nakil gününe kadar +4 derecede saklanmıştır (non-KP). Mel-140 ya da mel-200 hazırlama rejimleri -2. günde uygulanmıştır. İnfüzyon reaksiyonları, engraftman kinetikleri, transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalış süreleri, mukozit gibi transplant ilişkili komplikasyonlar her iki kohort arasında karşılaştırılmıştır. KP grup retrospektif, non-KP grup prospektif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiki karşılaştırmalar için Jamovi 2.4.14 versiyonu kullanılmıştır. Sayısal non-parametrik veriler Mann-Whitney U ile, kategorik non-parametrik veriler ise Fischer'in kesin testi ile karşılaştırılmıştır. PFS ve OS verileri için Kaplan-Meier kullanılmıştır. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada, non-KP kohortuna dahil edilen 104 hastanın 59'u indüksiyon tedavisi sırasında VRd rejimi almıştı ve VCD'ye göre daha yüksek orandaydı (%72,4'e karşı %53,3, p = 0,045). Aynı kohortta daha yüksek VGPR oranları gözlendi (%51'e karşı %37, p = 0,79) ve tanı ile OPKHN arasındaki süre daha kısa (p = 0,001).

Non-KP grubunda daha sık pleriksafor kullanımı ile olduğu gözlendi (%42,4'e karşı %14, p = 0,02), daha yüksek sayıda CD34+ hematopoetik kök hücre elde edildi (7,28'e karşı 5,2 milyon/kg, p = 0,004) ve nakledildi (5'e karşı 4,36 milyon/kg, p = 0,01). Non-KP kolunda daha çok sayıda hastaya ilerideki nakil için hücre saklanabildi 20'ye karşı 38 p=0.042). Nakil öncesi ve sonrası viabilite her iki grupta da %93'ün üzerinde ve benzerdi.

Non-KP grubunda infüzyonla ilişkili yan etkiler daha az görüldü (%1,7'ye karşı %11,1, p <0,001). Febril nötropeni ve antibiyotik kullanım sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0,75; p=0.75) nötrofil engraftmanı daha hızlı gerçekleşti (11'e karşı 12 gün, p <0,001), daha az eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyuldu (2'ye karşı 3 ünite, p = 0,005) ve hastanede kalış süresi daha kısa oldu (14'e karşı 15 gün, p = 0,025).

Non-KP grubunda yüksek doz melfalan (Mel-200) kullanımı daha yaygın olduğundan mukozit şiddeti de daha fazlaydı (Tablo 1). Ortanca 11 aylık takip süresinde, her iki grupta da 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) oranları benzerdi (Şekil 1).

Sonuç: Sonuç olarak, son dönemde daha çok VRd kullanımı sonrası bağlı daha derin pre-OPKHN yanıt düzeyi, daha çok Mel-200 verilmesi ve daha sık pleriksafor kullanımı nedeniyle daha yüksek sayıda hücre ile gerçekleştirilen sıvı azotta dondurulmamış OPKHN nakillerinde daha hızlı engraftman, daha az toksisite ve daha kısa hastane yatışı gözlemimizi sadece bu hücre yöntemi ile açıklamak mümkün değildir. Ancak jenerik ilaçların giderek arttığı bu dönemde bu yaklaşım nakil maliyetlerini ve toksisiteyi azaltıcı bir yaklaşımdır.

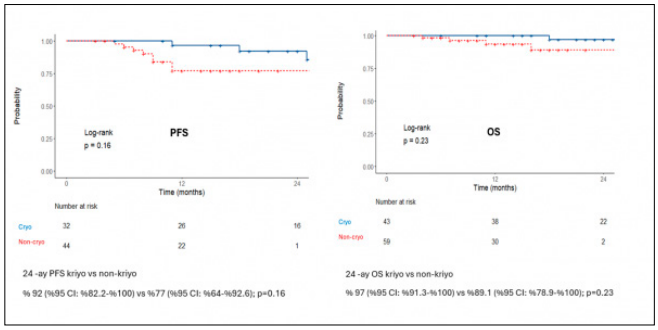
Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre, engraftman, multipl miyelom

Kaynaklar

Referanslar

1. Beksac M, Hayden P. Upfront autologous transplantation still improving outcomes in patients with multiple myeloma. Lancet Haematol. 2023;10(2):e80-e82. doi:10.1016/S2352-3026(22)00360-X
2. Noiperm P, Julamanee J, Viboonjuntra P, Lekhakula A. Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cell Graft for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma and Lymphoma Patients. Ann Transplant. 2023;28:e938595. doi:10.12659/AOT.938595
3. Bekadja MA, Boumendil A, Blaise D, et al. Non-cryopreserved hematopoietic stem cells in autograft patients with lymphoma: a matched-pair analysis comparing a single center experience with the use of cryopreserved stem cells reported to the European Society for Blood and Marrow Transplantation registry. Cytotherapy. 2021;23(6):483-487. doi:10.1016/j.jcyt.2020.12.016

Şekil 1. KP ve non-KP kohortlarının PFS ve OS verilerinin karşılaştırılması



Tablo 1. KP ve non-KP kohortunun pre-AHSCT ve post-AHSCT verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kriyoprezerve (N=45)	Non-Kriyoprezerve (N=59)	P
GENEL ÖZELLİKLER			
Yaş, yıl, medyan (min-maks)	60 (37-76)	57 (37-71)	0.63
Cinsiyet, kadın/erkek, n	19 (42.2%)/26 (57.8%)	20 (33.9%)/39 (66.1%)	0.38
ISS, I/II/III, n (%)	9 (37.5%)/6 (25%)/9 (37.5%)	14 (34.1%)/11 (26.8%)/16 (39%)	0.96
Klonalite, n (%)	IgG kappa: 11 (26.2%)	IgG kappa: 20 (36.4%)	0.31
	IgG lambda: 13 (31%)	IgG lambda: 7 (12.7%)	
	IgA kappa: 5 (11.9%)	IgA kappa: 8 (14.5%)	
	IgA lambda: 2 (4.8%)	IgA lambda: 7 (12.7%)	
	Kappa hafif zincir: 5 (11.9%)	Kappa hafif zincir: 8 (14.5%)	
	Lambda hafif zincir: 4 (9.5%)	Lambda hafif zincir: 3 (5.5%)	
	Non-sekretuvar: 2 (4.8%)	Non-sekretuvar: 2 (3.6%)	
PRE-OPKHN			
İndüksiyon tedavisi, n (%)	VRd: 24 (53.3%)	VRd: 42 (72.4%)	0.1
	VCD: 18 (40%)	VCD: 15 (25.9%)	
	Diğer: 3 (6.7%)	Diğer: 1 (1.7%)	
Yanıt (pre-OPKHN), n (%)	CR: 3 (11.1%)	CR: 6 (11.8%)	0.4
	VGPR: 10 (37%)	VGPR: 26 (51%)	
	PR: 13 (48.1%)	PR: 18 (35.3%)	
	ORR: 26 (96.2%)	ORR: 50 (98.1%)	0.6
Interval tanı-OPKHN, ay	7 (0-70)	5 (2-6)	0.001
Mobilizasyon rejimi, n (%)	GCSF: 37 (86%)	GCSF: 49 (83.1%)	0.7
	Cy+GCSF: 4 (9.3%)	Cy+GCSF: 8 (13.6%)	
	DCEP+GCSF: 2 (4.7%)	DCEP+GCSF: 2 (3.4%)	
Pleriksafor gereksinimi, n, (%)	6 (14%)	25 (42.4%)	0.02
Hazırlama rejimi,			
Mel-200/Mel-140, n (%)	31 (68.9%)/13 (28.9%)	48 (81.4%)/11 (18.6%)	0.2
Kök hücre saklama zamanı, gün	15 (4-2100)	4 (3-7)	<0.001
CD34 (10⁶/kg)	5.2 (2.3-16)	7.28 (2.16-31)	0.004
(Toplanan)			
CD34 (10⁶/kg)	4.36 (1.75-7)	5 (2.1-10))	0.01
(Verilen)			
Yedek kök hücre, n (%)	20 (44%)	38 (64.4%)	
POST-OPKHN			
İnfüzyon reaksiyonu, n (%)	5 (11.1%)	1 (1.7%)	0.04
Nötrofil engraftmanı, gün	12 (9-19)	11 (9-17)	<0.001
Platelet engraftmanı, gün	11 (8-24)	11 (8-19)	0.194
Transfüzyon gereksinimi, ünite	Eritrosit: 3 (0-8)	Eritrosit: 2 (0-8)	0.005
	Platelet: 5 (1-11)	Platelet: 4 (0-26)	0.163
Graft yetmezliği, n (%)	2 (4.4%)	1 (1.7%)	0.4
Febril nötropeni, n (%)	35 (77.8%)	44 (74.6%)	0.7
CMV viremisi, n (%)	1 (2.2%)	2 (3.4%)	0.7
Mukozit, n (%)	Total:26 (59.1%)	Total: 43 (75.4%)	0.08
	Grade 1: 13 (50%)	Grade 1: 15 (34.9%)	0.2
	Grade 2: 11 (42.3%)	Grade 2: 18 (41.9%)	
	Grade 3: 2 (7.7%)	Grade 3: 10 (23.3%)	
Hastanede kalış süresi, gün	15 (12-25)	14 (11-28)	0.025
Yanıt (post-OPKHN), n (%)	CR: 9 (29%)	CR: 15 (35.7%)	0.36
	VGPR: 16 (51.6%)	VGPR: 23 (54.8%)	
	PR: 4 (12.9%)	PR: 4 (9.5%)	
	ORR: 29 (93.5%)	ORR: 42 (100%)	0.09
Relaps, n (%)	5 (15.6%)	8 (18.2%)	0.7
Ölüm, n (%)	2 (4.7%)	4 (6.8%)	0.6

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-10 Referans Numarası: 77

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA CD36 EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ: FEBRİL NÖTROPENİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Ahmet Yiğitbaşı[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Bahar Kandemir [1], Hakkı Onur Kırkızlar [1], Tuğcan Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir [1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik kök hücrelerin farklılaşma ve maturasyon süreçlerinde meydana gelen klonal bozulma sonucu ortaya çıkan, immatür hücre birikimi ve etkisiz hematopoez ile karakterize bir hematolojik malignitedir (1). CD36; trombositler, mononükleer fagositler, adipositler, hepatositler ve miyositler gibi birçok hücrede eksprese edilen membrana bağlı bir glikoproteindir. Uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasını sağlayan CD36, hücre içi yağ asidi oksidasyonu (FAO) ve enerji metabolizmasında önemli rol oynar. (2). CD36 pozitif hücrelerin, artmış FAO aktivitesi ile ilişkili olarak kemoterapiye dirençli bir fenotip geliştirdiği gösterilmiştir. Bu hücreler, adipoz dokunun yalnızca bir enerji kaynağı olmasının ötesinde, kemoterapiye karşı koruyucu bir mikroçevre oluşturarak tedavi direncini destekleyen biyolojik bir ortamdan da yararlanmaktadır (3–5). Literatürde, CD36'nın metastaz, relaps gibi agresif klinik özelliklerle ilişkili olduğu ve yağ asidi mobilizasyonu, immünsüpresif etkiler ile tümör mikroçevresiyle olan etkileşimleri aracılığıyla hem kemorezistans hem de hastalık progresyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (5–7). Çalışmamızda, CD36 ekspresyon düzeylerine göre sınıflandırılmış AML hasta kohortumuzu değerlendirerek CD36'nın sağkalım üzerindeki etkisini, prognostik değerini ve klinik sonuçlarla olan ilişkisini analiz etmeyi amaçladık.

Yöntemler: 2019–2024 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan 41 AML hastasında CD36 ekspresyon düzeyleri değerlendirildi. Etik onay (TÜTF-GOBAEK 2024/568) sonrası hasta dosyalarından demografik, hematolojik, genetik, tedavi yan etkileri, remisyon ve sağkalım verileri toplandı. CD36 ekspresyonunu <%5, %5–20 ve >%20 olmak üzere üç gruba ayırmamız, 2022/2023 WHO ve ICC miyeloid neoplazi sınıflandırmalarında belirtilen blast yüzdesi eşik değerlerinden esinlenilerek (8,9) yapılmıştır. Kırılganlık için Ferrara skoru kullanıldı (10). Analizler SPSS 27.0 ile yapıldı; sağkalım Kaplan–Meier ve çok değişkenli Cox regresyon, FEN ilişkileri ise çok değişkenli lojistik regresyon ile incelendi. p<0.05 anlamlı kabul edildi..

Bulgular: AML tanılı 41 hastanın CD36 ekspresyonu akım sitometri ile değerlendirildi. Medyan yaş 61 (24–90) olup, %53.7'u kadındı. CD36 ekspresyonu <%5 olan 7 (%17.1) ve >%5-20 olan 13 (%31,7), >%20 olan 21 (%51.2) hastada saptandı. Tanı anında hastaların %53.6'sında lökositoz mevcuttu, medyan hemoglobin düzeyi 8.6 g/dL idi. %82.9 hastada FEN gözlendi. CD36 pozitifliği lökositoz (p = 0.050) ve hiperlipidemi (p = 0.046) ile anlamlı ilişkiliydi. CD36 ekspresyonu; sağkalım ile ilişkili belirleyici faktörler olan yaş, komorbidite yükü, kırılganlık indexi, AML risk kategorisi, remisyon durumu ve FEN varlığı gibi değişkenler dikkate alınarak çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu analizde, CD36 pozitifliği, mortalite için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı (p = 0.018; HR: 2.346; %95 CI: 1.159–4.745). FEN varlığı (p = 0.043; HR: 9.092; %95 CI: 1.075–17.688) ve remisyonda olmama (p = 0.014; HR: 3.565; %95 CI: 1.298–9.794) da sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdi. Yüksek Ferrara skoru, intensif kemoterapi rejimi ve yüksek AML risk kategorisi genel sağkalım ile anlamlı ilişki gösterse de bu korelasyon istatistiksel anlam taşımadı (p>0.05). FEN gelişimi açısından yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, CD36 pozitifliği anlamlı risk faktörü olarak öne çıktı (p = 0.012; OR: 8.476; %95 GA: 1.537–46.747).

Sonuç: CD36'nın lösemik hücrelere sağladıpı avantajlar arasında; kemoterapiye dirençli senesens fenotipin gelişimi, metabolik yeniden programlama yoluyla T hücresi aktivitesinin baskılanması ve apoptozdan kaçış yer almaktadır. Bu biyolojik süreçlerin sinerjistik etkisi, CD36'nın agresif AML alt tipleriyle olan ilişkisini desteklemektedir (10-13). Çalışmamızda CD36 pozitifliği, sağkalım süresi ve FEN gelişimi ile bilinen olumsuz klinik faktörlerden (14) bağımsız olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da CD36'nın, klasik risk belirteçlerinin ötesinde, bağımsız bir biyolojik risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımıza göre CD36 ekspresyonu, tanı

anında saptanan hiperlipidemi ve lökositoz gibi hematolojik ve metabolik parametrelerle de anlamlı düzeyde korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon, özellikle CD36 ekspresyon düzeyi %20'nin üzerinde olan alt grupta daha belirgin hale gelmiştir. Verilerimiz, CD36'nın tanı ve tedavi sürecinde klinik kararları şekillendirebilecek değerli bir biyobelirteç olduğunu; yüksek ekspresyon düzeyine sahip hastaların FEN ve mortalite riski açısından daha sıkı izlem gerektirdiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Miyeloid Lösemi, CD36, Febril Nötropeni, Sağkalım

Kaynaklar

1.Shimony S, Stahl M, Stone RM. Akut Miyeloid Lösemi: 2023 Tanı, Risk Sınıflaması Ve Tedavi Güncellemesi. American Journal of Hematology. Mart 2023; 98(3):502-526.

2.Silverstein RL, Febbraio M. Bağışıklık, Metabolizma, Anjiyogenez Ve Davranışta Rol Alan Bir Scavenger Reseptörü: CD36. Science Signaling. 26 Mayıs 2009; 2(72).

3.Ye H, Adane B, Khan N, Sullivan T, Minhajuddin, Balys M, Ashton JM, Jordan CT. Lösemik Kök Hücreler, Yağ Dokusu Nişine Metabolik Adaptasyon Yoluyla Kemoterapiden Kaçar. Cell Stem Cell. 7 Temmuz 2016; 19(1):23-37.

4.Guo HZ, Feng RX, Zhang YJ, Yu YH, Lu W, Shi J. CD36'ya Bağımlı, Kanonik Olmayan Bir Lipid Metabolizması Programı, AML'de Immün Kaçışı Ve Hipometilleyici Ajan Tedavisine Direnci Destekler. Cell Reports Medicine. 18 Haziran 2024; 5(6):101592.

5.Farge T, Nakhle J, Lagarde D, Cognet G, Carrière A. CD36, Akut Miyeloid Lösemide Metastaz Ve Nüksü Tetikler. Cancer Research. 1 Eylül 2023; 83(17):2824-2838.

6.Perea G, Domingo A, Villamor N, Palacios C, Juncà J, Sierra J, Nomdedéu JF; CETLAM Grubu, İspanya. Erişkin De Novo Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında CD36 Ve CD2 Ekspresyonunun Olumsuz Prognostik Etkisi. Leukemia Research. Ekim 2005; 29(10):1109-1116.

7.Abumrad NA, el-Maghrabi MR, Amri EZ, Lopez E, Grimaldi PA. Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Bağlanması Veya Taşınmasında Rol Oynayan Ve Preadiposit Farklılaşması Sırasında Indüklenen Bir Sıçan Adiposit Membran Proteininin Klonlanması. İnsan CD36'sı Ile Homoloji. Journal of Biological Chemistry. 25 Ağustos 1993; 268(24):17665-1768.

8.Khoury JD ve ark. Dünya Sağlık Örgütü Hematolinfoid Tümörlerin 5. Baskısı: Miyeloid ve Histiyositik/Dendritik Neoplaziler. Leukemia. Temmuz 2022; 36(7):1703-1719.

9.Arber DA ve ark. Miyeloid Neoplaziler Ve Akut Lösemilerin Uluslararası Konsensüs Sınıflandırması: Morfolojik, Klinik Ve Genomik Verilerin Entegrasyonu. Blood. 15 Eylül 2022; 140(11):1200-1228.

10.Ferrara F ve ark. Akut Miyeloid Lösemide Yoğun Ve Yoğun Olmayan Kemoterapiye Uygun Olmama Durumunun Konsensüs Temelli Tanımı. Leukemia. Nisan 2013; 27(5):997-999.

11.Chen Y, Zhang J, Cui W, Silverstein RL. CD36, Immün Hücre Metabolizmasını Ve Kaderini Düzenleyen Bir Sinyal Reseptörü Ve Yağ Asidi Taşıyıcıdır. Journal of Experimental Medicine. 6 Haziran 2022; 219(6):e20211314.

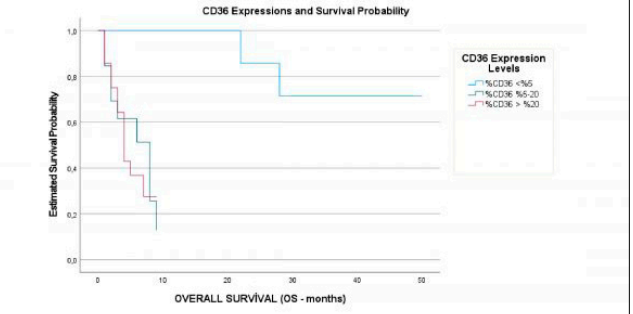
12.Stevens BM ve ark. Yağ Asidi Metabolizması, Akut Miyeloid Lösemi Kök Hücrelerinde Venetoklaks Direncinin Temelinde Yatar. Nature Cancer. Aralık 2020; 1(12):1176-1187.

13. Zhang Y, Kurupati R, Liu L, Zhou XY, Zhang G, Hudaihed A, Ertl HCJ. Metabolik Açıdan Zorlayıcı Tümör Mikroçevresinde CD8+ T Hücrelerinin Yağ Asidi Katabolizmasını Artırmak, Melanom Immünoterapisinin Etkinliğini Yükseltir. Cancer Cell. 11 Eylül 2017; 32(3):377-391.e9.

14. De novo Akut Miyeloid Lösemi: 1980–2017 Yılları Arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde Nüfus Tabanlı SEER veritabanına dayalı sonuç analizi.

CD36 ve Sağkalım

Resim.1. CD36 Ekspresyonu ile Sağkalım Arasındaki İlişki



Tablo 1. AML Hastalarının Klinik Özellikleri ve CD36 ile İki Değişkenli İlişkiler

Özellikler	n = 41 n (%)	CD36 Ekspresyonu ile Korelasyon p değeri
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	22 (53,7)	0,152
Erkek	19 (46,3)	
Tanı yaşı, yıl		
Medyan (Aralık)	61 (24-90)	0,358
Komorbiditeler, n (%)		
Hipertansiyon	19 (46,3)	0,612
Diabetes Mellitus	6 (14,6)	0,276
Hiperlipidemi	13 (31,7)	**0,046**
Kardiyovasküler Hastalık	10 (24,3)	0,389
Ferrara Skoru, n (%)		
0– 2, Düşük Kırılganlık	26 (63,4)	
3 – 4, Orta	11 (26,8)	0,812
> 4, Yüksek	4 (9,7)	
Febril Nötropeni, n (%)	34 (%82,9)	**0,006**
AML hücrelerinde CD36 ekspresyonu, n (%)		
< %5	7 (17,1)	-
%5 – 20	13 (31,7)	
%20	21 (51,2)	
AML risk kategorisi, n (%)		
Düşük	2 (4,9)	
Orta	17 (41,5)	0,607
Yüksek	22 (53,7)	
Remisyon, n (%)		
Evet	21 (%61.8)	0,108
Hayır	13 (%38.2)	
Durum, n (%)		
Eksitus	24 (%58,5)	0,392
Genel sağkalım, ay		
Medyan	5	
Ortalama	9,68	**<0.001**
En Yüksek – En Düşük	1 - 49	
Kemik İliği fibrozisi, n (%)		
Yok	8 (19,5)	
Grade 1	18 (43,9)	0,701
Grade 2	11 (26,8)	
Grade 3	4 (9,8)	
Tanı anında hemoglobin, gr/dl		
Medyan	8,6	0,307
En Yüksek – En Düşük	3 – 14	
Tanı anında lökositoz, n (%)	22 (53,6)	**0,050**

Tablo 2. AML'de Febril Nötropeni ve Sağkalımı Etkileyen Klinik Faktörlerin Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Klinik Özellikler n:41	Genel Sağkalım Medyan: 9,6 ay			Febril Nötropeni n: 34 (%82,9)		
	p değeri	Exp (B)	%95 GA Exp(B) Alt-Üst	p değeri	Exp (B)	%95 GA Exp(B) Alt-Üst
Ferrara Skoru	0,875	1,177	0,734 – 1,301	0,354	1,384	0,697 – 2,748
Tedavi rejimi	0,733	1,248	0,631 – 2,377	0,556	1,898	0,212 - 16,960
AML Risk Sınıflaması	0,739	0,895	0,467 – 1,717	0,675	1,412	0,282 – 7,064
Febril Nötropeni	**0,043**	**9,092**	**1,075 – 17,688**	-	-	-
Remisyon durumu	**0,014**	**3,565**	**1,298 – 9,794**	0,733	1,312	0,789 – 2,476
CD36 durumu	**0,018**	**2,346**	**1,159 – 4,745**	**0,012**	**8,476**	**1,537 – 46,747**

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-11 **Referans Numarası: 86**

OTOİMMUN KOMPLİKASYON GÖZLENEN KRONİK LENFOİD LÖSEMİ HASTALARININ KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

Atakan Turgutkaya[1], Sencer Küçük[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Kübra Ecem Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş: KLL, karateristik immunfenotipe sahip matür B lenfositlerin monoklonal proliferasyonudur. İmmun disregülasyon ve disfonksiyon nedeniyle immün trombositopeni (ITP), otoimmün hemolitik anemi (OHA), saf eritroid seri aplazisi ve otoimmün granülositopeni gibi bazı otoimmün hematolojik komplikasyonlarla (AIC) ilişkilidir. KLL ile ilişkili AIC'ların tedavi yaklaşımı genellikle KLL tanısı olmayan hastalar gibidir. KLL'ye yönelik tedavi başlanılması dirençli olgularda önerilmektedir. Bu çalışmada AIC'lardan AIHA ve ITP ile prezente olan KLL hastalarında, AIC olmayan hastalara göre klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ve sağkalım (OS) sürelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 2013-2023 yılları arasında KLL tanısıyla takip edilen 305 hasta dahil edildi. Tanı anında AIC olan (n: 31, %10,1) ve olmayan

hastalar (n: 274, %89,8) karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Hemoglobin (Hb) düzeyi <11 g/dL olan ve direkt Coombs (DAT) pozitifliğine ek olarak birden fazla hemoliz belirteci (yüksek LDH, retikülositoz, indirekt bilirubinemi ve düşük haptoglobulin) bulunan hastalar OHA olarak kabul edildi. Trombositopeni (<100.000/mm3) olup Hb düzeyi>11 g/dL olan olgular; ilaç ilişkili trombositopeni, TTP, enfeksiyonlar ve DİK gibi etiyolojik nedenler dışlandıktan sonra İTP olarak kabul edildi. Diğer AIC'a (otoimmün granulositopeni/PRCA) sahip olan veya takip sırasında AIC geliştiren hastalar çalışmadan dışlandı. Bu hastaların lenfadenopati (LAP), hepatosplenomegali varlığı, evre (Binet), laboratuvar parametreleri (lökosit alt grupları ve lenfosit iki katına çıkma süresi), tedavi başlangıcından önceki Hb düzeyi ve trombosit (PLT) sayısı, immünoglobulin (Ig) G-A-M ve beta 2 mikroglobulin (β2M) düzeyleri, DAT testi (IgG ve kompleman), periferik kandan FISH incelemesi yapılarak sitogenetik bulguları, akım sitometrik yöntemle ZAP-70 ve CD38 pozitifliği retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 305 hastanın ortanca yaşı 66 (29-89) idi. Otuz bir KLL hastasında AIC mevcuttu (sırasıyla 24 ve 6'sı OHA ve İTP). AIC'lu hastaların ortanca yaşı 63 (48-89) idi. Bir hastada hem OHA hem de İTP (Evans sendromu) vardı. OHA'lı tüm hastalar sıcak tip OHA idi (DAT IgG ± kompleman pozitifliği). Cinsiyet ve AIC arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Klinik bulgulardan splenomegali varlığı ile AIC ilişkili saptanırken hepatomegali ile ilgili bir ilişki saptanmadı. AIC geliştirme oranı Binet C evresinde en yüksek bulundu (sırasıyla C,B,A için %25,5, %15 ve %6,7). Ancak lenfositoz derecesi veya LAP varlığı ile AIC arasında bir ilişki saptanmadı. Hb değeri ile AIC ters orantılıydı (sadece OHA komplikasyonları gelişen hastalar için). Toplam lökosit, nötrofil, lenfosit veya PLT sayısı gibi hemogram parametreleri ile AIC arasında korelasyon yoktu. Lenfosit iki katına çıkma zamanı 6 aydan kısa olanlarda AIC oranı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Trigliserid düzeyleri ile AIC arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, total kolesterol düzeyleri AIC olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. DAT pozitifliği ve AIC varlığı ilişkiliydi ve AIC oranı güçlü DAT IgG (+4) olan hastalarda en yüksekti (%92,3). Ayrıca, herhangi bir derecede DAT kompleman pozitifliği olan hastaların tümünde AIC mevcuttu. Serum Ig G, A , M ve β2M düzeyleri ile AIC arasında bir korelasyon yoktu. Akım sitometrik incelemede, ZAP-70 (%20<) ve CD38 (%30<) pozitifliği ile AIC varlığı anlamlı şekilde ilişkiliydi. FISH yöntemiyle bakılan sitogenetik bulgularla (delesyon 17p, 11q, 13 q, trizomi 12), AIC arasında bir ilişki saptanmadı. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri sırasıyla Tablo-1 ve 2'de sunulmuştur.

AIC'li hastalar arasında 22 hasta (%70) başlangıçta steroidlerle tedavi edildi, ancak KLL tedavisine yanıt vermediği tespit edildi. Üç hastaya (%9) ise tanı anında başka KLL tedavi endikasyonları olduğu için doğrudan KLL tedavisi verildi. Dokuz hastada (%29) sadece steroid tedavisi ile başarılı AIC kontrolü sağlandı. Steroid tedavisi sonrası ilişkili sitopeninin düzelmesi için (Hb≥10 gr/dL veya trombosit≥100.000/mm3) yanıt süreleri incelendi. OHA'lı 17 hasta (%54) ve İTP'li 4 hastada (%12,9) steroid yetersizliği nedeniyle KLL tedavisine geçildi (Ortalama geçiş süresi 1,78±1,54 ay). Ayrıca 6 ve 12. ayda lenfositozun gerilemesi (<5000/mm3) ile steroid refrakterliği arasındaki ilişki araştırıldı. Lenfositozun gerilemesi ile AIC'nin düzelmesi arasında bir korelasyon bulunmadı.OS açısından, AIC'lu ve AIC'suz hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. AIC gelişen hastalarda ortalama OS 63,23 ± 41,75; AIC gelişmeyen hastalarda ise 64,62 ± 39,64 olarak bulundu. AIC'lu hastaların tedavi tipleri, yanıtları ve OS verileri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tartışma: Steroid başarısızlığının değerlendirilmesi ve KLL'ye yönelik tedavinin başlanması için gereken zaman dilimi konusunda fikir birliği yoktur. Özellikle ileri evrelerde masif kemik iliği infiltrasyonundan ziyade immün mekanizmalara bağlı gelişen sitopenilerin daha selim seyirli olduğu ileri sürülse de literatürde OS açısından çelişkili bilgiler mevcuttur. Çalışmamızda, yüksek ZAP70/CD38 ekspresyonu ile evre ve AIC arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen, KLL açısından diğer olumsuz prognostik belirteçlerle bir ilişki bulunmamış ve birçok hastamızın steroide yanıtsız olmasına ve KLL'ye yönelik tedavi gerektirmesine rağmen OS süreleri benzer bulunmuştur. Bu durum, steroid yanıtsızlığının, KLL'deki AIC'lu hastalarda olumsuz bir prognoza sahip olmadığını gösterebilir. Bruton kinaz inhibitörleri ve bcl-2 inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlarla AIC tedavi deneyimi sınırlıdır. Çalışmamızda direk hedefe yönelik tedavi başlanan AIC'lu hasta sayısı az (%6) olduğu için bu açıdan herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, AIC'lu KLL hastalarının, AIC'suz hastalara kıyasla benzer OS'ye sahip olduğunu desteklemektedir. Steroide dirençli hastalarda KLL'ye yönelik tedaviye geçiş kriterlerinin ve sürenin daha net tanımlanması gerekmektedir. Ayrıca, steroid direncini öngördüren parametrelerin geniş ölçekli çalışmalarda belirlenmesi öncelik olmalıdır. Hedefe yönelik ajanların AIC'li bireylerde ilk seçenek olarak önerilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ve deneyime ihtiyaç mevcuttur.

Anahtar kelimeler: KLL, OHA, İTP, AIC, steroid

Kaynaklar

1-Vitale C, Montalbano MC, Salvetti C, Boccellato E, Griggio V, Boccadoro M, et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs. Cancers (Basel). 2020 Feb; 12(2): 282.

2- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. Dis Markers. 2015;2015:635670.

3-Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms. Cancers (Basel). 2021 Mar 26;13(7):1532.

4- Albiol N, Moreno C. Autoimmune Cytopenia in CLL: Prognosis and Management in the Era of Targeted Therapies. Cancer J. 2021 Jul-Aug 01;27(4):286-296.

5- Gordon MJ, Maldonado E, Danilov AV. Refractory Autoimmune Cytopenias Treated With Venetoclax. Hemasphere. 2019 Jun 4;3(3):e202.

Tablo 2.

	AIC'lu hastalar	AIC'suz hastalar	P Değeri
Hemogram parametreleri: (ortalama±SS)			
Hemoglobin (g/dL)	10,9 ± 3,3	12,5 ± 2,2	**0,011**
Total lökosit (/mm3)	74.914 ± 110.845	49.753± 66.198	0,195
Neutrofil (/mm3)	5.313 ± 2.815	6.226 ± 8.984	0,811
Lenfosit (/mm3)	66.327 ± 106.015	41.007 ± 58.128	0,186
Platelet (/mm3)	184.161± 83.573	211.838 ± 87.929	0,184
Lenfosit ikilenme zamanı (ay) (ortalama±SS) (n, %)	1,87 ± 0,56 (7, 26.9%)	2.15 ± 0.52 (21, 9.8%)	**0,006**
Ig düzeyi(g/L) (ortalama±SS)	Ig G: 963 ± 578 Ig A: 146± 121 Ig M: 74,7 ± 131,1	Ig G: 939,4 ± 486,2 Ig A: 123,62 ± 84,32 Ig M: 75,6 ± 215,8	0,927 0,502 0,137
Beta 2 M. Düzeyi(mg/L) (ortalama± SS)	4 ± 3,18	3,4 ± 2,99	0,764
Direk Coombs testi pozitifliği (n)	IgG: 16 C: 14	IgG: 10 C: 0	**0,003** **0,011**
Akım sitometri (pozitif olgular)*(n)	ZAP70: 20 CD38: 26	ZAP70:113 CD38: 158	**0,047** **0,009**
Sitogenetik bulgular (n) pozitif olgular	Del17p: 3 Del11q: 3 Del13q: 7 Trisomy 12: 4	Del17p: 17 Del11q: 11 Del13q: 44 Trisomy 12: 17	0,626 0,353 0,328 0,360
Total kolesterol (ortalama± SS)	163,09 ± 52,9	193,8 ± 53,2	**0,019**
Trigliserit (ortalama± SS)	183,2 ± 115,2	152,1 ± 80,9	0,377

SS: standart sapma

Tablo 2: Olguların laboratuvar özellikleri

Tablo 1.

	AIC'lu hastalar (n / %)	AIC olmayan hastalar (n / %)	P değeri
Olgu Sayısı	31 (10.1%) Sadece OHA: 24 (77.4%) Sadece ITP:6 (19.3%) Evans Sendromu:1 (3.2%)	274 (89.8%)	
Cinsiyet	E: 22 (71.0%) K: 9 (29.0)	E: 154 (56.2%) K: 120 (43.8%)	0.166
Hepatomegali*	2 (6.5%)	16 (5.8%)	0.703
Splenomegali*	16 (51.6%)	86 (31.4%)	**0.039**
LAP*	16 (51.6%)	158 (57.7%)	0.650
Evre (Binet)	Evre A: 16 (51.6%) Evre B: 3 (9.7%) Evre C: 12 (38.7%)	Evre A: 222 (81.0%) Evre B: 17 (6.2%) Evre C: 35 (12.8%)	**<0.001**

Tablo:1 Olguların klinik özellikleri

Tablo 3.

	Sadece Steroid	Kemoimmunoterapi	Hedefe Yönelik Tedavi*
N(%)			
Steroid tedavisine refrakterlik (n)(%)	Total:22 (70.9%) OHA:18 (58%) ITP:4 (12.9%) Evans: 0	N/A	N/A
Steroid tedavisinden KLL'ye yönelik tedavi geçişi için ortalama zaman	Total: 1.78±1.54 OHA:3.25±1.16 ITP:0.60±0.50	N/A	N/A
OS (ay) (ortalama±SS)	AIC 63.23±41.75) ITP: 89.5± 30.17 OHA: 57.83 ±42.87 AIC olmayan: 64.62±39.64		

*Venetoclax ± Monoklonal antikor veya İbrutinib

Tablo3: Tedavi Şekilleri ve Hastaların Yanıtları

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-12 Referans Numarası: 87

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE SERUM VEGF-A, TNF-A, KALLİSTATİN VE OKSİDAN/ ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Lütfiye Seçil Deniz Balyen[1], Mahmut Karapehlivan[2], Gül İlhan[3]

[1]Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Şanlıurfa
[2]Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars
[3]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Antalya

Orak hücre anemisi (OHA), β-globin geninde meydana gelen mutasyon sonucu eritrositlerin orak biçimli bir şekil almasıyla ortaya çıkan kalıtsal bir kan hastalığıdır. Bu anormal hücre yapısı, damar içinde tıkanmalara, doku hipoksisine ve zamanla çoklu organ hasarına yol açabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, OHA'da yalnızca eritrosit yapısının değil, aynı zamanda inflamasyon, endotel hasarı ve oksidatif stres mekanizmalarının da önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu çalışmada OHA tanısı almış bireylerde serum VEGF-A, TNF-α ve kallistatin düzeyleri ile oksidatif dengeyi yansıtan toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) analiz edilmiştir. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (AST, ALT, üre, kreatinin) ile bilirubin ve albumin düzeyleri değerlendirilerek hastalığın organ düzeyindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre OHA grubunda VEGF-A ve TNF-α düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). TNF-α düzeylerindeki artış inflamasyonun, VEGF-A düzeylerindeki artış ise endotel hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Kallistatin (p=0,005) düzeylerinin de anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Ayrıca artan TOS ve azalan TAS seviyeleriyle birlikte OSI değerinde anlamlı bir yükseliş ($p<0,001$) tespit edilmiştir. Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerindeki yükselmeler karaciğer etkilenimini, böbrek fonksiyonlarındaki değişimler ise hafif düzeyde organ etkilenmesini göstermiştir. Bulgularımız, orak hücreli aneminin yalnızca eritrosit deformitesiyle sınırlı bir hematolojik tablo olmadığını, aksine belirgin oksidatif stres, sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve organ hasarıyla seyreden kompleks bir patofizyolojik süreci yansıttığını ortaya koymaktadır. Özellikle kallistatin düzeylerindeki anlamlı azalma, bu molekülün hastalığın inflamatuvar ve vasküler komplikasyonlarıyla ilişkili biyokimyasal metabolik yolaklarda kritik bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu bağlamda, kallistatin başta olmak üzere benzer moleküllerin hedef alındığı ileri translasyonel ve klinik araştırmaların, orak hücreli aneminin tanısal doğruluğunu artırabileceği, hastalık progresyonunu izleyebileceği ve yeni tedavi stratejelerine zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Orak hücre anemisi, VEGF-A, TNF-α, Kallistatin, Oksidatif stres, İnflamasyon

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-13 Referans Numarası: 92

PRİMER MEDİASTİNAL B HÜCRELİ LENFOMADA GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI VE PROGNOZ ÜZERİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER: 166 HASTAYI İÇEREN ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Selin Küçükyurt Kaya[1], Oğuzhan Koca[2], Esra Terzi Demirsoy[3], Serkan Akın[4], Ali Doğan[5], Deniz Gören[6], Ahmet Yiğitbaşı[7], Osman Şahin[8], Yıldız İpek[9], Rafiye Çiftçiler[10], Fahri Şahin[11], Meral Uluköylü Mengüç[12], Işıl Erdoğan Özünal[13], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[14], Yasemin Özgür[15], Figen Atalay[16], Hacer Berna Afacan Öztürk[17], Merve Yüksel[18], Nesibe Taşer Kanat[19], Ayşe Uysal[20], Utku İltar[21], Abdulkerim Yıldız[22], Fatma Keklik Karadağ[23], Mehmet Baysal[24], Mehmet Can Uğur[25], Serkan Güven[26], İbrahim Ethem Pınar[27], Özgür Mehtap[3], İbrahim Barışta[4], Ahmet Muzaffer Demir[7], Mahmut Yeral[8], Cem Selim[10], Güray Saydam[11], Işık Kaygusuz Atagündüz[12], Pınar Tığlıoğlu[13], İmdat Dilek[14], Mesut Ayer[15], Ahmet Kürşad Güneş[17], Meltem Kurt Yüksel[18], Ali Ünal[19], Ozan Salim[21], Nur Soyer[11], Elif Birtaş Ateşoğlu[16], Ahmet Emre Eşkazan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[5]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van
[6]İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne
[8]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[9]Kartal Dr. Lüfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[10]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[11]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[12]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[13]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[14]Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[15]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[16]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[17]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[18]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[19]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[20]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ
[21]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya
[22]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum
[23]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
[24]Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa
[25]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
[e26]çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Çana
[a27]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Is

Giriş: Primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBHL), Hodgkin dışı lenfomanın farklı bir alt tipi olup, sıklıkla genç yetişkinleri etkiler ve kadınlarda daha sık görülür. Hastalar genellikle vena cava superior sendromu (VKSS) veya efüzyonlara neden olabilen büyük ön mediastinal kitle ile başvururlar. Optimal birinci basamak tedavi konusunda fikir birliği yoktur. R-CHOP ± radyoterapi (RT) ve DA-EPOCH-R ± RT rejimlerinin kullanımı yaygın olmakla birlikte, karşılaştırmalı gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Amacımız, R-CHOP ± RT ve DA-EPOCH-R ± RT ile tedavi sonuçlarını, tedaviye bağlı toksisiteleri, progresyonsuz (PFS) ve genel (OS) sağkalımları karşılaştırmaktır. Ayrıca, PMBHL'de mevcut risk skorlama sistemlerinin uygulanabilirliğini ve diğer potansiyel prognostik faktörleri değerlendirmektir.

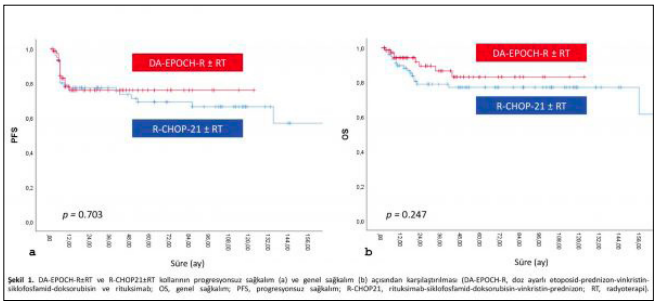
Metod: Bu çok merkezli, geriye dönük, gözlemsel çalışmaya Türkiye'deki 25 merkezden 2006 ile 2024 yılları arasında PMBHL tanısı konmuş ve en az bir kür kemoimmünoterapi almış hastalar dahil edildi. Hastalar aldıkları birinci basamak tedaviye göre (R-CHOP-21 ± RT veya DA-EPOCH-R ± RT) sınıflandırılıp, demografik ve klinik özellikler, tedavi yanıtları, toksisiteler, nükseden/dirençli hastalık varlığı, prognostik skorlamalar ve değişkenler, PFS ve OS yönünden analiz edildi. PFS ve OS için potansiyel bağımsız prognostik faktörleri analiz etmek için tek ve çok değişkenli analizler kullanıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmaya ortanca yaşı 31,5 olan ve %68,1'i kadın olan 166 hasta dahil edildi. Hastaların %56'sında kitlesel (*bulky*) hastalık, %73,5'inde ise erken evre hastalık mevcuttu (Tablo 1). Birinci basamak tedavi olarak R-CHOP-21 ± RT ve DA-EPOCH-R ± RT alan hasta oranları sırasıyla %48,2 ve %46,4 idi. R-CHOP-21 ve DA-EPOCH-R grupları hasta özellikleri

açısından karşılaştırılabilirdi (Tablo 1). Tam yanıt (TY) oranları R-CHOP-21 ± RT (%73,8) ve DA-EPOCH-R ± RT (%74) grupları arasında benzerdi. RT maruziyeti, R-CHOP-21 alanlarda daha fazla (%41,2 vs. %19,4; *p*=0,002) iken DA-EPOCH-R alanlarda ise toksisite daha fazlaydı (%29,9 vs. %16,2; *p*=0,033). Hastaların %21,7'sinde primer indüksiyon başarısızlığı vardı. İki grup nükseden/dirençli hastalık, kurtarma tedavileri veya kök hücre nakli ile konsolidasyon oranları açısından benzerdi. Tüm kohortun ortanca takip süresi 29,5 ay olup, 5 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla %75,9 ve %84,3'tü. R-CHOP-21 ± RT ve DA-EPOCH-R ± RT ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %73,7 ve %79,2 iken 5 yıllık OS oranları %80,0 ve %89,6 idi. Sonuçta, PFS ve OS açısından rejimler arasında fark saptanmadı (Şekil 1a ve b). R-CHOP ile TY elde edilen hastalarda RT'nin protokolden çıkarılması sağkalımı olumsuz etkilemedi. Ayrıca, yüksek riskli alt gruplarda da PFS ve OS, R-CHOP-21 ± RT ile DA-EPOCH-R ± RT arasında benzerdi (Tablo 2). Kohortumuzda, Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), NCCN-IPI ve yaşa uyarlanmış IPI (aaIPI)'yi içeren belirlenmiş prognostik indeksler hem PFS hem de OS için anlamlı öngörü değeri gösterdi (PFS için sırasıyla *p*=0.002, *p*=0.009 ve *p*=0.003; OS için *p*=0.005, *p*=0.016 ve *p*=0.010) (Tablo 3). Çok değişkenli analizde ileri yaş, kötü performans durumu, VKSS ve dalak tutulumu OS için bağımsız olumsuz prognostik faktörler iken; ileri evre hastalık, perikardiyal efüzyon ve hemoglobin <10,5 g/dL PFS için olumsuz faktörler olarak belirlendi (Tablo 3).

Sonuç: Bulgularımıza göre, PMBHL tedavisinde R-CHOP-21 ± RT ve DA-EPOCH-R ± RT benzer etkinlik göstermektedir. DA-EPOCH-R'ın daha yüksek toksisite profili nedeniyle hasta seçimi önem arz etmektedir. R-CHOP-21 sonrası TY elde eden seçilmiş olgularda RT'nin atlanması makul bir seçenek olabilir. IPI, NCCN-IPI ve aaIPI, PMBHL'de prognozu öngörmede güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca, ileri yaş, kötü performans durumu, ileri evre hastalık, VKSS, perikardiyal efüzyon, dalak tutulumu ve 10.5 g/dL'nin altındaki hemoglobin seviyeleri sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktörlerdir. Tedavi seçiminde hem bilinen hem de hastalığa özgü prognostik faktörler dikkate alınarak bireyselleştirilmiş yaklaşımlar benimsenmelidir.

Anahtar kelimeler: aaIPI, DA-EPOCH-R, IPI, NCCN-IPI, primer mediastinal B hücreli lenfoma, R-CHOP, radyoterapi



Şekil 1. DA-EPOCH-R±RT ve R-CHOP21±RT kollarının progresyonsuz sağkalım (a) ve genel sağkalım (b) açısından karşılaştırılması (DA-EPOCH-R, doz ayarlı etoposid-prednizon-vinkristin-siklofosfamid-doksorubisin ve rituksimab; OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım; R-CHOP21, rituksimab-siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon; RT, radyoterapi).

Şekil 1

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (*aaIPI yalnızca ≤60 yaş için hesaplanmış ve yüzdeler bu alt gruba göre elde edilmiştir) (aaIPI, Yaşa Uyarlanmış Uluslararası Prognostik İndeks; DA-EPOCH-R, doz ayarlı etoposid-prednizon-vinkristin-siklofosfamid-doksorubisin ve rituksimab; IPI, Uluslararası Prognostik İndeks; NCCN-IPI, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – IPI; R-CHOP-21, rituksimab-siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon; VKSS, vena kava superior sendromu.

Özellikler	Tüm Kohort (N = 166)	R-CHOP-21 (N = 80)	DA-EPOCH-R (N = 77)	*p* değeri
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	113 (68.1)	58 (72.5)	49 (63.6)	0.154
Erkek	53 (31.9)	22 (27.5)	28 (36.4)	
Tanı yaşı, yıl				
Ortanca (aralık)	31.5 (17-85)	31.5 (18 – 80)	31 (17 – 85)	0.305
Yaş kategorileri, n (%)				
< 60 yaş	156 (94)	8 (10)	2 (2.6)	0.056
≥ 60 yaş	10 (6)	72 (90)	75 (97.4)	
VKSS, n (%)	45 (27.1)	19 (23.7)	24 (31.1)	0.194
Perikardiyal efüzyon, n (%)	63 (38.0)	30 (37.5)	30 (38.9)	0.49
Plevral efüzyon, n (%)	81 (48.8)	37 (46.2)	38 (49.3)	0.409
B semptomu, n (%)	76 (45.8)	35 (43.7)	38 (49.3)	0.294
ECOG, n (%)				
0-1	150 (90.4)	71 (88.7)	72 (93.5)	0.223
≥2	16 (9.6)	9 (11.2)	5 (6.5)	
Tanısla tümör boyutu, n (%)				
≥10 cm	93 (56)	37 (46.25)	31 (40.3)	0.188
<10 cm	69 (41.6)	39 (48.75)	46 (59.7)	
N/A	4 (2.4)	4 (5)	–	
Tanısla primer kitlenin ortanca SUVmax değeri, n (%)				
<20	60 (36.1)	33 (41.2)	25 (32.5)	0.080
≥20	77 (46.4)	30 (37.5)	40 (51.9)	
N/A	29 (17.5)	17 (21.2)	12 (15.6)	
Ki67 proliferasyon indeksi				
≤50	12 (7.2)	6 (7.5)	6 (7.8)	0.492
>50	124 (74.7)	52 (65)	63 (81.8)	
N/A	30 (18.1)	22 (27.5)	8 (10.4)	
CD30 ifadesi, n (%)				
Pozitif	127 (76.5)	60 (75)	59 (76.6)	0.371
Negatif	22 (13.2)	12 (15)	9 (11.7)	
N/A	17 (10.2)	8 (10)	9 (11.7)	
Primer kitle dışında ekstranodal tutulum varlığı	24 (14.4)	11 (13.7)	12(15.6)	0.46
Kemik iliği tutulumu, n (%)	6 (3.6)	3 (3.7)	3 (3.9)	0.641
Karaciğer tutulumu, n (%)	4 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.9)	0.296
Dalak tutulumu, n (%)	6 (3.6)	3 (3.7)	3 (3.9)	0.641
İnfradiyafragmatik LN tutulumu, n (%)	24 (14.5)	15 (18.7)	9 (11.7)	0.157
Evre, n (%)				
Erken (I-II)	122 (73.5)	59 (73.7)	56 (72.7)	0.514
İleri (III-IV)	44 (26.5)	21 (26.2)	21 (27.3)	
IPI, n (%)				
0-1	118 (71.1)	58 (72.5)	54 (70.1)	0.44
≥2	48 (28.9)	22 (27.5)	23 (29.9)	
NCCN- IPI, n (%)				
0-1	74 (44.6)	36 (45)	34 (44.2)	0.522
≥2	92 (55.4)	44 (55)	43 (55.8)	
aaIPI, n (%)*				
0-1	121 (76.1)	57 (77)	57 (75)	0.461
2-3	38 (23.9)	17 (23)	19 (25)	
Hemoglobin (g/dL), n (%)				
<10.5	22 (13.2)	9 (11.2)	11 (14.3)	0.37
≥10.5	142 (85.5)	70 (87.5)	65 (84.4)	
N/A	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	

Tablo 2. Klinik alt gruplara göre R-CHOP-21±RT ve DA-EPOCH-R±RT arasında progresyonsuz ve genel sağkalım karşılaştırması (aaIPI, Yaşa Uyarlanmış Uluslararası Prognostik İndeks; HR, risk oranı; IPI, Uluslararası Prognostik İndeks; LN, lenf nodu; NCCN-IPI, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – IPI; OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım; VKSS, vena kava superior sendromu).

Parametre	PFS - HR	OS - HR
IPI ≥2	0.7 (0.26 – 1.84) *p*=0.471	0.31 (0.08 – 1.16) *p*=0.083
NCCN-IPI ≥2	0.7 (0.32 – 1.55) *p*=0.383	0.56 (0.21 – 1.51) *p*=0.257
aaIPI ≥2	0.93 (0.32 – 2.67) *p*=0.907	0.24 (0.05 – 1.17) *p*=0.079
B semptomu	0.60 (0.25 – 1.45) *p*=0.264	0.33 (0.09 – 1.24) *p*=0.103
Kitlesel (*bulky*) hastalık varlığı	0.64 (0.29 – 1.4) *p*=0.271	0.59 (0.23 – 1.54) *p*=0.287
Perikardiyal efüzyon	0.73 (0.3 – 1.74) *p*=0.484	0.46 (0.14 – 1.49) *p*=0.198
Plevral efüzyon	0.45 (0.18 – 1.11) *p*=0.085	0.31 (0.10 – 0.97) ***p*=0.046**
VKSS	0.72 (0.23 – 2.22) *p*=0.577	0.52 (0.14 – 1.84) *p*=0.312
İleri evre hastalık	0.69 (0.27 – 1.77) *p*=0.447	0.24 (0.05 – 1.13) *p*=0.072
Dalak tutulumu	0.5 (0.04 – 5.51) *p*=0.571	0.011 (0 – 141.3) *p*=0.351
İnfradiyafragmatik LN tutulumu	0.59 (0.15 – 2.2) *p*=0.435	0.22 (0.027 – 1.85) *p*=0.165
Hemoglobin <10.5 g/dL	0.64 (0.18 – 2.3) *p*=0.503	0.46 (0.08 – 2.52) *p*=0.373

Tablo 3. Tüm kohortun progresyonsuz ve genel sağkalımının tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri (aaIPI, Yaşa Uyarlanmış Uluslararası Prognostik İndeks; HR, risk oranı; IPI, Uluslararası Prognostik İndeks; LN, lenf nodu; NCCN-IPI, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – IPI; OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım; VKSS, vena kava superior sendromu).

		Tek değişkenli		Çok değişkenli		Tek değişkenli		Çok değişkenli	
Özellikler	Değişkenler	PFS-HR	*p* değeri	PFS-HR	*p* değeri	OS-HR	*p* değeri	OS-HR	*p* değeri
Tanısla ortanca yaş, yıl		0.99 (0.97-1.02)	0.678			**1.03 (1.01-1.06)**	**0.008**	**1.032 (1.01-1.06)**	**0.016**
Tanı yaşı, yıl	<65								
	≥65	0.94 (0.39-2.25)	0.894			**2.82 (1.33-6.51)**	**0.009**		
Cinsiyet	Female								
	Male	1.14 (0.61-2.15)	0.680			1.01 (0.45-2.23)	0.995		
VKSS	Yes	1.56 (0.81 – 2.93)	0.169			**2.14 (1.01 – 4.55)**	**0.049**	**2.74 (1.13-6.68)**	**0.025**
Perikardiyal efüzyon	Yes	**2.36 (1.17 – 4.98)**	**0.014**	**1.89 (1.03-3.51)**	**0.044**	1.84 (0.87 – 4.06)	0.118		
Plevral efüzyon	Yes	1.32 (0.82 – 2.82)	0.362			1.92 (0.80 – 4.24)	0.332		
B semptomu	Yes	1.49 (0.81 – 2.75)	0.195			1.07 (0.50 – 2.28)	0.855		
ECOG	0-1								
	≥2	**2.88 (1.32-6.26)**	**0.008**			**6.45 (2.77 -14.99)**	**<0.001**	**4.39 (1.75-11.02)**	**0.002**
Tanısla tümör boyutu	<10 cm								
	≥10 cm	1.82 (0.91 – 3.66)	0.092			1.90 (0.80 – 4.53)	0.146		
Tanısla primer kitlenin ortanca SUVmax değeri		1.01 (0.97 – 1.05)	0.665			0.98 (0.92-1.04)	0.459		
Kemik iliği tutulumu	Yes	1.66 (0.40 – 6.90)	0.482			1.55 (0.18 – 9.80)	0.782		
Karaciğer tutulumu	Yes	0.048 (0.045-0.049)	0.500			0.048 (0.048-0.049)	0.414		
Dalak tutulumu	Yes	1.01 (0.91 – 9.30)	0.967			**5.93 (1.64 – 18.41)**	**0.006**	**8.88 (2.59-37.67)**	**0.001**
İnfradiyafragmatik LN tutulumu	Yes	**2.84 (1.46 – 5.88)**	**0.002**			2.25 (0.93 – 5.25)	0.067		
Ann Arbor evresi	I-II								
	III-IV	**3.56 (1.93 – 6.57)**	**<0.001**	**2.77 (1.45-5.29)**	**0.002**	**2.98 (1.30 – 6.44)**	**0.005**		
Ki67 proliferasyon indeksi	≤50	1.22 (0.43-3.44)	0.712			1.65 (0.49 – 5.56)	0.418		
	>50								
IPI	0-1								
	≥2	**2.63 (1.43 – 4.86)**	**0.002**			**2.97 (1.39 – 6.33)**	**0.005**		
NCCN-IPI	0-1								
	≥2	**2.46 (1.25 – 4.82)**	**0.009**			**2.93 (1.33 – 7.01)**	**0.016**		
aaIPI (n=159)	0-1								
	2-3	**2.67 (1.39 – 5.13)**	**0.003**			**2.97 (1.38 – 6.78)**	**0.010**		
Hemoglobin (g/dL)	<10.5	**3.55 (1.70 – 8.56)**	**<0.001**	**2.18 (1.07-4.46)**	**0.032**	**2.92 (1.22 – 6.47)**	**0.015**		

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-14 **Referans Numarası: 101**

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİDE TRİPLE A RİSK SKORU

Özge Sönmez[1], Esiyla Oyur[2], İpek Yönel Hindilerden[3], Fehmi Hindilerden[4], Mehmet Sönmez[5], Abdülkadir Karışmaz [6], Zeynep Atlı[7], Teoman Soysal[8], Ahmet Emre Eşkazan[8]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Karadeniz Teknik Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[6]İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Veri Bilimi Ve Analitiği Bölümü
[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

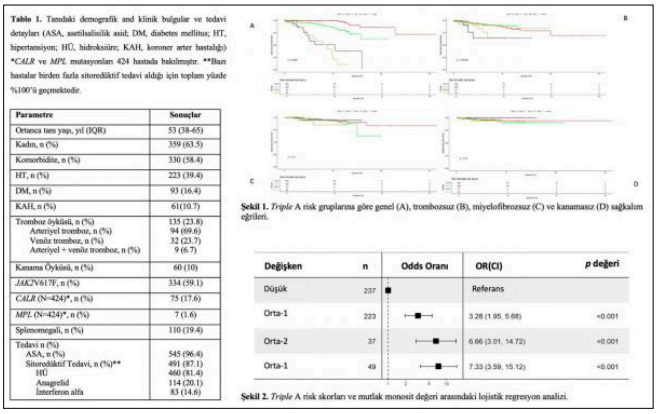
Giriş: Esansiyel trombositemi (ET) genel olarak selim gidişli bir hastalık olmasına rağmen tromboz, kanama, miyelofibrozis ve lösemiye dönüşüm ile komplike hale gelebilir. Tedavi risk skorlamalarına göre planladığı için öngörü değeri yüksek kolay ulaşılabilir modellemelere ihtiyaç duyulmaktadır. *Triple* A (AAA risk modeli) risk modeli tanı yaşı (*Age*), mutlak nötrofil sayısı (*Absolute neutrophil count*) ve mutlak lenfosit sayılarını (*Absolute lymphocyte count*) dahil edilerek oluşturulmuş yeni bir modellemedir. Bu çalışmada ülkemizde ET hastalarında *Triple* A'nın kullanılabilirliğini ve komplikasyonları öngörmedeki yerini inceleyerek bu modellemeyi geliştirmeyi amaçladık.

Yöntem: Beş farklı merkezdeki ET hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri geriye dönük tarandı. Hastaların tedavileri, kanama, tromboz, miyelofibrozis ve lösemik dönüşüm gibi komplikasyonları kaydedildi. Rutin pratikte sağkalımı tahmin etmede kullanılan *international prognostic score for* ET (IPSET) skoru ve trombozu tahmin etmede kullanılan IPSET -Thrombosis (IPSET-T) ve revize edilmiş-IPSET-T skorları incelendi. Triple-A risk skoru hesaplandı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Monosit ve nötrofil/lefosit oranı (NLR) dahil edilerek modellemenin geliştirilmesi üzerine çalışıldı. Monosit sayısının >800/mm^3 olması monositoz olarak kabul edildi. Risk modellemelerini karşılaştırmak için Akaike Information Criterion (AIC) kullanıldı ve daha düşük AIC değerine sahip olan modellemelerin daha iyi tahmin performansına sahip olduğu varsayıldı.

Bulgular: Çalışmaya 565 hasta (ortanca yaş: 53 yıl IQR: (38-65) ve %63,5 kadın) dahil edildi. Tanı esnasında 330(58.4%) hastanın en az bir komorbiditesi mevcuttu. 135 hastada (23.8%) arteriyel ve/ya venöz tromboz ve 60 hastada kanama öyküsü vardı (Tablo 1). Ortanca 5.99 (IQR, 2.66 – 10.19) yıllık takipte, 62 hastanın (%10,2) öldüğü, 58 hastada (%10,3) tromboz, 25 hastada (%4,4) kanama, 29 hastada (%5,1) miyelofibrozise dönüşüm ve 6 olguda (%1) ise lösemik dönüşüm olduğu görüldü. İkincil malignitesi olan 43 hastada tromboz riski olmayanlara göre 1,8 kat daha yüksekti, ancak bu istatistiki anlamlılığa sahip değildi (HR:1.8, %95 CI:0.85-3.82, *p*=0.123). *Triple* A skoruna göre hastaların %44,2 (n=250)'si düşük, %40,4 (n=228)'ü orta-1, %6,6 (n=37)'sı orta-2 ve %8,8 (n=50)'i yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. *Triple* A modellemesine göre risk grubu artıkça sağkalım (*p*<0.001) ve trombozsuz sağkalım (*p*=0.0003) süresi kısalmaktaydı ancak miyelofibrozsuz ve kanamasız sağkalım süreleri gruplar arasında benzerdi (sırasıyla *p*=0.21 ve *p*=0.52) (Şekil 1). Karşılaştırılan modellemeler için de Triple A skoru sağkalım (AIC değerleri; Triple A: 583.369, IPSET: 609.328) ve tromboz (AIC değerleri; Triple A: 652.978, Revize IPSET-T: 665.256, IPSET-T: 663.396) tahmini açısından en düşük AIC değerine sahipti. Tanıdaki monosit sayısının >800/mm^3 olması, artmış ölüm riskiyle ilişkili bulundu (HR: 1.79, %95 CI: 1.05–3.05, *p*=0.033) ve bu anlamlılık *Triple* A risk skoruna dahil edildiğinde de korundu. Lojistik regresyon analizinde *Triple* A risk skoru artıkça monosit sayısında da artış bulundu (*p*<0.001) (Şekil 2). Ek olarak, tanıda monositozu olanlarda tromboz riskinde artış mevcuttu (HR: 1.99, 95% CI: 1.08–3.66, *p*=0.03), ancak düşük riskli grupla kıyaslandığında sadece orta-2 risk grubunda anlamlı trombotik risk artışı vardı ki, bu da tromboz açısından risk grupları arasında tutarlılık olmadığını göstermekteydi. NLR artıkça ölüm riski artırmaktaydı (*p*<0.001) ancak *Triple* A skoruna dahil edildiğinde bu anlamlılık ortadan kalkmaktaydı.

Sonuç: *Triple* A skoru sağ kalım ve trombozu öngörmede kullanılabilecek etkili ve pratik bir modellemedir. Sağ kalımı göstermede IPSET ve trombozu öngörmede IPSET-T ve revize edilmiş-IPSET-T skorundan daha iyidir. Monositoz, *Triple* A skoruna dahil edildiğinde modelin etki gücü artmaktadır. Bu modelleme monosit sayısı da dahil edilerek AAA+A ya da *Quadruple* A risk skoru olarak güncellenebilir. NLR, ET hastalarında sağkalımı öngörmede bağımsız bir belirteç olarak günlük pratiğe girebilir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel Trombositemi, Triple A, Monositoz, Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Sağkalım



Tablo 1. Tanıdaki demografik and klinik bulgular ve tedavi detayları (ASA, asetilsalisilik asid; DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HÜ, hidroksüre; KAH, koroner arter hastalığı) **CALR* ve *MPL* mutasyonları 424 hastada bakılmıştır. **Bazı hastalar birden fazla sitoredüktif tedavi aldığı için toplam yüzde %100'ü geçmektedir.

Parametre	Sonuçlar
Ortanca tanı yaşı, yıl (IQR)	53 (38-65)
Kadın, n (%)	359 (63.5)
Komorbidite, n (%)	330 (58.4)
HT, n (%)	223 (39.4)
DM, n (%)	93 (16.4)
KAH, n (%)	61(10.7)
Tromboz öyküsü, n (%) Arteriyel tromboz, n (%) Venöz tromboz, n (%) Arteriyel + venöz tromboz, n (%)	135 (23.8) 94 (69.6) 32 (23.7) 9 (6.7)
Kanama Öyküsü, n (%)	60 (10)
*JAK2*V617F, n (%)	334 (59.1)
CALR (N=424)*, n (%)	75 (17.6)
MPL (N=424)*, n (%)	7 (1.6)
Splenomegali, n (%)	110 (19.4)
Tedavi n (%) ASA, n (%) Sitoredüktif Tedavi, n (%)** HÜ Anagrelid İnterferon alfa	545 (96.4) 491 (87.1) 460 (81.4) 114 (20.1) 83 (14.6)

Şekil 1. *Triple* A risk gruplarına göre genel (A), trombozsuz (B), miyelofibrozsuz (C) ve kanamasız (D) sağkalım eğrileri.

Şekil 2. *Triple* A risk skorları ve mutlak monosit değeri arasındaki lojistik regresyon analizi.

Şekil-1, Şekil-2 ve Tablo-1

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-15 **Referans Numarası: 107**

LENFADENOPATİ VARLIĞI YA DA YOKLUĞU: KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİNİN İKİ YÜZÜ

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Giriş-Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL), B hücre kaynaklı klinik olarak heterojen hastalık olup biyolojisi konusunda bilgilerimiz sınırlıdır. KLL heterojenliğinde klinik bulguların sağkalıma etkileri olmaktadır. Mikro çevredeki farklılıklar ön plana çıkmaktadır, bunlar lenf nodu üzerinde gösterilmiştir (1-3). Bu durumun evreleme sistemlerinden bağımsız, hastalık seyri üzerine etkisini değerlendirme amacıyla hastalar lenfadenopati eşlik etme durumuna göre iki gruba ayrılarak hasta grupları arasındaki farklılıkların sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2013 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji kliniğinde takipli olan KLL tanılı 305 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 28.07.2023 tarihli 2023/133 numaralı etik kurul onayı alındı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 25.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatikler yapılmasından sonra gruplar arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's exact test, sağkalım değerlendirmesinde Kaplan Meier analiz yöntemi kullanıldı. Tüm istatistik testlerde p değeri<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anı yaşı ortanca 66 (29-89) idi. 129'u kadın 176 erkek idi (E/K:1,3/1). Hastalar klinik evreleme sistemlerinden bağımsız olarak; lenfadenopati (LAP) olmayan (n:131), lenfadenopati olan (n:174) iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda sitogenetik ve moleküler incelemeler olmaması nedeniyle analize dahil edilmemiştir. Genel hasta grubunda ortalama sağkalım, LAP olmayan 123,0 ± 4,5 ay (114,2–131,9) iken, LAP olan 103,0 ± 4,8 ay (93,5–112,5) bulundu (p = 0,003). Tedavi almayan hastalarda ortalama sağkalım LAP olmayan 114,6 ± 4,5 ay (105,6–123,6), LAP olan 108,6 ± 6,1 ay (96,6–120,6) saptandı (p = 0,414). Tedavi alan hastalarda ortalama sağkalım, LAP olmayan 120,8 ± 7,8 ay (105,4–136,3), LAP olan 87,1 ± 5,4 ay (76,3–97,8) idi (p = 0,022). İki grup arasındaki farklı klinik özellikler Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım süresine etkili istatistiksel olarak anlamlı tekli değişkenler, cox regresyon analizine alındı. Lenfadenopati varlığı (HR: 2,470; %95 GA: 1,513-4,035; p<0,001), 65 yaş üstü tanı alması (HR: 4,291; %95 GA: 2,564-7,182; p<0,001), LDH yüksekliği (HR: 1,778; %95 GA: 1,120-2,823; p=0,015) ve hemoglobin ≤10 g/dL (HR: 2,155; %95 GA: 1,289-3,604; p=0,003) sağkalım üzerine ilişkili risk faktörü olarak saptandı. Genel sağkalıma etkili risk faktörü ve etkileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma: KLL bazı hastalarda yalnızca lenfositoz ile, bazılarında ise lenfadenopati ile seyretmektedir. Lenfadenopati ile ilişkili biyolojik özellikler, 11q delesyonu ve trizomi 12 dışında yeterince bilinmemektedir (1). Hastalığın periferik kan, kemik iliği ve lenf nodu tutulumundaki mikro çevre farklılıkları klinik heterojeniteyi etkilemektedir (2-4). Çalışmalar, lenf nodundaki KLL hücrelerinde gen ekspresyon heterojenitesinin daha fazla

olduğunu, BCR ve BAFF/APRIL yolaklarının burada daha belirgin aktive olduğunu ve proliferasyonun başlıca mekanizmasının BCR sinyal yolu olduğunu göstermiştir(2). Ayrıca, CCR7 ligand ekspresyonunun lenfadenopatili olgularda yüksek olduğu ve lenf nodu migrasyonunda rol oynadığı bulunmuştur(5). Lenf nodunda Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek olup, bu durum daha agresif seyir, kısa lenfosit ikiye katlanma süresi ve erken tedavi gereksinimi ile ilişkilidir(6). Bu nedenle çalışmada hastalar, lenfadenopati olan/olmayan olarak iki gruba ayrılarak klinik, laboratuvar, tedavi gereksinimi ve sağkalım farklılıkları incelenmiştir. Literatürde bu ayrımı esas alan başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, lenfadenopati, genel sağkalım

Kaynaklar

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
2. Mittal AK, Chaturvedi NK, Rai KJ, Gilling-Cutucache CE, Nordgren TM, Moragues M, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells in a lymph node microenvironment depict molecular signature associated with an aggressive disease. Mol Med. 2014;20(1):290-301.
3. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Review of Hematology. 2017;10(2):137-46.
4. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2012;120(24):4684-91.
5. Till KJ, Lin K, Zuzel M, Cawley JC. The chemokine receptor CCR7 and alpha4 integrin are important for migration of chronic lymphocytic leukemia cells into lymph nodes. Blood. 2002;99(8):2977-84.
6. Herndon TM, Chen SS, Saba NS, Valdez J, Emson C, Gatmaitan M, et al. Direct in vivo evidence for increased proliferation of CLL cells in lymph nodes compared to bone marrow and peripheral blood. Leukemia. 2017;31(6):1340-7.

Tablo 1. Lenfadenopati (LAP) varlığına göre klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

	LAP olmayan (n=131)	*LAP olan (n=174)*	*p değeri*
Cinsiyet			0,044
Erkek	67 (%51,1)	109 (%62,6)	
Kadın	64 (%48,9)	65 (%37,4)	
Tanı yaşı, medyan (yıl)	67 (36–89)	64 (29–85)	0,131
Hipertansiyon			0,021
Var	67 (%51,1)	66 (%37,9)	
Yok	64 (%48,9)	108 (%62,1)	
Hemoglobin, medyan (g/dL)	12,9 (5,2–17,9)	12,7 (4,0–16,6)	0,318
Lökosit sayısı, medyan ($\times10^9$/L)	23,7 (7,1–392,3)	29,8 (5,6–528,8)	0,037
Lenfosit sayısı, medyan ($\times10^9$/L)	17,2 (3,7–201,8)	22,8 (3,5–498,6)	0,025
Trombosit sayısı, medyan ($\times10^9$/L)	217,0 (11–550)	186,0 (18–522)	0,003
LDH, medyan (U/L)	197,0 (120–677)	206,0 (98–963)	0,062
ZAP-70, medyan (%)	1,0 (1,0–83,0)	1,0 (1,0–44,0)	0,330
CD38, medyan (%)	8,0 (0,8–94,0)	13,0 (0,4–94,0)	0,044
Splenomegali			<0,001
Var	22 (%16,8)	80 (%46,0)	
Yok	109 (%83,2)	94 (%54,0)	
Hepatomegali			0,010
Var	2 (%1,5)	16 (%9,2)	
Yok	129 (%98,5)	158 (%90,8)	
Cilt bulgusu			0,017
Var	3 (%2,3)	17 (%9,8)	
Yok	128 (%97,7)	157 (%90,2)	
Rai evresi			<0,001
Evre 0	99 (%76,2)	0 (%0,0)	
Evre 1	0 (%0,0)	90 (%51,4)	
Evre 2	13 (%10,0)	56 (%32,0)	
Evre 3	8 (%6,2)	16 (%9,1)	
Evre 4	10 (%7,7)	13 (%7,4)	
Binet evresi			<0,001
Evre A	113 (%86,3)	125 (%71,8)	
Evre B	0 (%0,0)	20 (%11,5)	
Evre C	18 (%13,7)	29 (%16,7)	
Tedavi İhtiyacı			<0,001
Oluşmuş	44 (%33,6)	111 (%64,2)	
Oluşmamış	87 (%66,4)	62 (%35,8)	

Tablo 2. Kronik lenfositik lösemi hastalarında genel sağkalımı etkileyen değişkenler: Log-rank testi ve Cox regresyon analizi sonuçları

	Hasta sayısı (n=305)	*Ortanca genel sağkalım, ay (95% GA)*	*Log-rank p değeri*	*HR (95% GA)*	*p değeri*
Cinsiyet			0,363		
Erkek	176	109,08 (99,91–118,26)	-	-	-
Kadın	129	106,33 (98,00–114,67)	-	-	-
Tanı yaşı (yıl)			<0,001		
≤65	147	129,51 (121,54–137,48)	-	1,00 (referans)	-
>65	158	95,03 (85,35–104,71)	-	4,29 (2,56–7,18)	<0,001
Sigara			0,303		
İçmiyor	250	113,25 (105,81–120,69)	-	-	-
İçiyor	55	95,66 (82,61–108,71)	-	-	-
Hipertansiyon			0,095		
Var	133	117,71 (108,14–127,29)	-	-	-
Yok	172	98,88 (90,86–106,91)	-	-	-
Lenfadenopati			0,002		
Yok	131	123,26 (114,47–132,04)	-	1,00 (referans)	-
var	174	102,75 (93,22–112,27)	-	2,47 (1,51–4,03)	<0,001
Splenomegali			0,004		
Var	102	91,53 (80,50–102,57)	-	1,00 (referans)	-
Yok	203	118,00 (110,31–125,69)	-	1,25 (0,77–2,04)	0,360
Hepatomegali			0,947		
Var	18	103,76 (81,74–125,79)	-	-	-
Yok	287	111,50 (104,55–118,44)	-	-	-
Cilt bulgusu			0,366		
Var	20	77,88 (61,53–94,22)	-	-	-
Yok	285	112,32 (105,40–119,23)	-	-	-
Hemoglobin (g/dL)			<0,001		
>10	255	116,17 (109,12–123,22)	-	1,00 (referans)	-
≤10	50	80,00 (63,95–96,05)	-	2,15 (1,28–3,60)	0,003
Lenfosit sayısı ($\times10^9$/L)			0,004		
≤30,00	196	109,90 (103,14–116,67)	-	1,00 (referans)	-
>30,00	109	98,90 (86,58–111,22)	-	1,26 (0,77–2,04)	0,344
Trombosit sayısı ($\times10^9$/L)			0,272		
≤100,00	20	88,68 (64,48–112,87)	-	-	-
>100,00	285	112,15 (105,21–119,08)	-	-	-
Laktat dehidrogenaz (U/L)			<0,001		
≤240,00	191	118,44 (110,55–126,34)	-	1,00 (referans)	
>240,00	101	87,55 (76,43–98,66)	-	1,77 (1,12–2,82)	0,015
CD38 ekspresyonu (%20)			0,308		
Yok	132	102,74 (93,73–111,76)	-	-	-
Var	52	101,54 (84,53–118,54)	-	-	-

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-16 **Referans Numarası: 108**

KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE DÜŞÜK JAK2V617F VARYANT ALLEL FREKANSININ (≤ %1) KLİNİK ANLAMI VE UZUNLAMASINA MOLEKÜLER İZLEMİN TANISAL DEĞERİ

Eren Arslan Davulcu[1], Elif Aksoy[1], Fehmi Hindilerden[1], İpek Yönal Hindilerden[2], Emine Gültürk[1], Metban Mastanzade[2], Öykü Arslan[1], Aynur Dağlar Aday[3], Mustafa Nuri Yenerel[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[2]

[1]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş: JAK2V617F mutasyonu, kronik myeloproliferatifneoplazmların (KMPN) tanısında en değerli moleküler belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Konsensüs Sınıflaması (ICC), varyant allel frekansı (VAF) ≤ %1 olan düşük düzeyli mutasyonların saptanabilmesi amacıyla yüksek duyarlılığa sahip moleküler tekniklerin (örneğin dijital PCR) veya yeni nesil dizileme (NGS) kullanılmasını önermektedir. Ancak, JAK2V617F mutasyonu hematolojik maligniteye göstermeyen bireylerde de tanımlanmış olup, KMPN tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş bir allel frekansı eşik değeri bulunmamaktadır. Bu durum, düşük VAF düzeylerinin klinik olarak nasıl yorumlanması gerektiğine dair önemli bir belirsizlik oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, KMPN ön tanısı ile tetkik edilen ve JAK2V617F VAF ≤ %1 saptanmış bireylerin klinik, laboratuar ve moleküler özelliklerini sistematik olarak değerlendirmek ve VAF'nin moleküler izleminin klinik önemini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çok merkezli olan bu çalışmada KMPN ön tanısı ile tetkik edilirken periferik kan JAK2V617F VAF ≤ %1 olarak saptanan 18 yaş üstü hastalar değerlendirilmeye alındı. Tanısal olarak 'histolojiye dayalı' kesinlik sağlaması için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılan olgulardahil edildi. Hastaların klinik prezentasyonu, tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri, tromboembolik olay öyküsü, kemik iliği biyopsi bulguları, periferik kan ve/veya kemik iliği NGS bulguları incelendi. Eritrositoz açısından tetkik edilen hastalarda serum eritropoetin (EPO) düzeyi kayıt edildi. EPO serum düzeyi <5 mIU/mL olması düşük düzey kabul edildi. Çalışma sonlandığı tarihe kadar yapılan JAK2V617F moleküler izlem sonuçları kaydedildi. Bütün klinik ve laboratuvar veriler eşliğinde hastaların DSÖ kriterlerine göre sınıflandırılması yapıldı. JAK2V617F mutasyonu Biorad CFX ve LightCycler 480 II platformlarında TaqMan tabanlı ticari bir kit (Genmark) akullanılarak Real-Time PCR yöntemiyle gerçekleştirildi. Myeloid kökenli hematolojik kanserler ile ilişkili 75 genin dahil olduğu hedefe yönelik panel (Archer, VariantPlex Myeloid V2 NGS Panel) kullanılarak yeni nesil dizilime yapıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 57 hastanın 47'si erkekti (%82). Ortanca tetkik yaşı 51 (aralık 25-76 yaş) ve tetkik nedenleri 37 hastada eritrositoz (%65), 8 hastada trombositoz (%15), 7 hastada lökositoz (%12), 3 hastada splenomegali (%5) ve 2 hastada trombozdu (%3). Ortanca lökosit, nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri sırasıyla 8520/mm^3 (aralık 4140-20300), 6100/mm^3 (aralık 1950-17400), 17g/dL (aralık 6.9-19.8 g/dL) ve 254000/mm^3 (aralık 117000-1453000) saptandı. Eritrositoz nedeni ile tetkik edilen 37 hastanın 34'ünün EPO değeri değerlendirilebildi ve ortanca 4.9 mIU/mL bulundu (aralık 1.7- 11.8). EPO düzeyi 18 hastada baskılanmış/düşük (<5 mIU/mL) (%53), 16 hastada normal/artmıştı (≥5 mIU/mL) (%47). Tetkik nedenlerine göre laboratuar verilerinin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

JAK2V617F VAF ortanca değeri %0.0715'ti (aralık %0.0122-1). Kemik iliği biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde düşük JAK2V617F VAF'ı olan hastaların %35'i KMPN tanısı aldı. Tanı 12 hastada polisitemia vera (%21), 5 hastada miyelofibrozis (%9), 3 hastada esansiyel trombositemi (%5), 24 hastada idiyopatik eritrositoz (%42) ve 13 hastada hematolojik patoloji ile ilişkili olmayan diğer nedenlerdi (%23).

27 hastanın NGS verisi vardı. 5 hastada driver ve non-driver ek pozitif mutasyonu saptandı (%18.5) (2 hastada CALR, 1 hastada SH2B3, 1 hastada TET2, 1 hastada TET2 ve NRAS). Bu hastaların 3'ü esansiyel trombositemi (2 CALR ve 1 SH2B3 pozitif hasta), biri myelofibrozis (TET2 ve NRAS) ve diğeri idiyopatik eritrositoz tanısı aldı (TET2). Esansiyel trombositemi tanısı almış hastaların hepsinde (n=3) ek bir mutasyon vardı.

21 hastada JAK2V617F VAF moleküler izlemi yapıldı. VAF ortanca 13 ayda değerlendirdi (aralık 3-34 ay) ve kontrolde VAF ortanca değeri %0,0414'tü (aralık % 0-1.4295). Bu değer 8 hastada zaman içinde arttı, 2 hastada sabit kaldı ve 11 hastada azaldı. Takipte VAF 2 hastada %1'in üstüne çıktı (1.4295 ve 1.1139). Hastaların biri splenomegali nedeniyle tetkik edilen, kemik iliği biyopsisi tanı koydurucu olmayan ve takipte klinik bulgularda değişim gözlenmeyen bir hastadır. Diğer hasta idiyopatik eritrositoz nedeniyle klinik ve laboratuar bulgularında herhangi bir değişim olmaksızın takiptedir.

Tetkik nedenleri arasında en yüksek ortalama allel frekansına sahip grup splenomegali olmakla birlikte (eritrositoz %0.164, trombositoz %0.127, splenomegali %0.413, diğer %0.130) bu fark istatistiksel anlamlılığa sahip değildi (p=0.447). Kesin tanı alan hastalar arasında allel frekansı ortalamaları birbirine yakındı (polisitemia vera %0.189, esansiyel trombositemi %0.196, myelofibrozis %0,268, idiyopatik eritrositoz %0.151) ve gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0.746).

Tartışma: Düşük JAK2V617F VAF saptanan olgular değerlendirildiğinde, kemik iliği biyopsisi bulguları ve ek moleküler verilerin birlikte yorumlanması, tanısal doğruluğun artırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda, tanı konulan üç esansiyel trombositemi olgusunda NGS ile elde edilen moleküler veriler tanıyı destekler nitelikte olmuştur. Ancak, diğer kronik KMPN alt tiplerinde benzer bir tanısal katkı saptanamamış olup, bu durum kısmen tüm olgularda NGS verilerinin mevcut olmaması ile ilişkili olabilir. JAK2V617F mutasyon yüküne yönelik moleküler izlemin, çalışmamızda klinik bulgular ya da kesin tanı üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı gözlenmekle beraber uzun izlem süresi sonrasında bu ilişkinin tekrar değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, klonal hematopoezin gelişimini zamanında saptamak ve olası tam gelişmiş neoplastik hastalıkların erken tanısını koymak amacıyla JAK2V617F mutasyon yükünün, klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte prospektif takibi, bu hasta alt grubunda uygulanabilir ve değerli bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Myeloproliferatif Neoplaziler, Jak2v617f, Varyant Allel Frekansı

Kaynaklar

1- Passamonti F, Rumi E. Clinical relevance of JAK2 (V617F) mutant allele burden. Haematologica. 2009 Jan;94(1):7-10. doi: 10.3324/haematol.2008.001271.

2- Bench AJ, White HE, Foroni L, Godfrey AL, Gerrard G, Akiki S, Awan A, Carter I, Goday-Fernandez A, Langabeer SE, Clench T, Clark J, Evans PA, Grimwade D, Schuh A, McMullin MF, Green AR, Harrison CN, Cross NC; British Committee for Standards in Haematology. Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection of JAK2 V617F and other relevant mutations. Br J Haematol. 2013 Jan;160(1):25-34.

3- Lee AJ, Kim SG, Nam JY, Yun J, Ryoo HM, Bae SH. Clinical features and outcomes of JAK2 V617F-positive polycythemia vera and essential thrombocythemia according to the JAK2 V617F allele burden. Blood Res. 2021 Dec 31;56(4):259-265.

4- Makarik TV, Abdullaev AO, Nikulina EE, Treglazova SA, Stepanova EE, Subortseva IN, Kovrigina AM, Melikyan AL, Kulikov SM, Sudarikov AB. Low JAK2 V617F Allele Burden in Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms Is Associated with Additional CALR or MPL Gene Mutations. Genes (Basel). 2021 Apr 12;12(4):559.

5- Perricone M, Polverelli N, Martinelli G, Catani L, Ottaviani E, Zuffa E, Franchini E, Dizdari A, Forte D, Sabattini E, Cavo M, Vianelli N, Palandri F. The relevance of a low JAK2V617F allele burden in clinical practice: a monocentric study. Oncotarget. 2017 Jun 6;8(23):37239-37249.

6- Lebecque B, Croizier C, Tassin T, Louis E, Tribalat N, Bombardier W, Grandjean AP, Pante V, Monjanel H, Bouillon-Minois JB, Martel R, Ledoux-Pilon A, Boiret-Dupré N, Renzis B, Berger MG, Bourgne C. Contribution of molecular characterization to the diagnosis of MPN in patients with low JAK2V617F variant allelic fraction in a real-world cohort. Ann Hematol. 2025 Mar;104(3):1587-1596.

Tablo 1. Tetkik nedenlerine göre laboratuar verilerinin dağılımı (LDH: Laktat dehidrogenaz, LDH normal aralık: 135-225 U/L, VAF: Varyant allel frekansı)

Tetkik nedeni	*Ortanca lökosit (/mm3)*	*Ortanca hemoglobin (g/dL)*	*Ortanca hematokrit (%)*	*Ortanca trombosit (/mm^3)*	*Ortanca eritropoietin (mIU/mL)*	*Ortanca LDH (U/L)*	*Ortanca JAK2V617 VAF (%)*
Eritrositoz	9050	17.5	51	237000	4.9	181	0.0793
Trombositoz	10890	13.5	40.5	631000		212	0.0181
Splenomegali	6350	11.7	40	137000		252	0.63
Lökositoz	14300	13.3	40.4	362000		246	0.04
Tromboz	7620	14.6	43.1	282000		153	0.0427

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-17 Referans Numarası: 114

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE OPTİK GENOM HARİTALAMANIN FISH ANALİZİNE TAMAMLAYICI ROLÜ: TEK MERKEZ PİLOT ÇALIŞMA

Simge Erdem[1], Ayşe Gül Bayrak Tokaç[2], Aynur Aday[2], Dilan Karaca[3], Mehmet Burak Mutlu[4], Kıvanç Çefle[2], Mustafa Nuri Yenerel[1], Şükrü Öztürk[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[4]Detagen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Kayseri

Giriş: Kronik lenfositik lösemide (KLL) genetik değişiklikler, hastalığın prognozunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Klinik pratikte altın standart yöntem interfaz FISH olmakla birlikte sınırlı genomik kapsama sahiptir. Daha geniş bir genomik değerlendirme için Optik Genom Haritalama (OGM) yeni bir sitogenetik yaklaşımdır. Bu çalışma, OGM'nin KLL'de FISH'e kıyasla sağlayabileceği katkıları değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Şubat–Kasım 2024 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda iwCLL kriterlerine göre KLL tanısı almış, yeni tanı veya tedavisiz izlemde olan toplam 20 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların periferik kan örnekleri eş zamanlı FISH (KLL paneli) ve OGM ile analiz edildi. Hastaların hiçbiri sitotoksik tedavi almamış veya sitogenetik testler öncesinde başka malign hastalık öyküsüne sahip değildi. DNA izolasyonu Bionano SP kiti ile yapıldı, etiketleme ve tarama Saphyr cihazında gerçekleştirildi. Analizlerde minimum 1,5 milyon hücreden DNA ekstraksiyonu yapıldı, varyant değerlendirmesinde platformun önerdiği çözünürlük değerleri ve ≥5 molekül destek eşiği kullanıldı. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (proje numarası: 39464).

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 61,5 idi (44–83) ve %60'ı erkekti. Tanı anında hastaların %55'i Binet evre A, %25'i ise Rai evre 0 olarak sınıflandırıldı. Hastaların medyan takip süresi 56 ay idi (10–277). Tanı ile periferik kan örnekleme arasındaki medyan süre 48 aydı (0–276 ay). Takip süresince üç hastada (%15) tedavi gereksinimi ortaya çıktı (P-2, P-12 ve P-19). Beş hastada (%25) FISH ile analiz edilen bölgelerde herhangi bir anomali saptanmadı. Yirmi hastanın ikisinde (%10) OGM ile de genetik anomali belirlenmedi. Kalan 18 hastada ise toplam 22 yapısal varyant (8 translokasyon, 12 intrakromozomal füzyon ve 2 insersiyon), 32 kopya sayısı değişikliği (26 delesyon ve 6 duplikasyon) ve 8 anöploidi tespit edildi. Beş hastada FISH, analiz edilen lokuslarda anomali göstermedi. Dikkat çekici olarak, bu olguların üçünde OGM, FISH panelinin kapsamadığı bölgelerde ek değişiklikler ortaya koydu: P-11 (dup(5), t(2;10), t(10;14)), P-19 (t(6;6), del(6q), dup(2)) ve P-20 (del(3q)). Trizomi 12 açısından FISH ve OGM sonuçları arasında tutarsızlıklar vardı. P-12'de FISH, %8 oranında trizomi 12 saptadı, ancak OGM bunu göstermedi. P-16'da FISH analizi, biri %22 oranında trizomi 12, diğeri %38 oranında tetrazomi 12 içeren iki farklı hücre klonu ortaya koydu. Buna karşılık, OGM bulguları bu hastada yalnızca trizomi 12 ile uyumlu bulundu (Şekil 1). FISH sonuçlarıyla korele olarak, OGM 12 hastada 13q14.2q14.3 delesyonlarını tespit etti. Ancak FISH analizinden farklı olarak, OGM kromozom 13'ü içeren farklı kırık noktalarına sahip delesyonlar, intrakromozomal füzyonlar ve translokasyonlar saptadı. İki hastada (P-5 ve P-8), 13q intrakromozomal füzyonları farklı kırık noktalarını içermekteydi. P-5 ve P-8'de kromozom 13'ü içeren bu farklı anomaliler, bu hastalarda kromoanagenezisin varlığını göstermekteydi (Şekil 2). Şekil 3'te P-5 ve P-8 hastalarındaki kromozom 13 anomalileri tüm genom düzeyinde gösterilirken, Şekil 4'te P-15 hastasındaki kromozom 13 delesyonu hem circos plot hem de genom haritası görünümleriyle sunulmuştur.

Tartışma: KLL'de FISH, tekrarlayan kromozomal anomalileri saptamada prognostik değeri kanıtlanmış, maliyet etkin ve yaygın erişilebilirliği olan güncel standart sitogenetik yöntemdir. Ancak hedefe yönelik bir teknik olduğundan, kompleks veya yeni genomik anomalileri tanımlama kapasitesine sahip değildir. OGM ise daha kapsamlı ve yüksek çözünürlüklü bir genomik görünüm sunmakla birlikte, özel donanım gereksinimi, yüksek maliyet ve ileri düzey veri yorumlama ihtiyacı nedeniyle klinik kullanımda sınırlı kalmaktadır. OGM, KLL'de FISH ile belirlenen anomalilere ek olarak genom içinde yeni varyantlar ve kompleks yeniden düzenlemeler tanımlayabilmektedir. Bununla birlikte düşük frekanslı klonları (<%10–15) ve ploidileri tespit edememesi önemli bir sınırlılıktır. 13q delesyonları açısından OGM, delesyon boyutunu ve içerdiği genleri tanımlayarak FISH'e göre daha ayrıntılı bilgi sağlamıştır. İki olguda (P-5, P-8) saptanan kromoanagenezis, OGM'nin kompleks yeniden düzenlemeleri tanımlamadaki gücünü göstermektedir. Ancak bu olayların klinik önemi henüz net değildir.

Çalışmamızda OGM, standart FISH paneliyle kapsanmayan ek kromozomal anomalileri 3 hastada (%15) ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, OGM ile ek anomali saptanmayan 6 hastanın hiçbirinde tedavi endikasyonu gelişmemiştir. Ayrıca bu hastaların hiçbirinde Rai evre 3–4 veya Binet evre C ile tanımlanan ileri evre hastalık durumu bulunmamıştır. Tedavi gereksinimi gelişen iki hastada ise, FISH ile del(13q) (geleneksel olarak iyi prognozla ilişkili) saptanmıştır. Bu gözlem, bazı olgularda yalnızca FISH'in doğru prognostik değerlendirme için yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgular KLL'de sitogenetik değerlendirmede OGM'nin tamamlayıcı bir araç olarak potansiyelini desteklemektedir. OGM, FISH'in ötesinde yeni yapısal varyantlar ve kompleks yeniden düzenlemeleri ortaya koyarak değerli ek bilgiler sunsa da, henüz rutin klinik kullanım için hazır değildir. OGM'nin prognostik önemini doğrulamak ve gelecekteki klinik algoritmalardaki rolünü netleştirmek amacıyla klinik ve moleküler verilerin entegre edildiği daha geniş, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: FISH, Genomik kompleksite, Kronik lenfositik lösemi, Optik genom haritalama, Sitogenetik, Yapısal varyant

Kaynaklar

1) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N et al: iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018, 131(25):2745-2760.

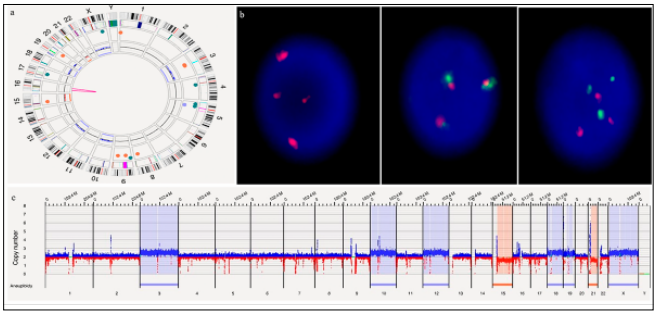
2) Ouillette P, Erba H, Kujawski L, Kaminski M, Shedden K, Malek SN: Integrated genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia identifies subtypes of deletion 13q14. Cancer Res 2008, 68(4):1012-1021

3) Neveling K, Mantere T, Vermeulen S, Oorsprong M, van Beek R, Kater-Baats E, Pauper M, van der Zande G, Smeets D, Weghuis DO et al: Next-generation cytogenetics: Comprehensive assessment of 52 hematological malignancy genomes by optical genome mapping. Am J Hum Genet 2021, 108(8):1423-1435.

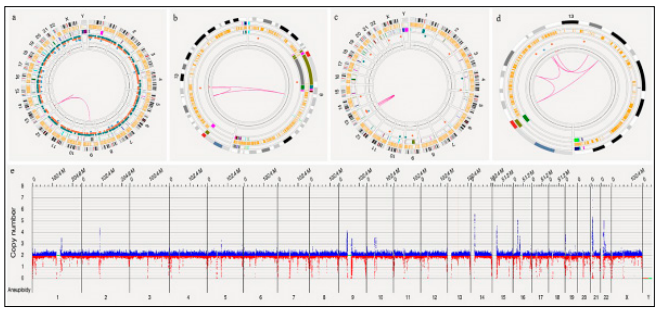
4) Kanagal-Shamanna R, Puiggros A, Granada I, Raca G, Rack K, Mallo M, Dewaele B, Smith AC, Akkari Y, Levy B et al: Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping. Am J Hematol 2025, 100(6):1029-1048.

5) Puiggros A, Ramos-Campoy S, Kamaso J, de la Rosa M, Salido M, Melero C, Rodriguez-Rivera M, Bougeon S, Collado R, Gimeno E et al: Optical Genome Mapping: A Promising New Tool to Assess Genomic Complexity in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Cancers (Basel) 2022, 14(14).

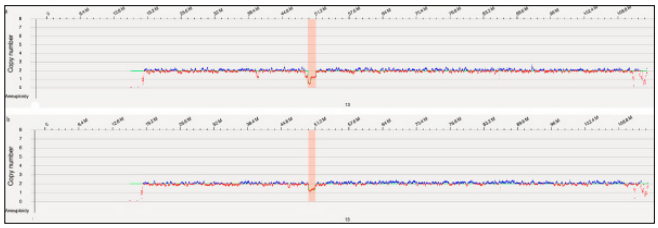
6) Akkari YMN, Baughn LB, Dubuc AM, Smith AC, Mallo M, Dal Cin P, Diez Campelo M, Gallego MS, Granada Font I, Haase DT et al: Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies. Blood 2022, 139(15):2273-2284.



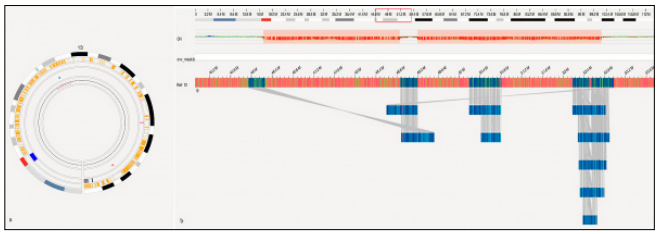
Şekil 1. Hasta P-16'da OGM ve FISH bulguları: a) Birden fazla yapısal varyant (SV) ve anöploidiyi gösteren OGM circos grafiği b) Sırasıyla 12. kromozom için tetrazomi, IGH lokusu için trizomi ve TP53 ile ATM lokusları için trizomiyi gösteren FISH görüntüleri c) Tüm genom OGM görünümü



Şekil 2. OGM ile P-5 ve P-8'de kromoanagenez bulguları: a) P-5 tüm genom: 13q monoallelik delesyon, ek delesyonlar ve translokasyonlar b) P-5 kromozom 13: 2 delesyon, (13;13) füzyon, 9;13 translokasyonu c) P-8 tüm genom: 13q biallelik delesyon d) P-8 kromozom 13: çoklu (13;13) füzyonlar, ek delesyon e) P-8 tüm genom: yaygın ek genomik değişiklikler



Şekil 3. P-5 (a) ve P-8 (b) hastalarında kromozom 13'ün tüm genom görünümü



Şekil 4. P-15 hastasında kromozom 13 delesyonu: circos grafiğinde (a) ve genom haritası görünümünde (b) gösterilmiştir

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-18 Referans Numarası: 126

POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ : TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ LENFOMA USTALIK SINIFI ÇALIŞMASI

Meral Uluköylü Mengüç[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Deniz Gören[3], Emel İşleyen[4], Aysun Şentürk Yıkılmaz[5], Işık Atagündüz[1], Güray Saydam[2], Gülsüm Özet[4], Özgür Mehtap[6], Elif Birtaş Ateşoğlu[7]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi , Hematoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bd
[3]Memorial Şişli Hastanesi , Hematoloji Kliniği
[4]S.b.bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[5]Denizli Devlet Hastanesi
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bd
[7]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bd

Giriş: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH), solid organ ve hematopoetik kök hücre naklinin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur[1]. Doku veya organ transplantasyonu sonrası lenfosit ya da plazma hücrelerinin düzensiz birikiminden kaynaklanmaktadır. Benign poliklonal lenfoproliferasyondan B ya da T hücreli lenfomalara kadar geniş bir spektrumu içerebilmektedir[2]. PTLH insidansı nakil tipi, donör-alıcı Epstein-Barr virüs (EBV) seroloji uyumsuzluğu, T hücrelerine yönelik immunsupresyonun süre ve derinliği gibi çeşitli faktörlere göre değişen oranlarda bildirilmiştir[3-5]. PTLH yönetiminde ilk yaklaşım immunsupresyonun azaltılması olsa da genellikle yetersiz olmakta ve rituksimab (R) monoterapisi, R-kemoterapi gibi tedaviler gerekmektedir[2,7-9]. Dirençli ya da nüks hastalıkta kurtarma kemoterapilerinden hücresel tedavilere kadar geniş bir yelpazede olgu bildirimleri mevcuttur[10-12] . Bu çalışmada Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Ustalık Sınıfı çalışması olarak 5 farklı merkezde takip ve tedavisi yapılmış PTLH tanılı hastaların klinik bilgileri, tedavi süreçleri ve sağkalım verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya verilerini paylaşan 5 merkezden hasta alınmıştır. Hasta verileri tıbbi dosyalardan retrospektif olarak elde edilmiştir. Solid organ transplantasyonu (SOT)ya da kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası PTLH tanısıyla takip ve tedavisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Nakil sonrası dışı lenfoproliferatif hastalık tanılı hastalar ya da takip verisi olmayan olgular dışlanmıştır. Hastaların demografik özellikleri , tedavi bilgileri ve sağkalım verileri merkezlerden online olarak tek bir merkezde toplanmış ve incelenmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen toplam 14 hastanın ortanca tanı yaşı 40,5 (18-73) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %71,4'ü erkek, %28,6'sı kadındır. Dokuz hastada PTLH tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma iken sonrasında sırasıyla Hodgkin lenfoma , nodal marjinal zon lenfoma ve T lenfoblastik lenfoma olarak belirlenmiştir.

Biyopsi lokalizasyonu açısından %57,1 nodal, %42,9 ekstranodal yerleşim gösterilmiştir. PTLH alt tiplerinin tamamı monomorfik tiptedir. Nodal tutulum %57,1, ekstranodal tutulum %50,0 oranında saptanmıştır. B semptomları %42,9 hastada mevcutken, %57,1'inde bulunmamaktadır. Transplant tipinde %84,6'sı SOT, %15,4'ü ise KİT sonrası gelişmiştir . Ann Arbor evrelemesine göre hastaların %42,9'u evre I, %21,4'ü evre II, %21,4'ü evre III ve %14,3'ü evre IV hastalıkla başvurmuştur . PTLH gelişimine kadar geçen süre ortalama 77,92±72,50 ay, medyan 58 (11-240) ay olarak bulunmuştur. Tanı anında EBV serolojisi %28,6 pozitif, %21,4 negatif, %50,0 bilinmeyen iken; immunhistokimyasal olarak EBER pozitifliği %42,9, negatifliği %7,1, bilinmeyen oranı %50,0'dır. İmmünsüpresif tedaviler arasında prednizon ve farklı kombinasyonlarla siklosporin (%14,3), takrolimus (%14,3), mikofenolat mofetil (%14,3) ve diğer ajanlar kullanılmıştır. İmmünsüpresyon süresi ortalama 72,53±74,97 ay, ortanca 48 (4-248) aydır. Birinci basamak tedavide %42,9 rituksimab monoterapisi, %28,6 R-CHOP (rituksimab-siklofosfamid ,doksorubisin ,vinkristin ,prenizolon) ve %28,6 diğer tedaviler uygulanmıştır. Yanıt açısından %76,9 tam yanıt, %23,1 parsiyel yanıt elde edilmiştir. Son durum değerlendirmesinde hastaların %71,4'ü hastalıksız sağ, %7,1'i hastalıkla birlikte sağ ve %21,4'ü hastalık nedeniyle exitus olarak kaydedilmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi ortanca GS ve İS 'a erişilememiştir.

Tartışma: Bu çalışma, toplamda ülkemizdeki 5 farklı merkezden 14 hastanın demografik ve klinik özelliklerine odaklanmıştır.

Tanı yaşının ortalama 41,14 ± 18,72 yıl olması, transplant sonrası PTLH gelişimi açısından izlemin önemini vurgulamaktadır. Transplant türlerine yönelik dağılımda %84,6 oranında SOT ve %15,4 oranında KİT bulunması, organ naklinin bu hastalar üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Literatürle uyumlu bir şekilde SOT sonrası PTLH gelişimi KİT sonrasına kıyasla daha büyük sıklıkta. saptanmıştır [1]. PTLH tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma en yaygın tanı iken, Hodgkin lenfoma ve diğer alt tiplerin sıralanması, lenfoma spektrumunun çeşitliliğini göstermektedir. Biyopsi yerleşimlerinin %57,1'inin nodal ve %42,9'unun ekstranodal olması, hastalığın yayılım biçiminin tanı sürecinde nasıl bir etki yarattığını anlamak için önemli verilerdir.

Ann Arbor evrelemesi ile hastaların evre dağılımı, erken evre hastaların (%42,9 evre I) tedaviye yanıt verme oranlarının yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

EBV (Epstein-Barr Virus) serolojisinin %28,6 pozitif; EBER pozitifliğinin %42,9 olması, viral patolojilerin PTLH gelişiminde potansiyel bir rol oynadığını desteklemektedir [3]. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle bazı merkezlerde nakil süreci farklı merkezlerden hasta kabulü nedeniyle hastaların nakil verilerinin detayına ulaşılamamıştır. Bu da PTLH gelişiminde rol oynayan donör-alıcı insan lökosit antijen uyumu , donör-alıcı EBV serofarklılığı gibi verilere ulaşımı engellemiştir [4]. İmmünsüpresyon tedavileriyle sunulan çeşitlilik, tedavi yönetiminin kişiselleştirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Tedaviye verilen yanıt açısından %76,9 tam yanıt oranı, bu hastalarda etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda umut vermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda da prospektif çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış olan rituksimab monoterapisinin , daha sonra da kemoimmunoterapinin seçilmiş olması tedavi başarısını açıklamaktadır ancak ülkemizde , son yıllarda rağbet görmeye başlayan PTLH yönetiminde hücresel tedaviler konusunda deneyim raporlanmamıştır [6-9] . Son durum değerlendirmesinde ise hastaların %71,4'ünün hastalıksız sağ kalması, tedavi ve izleme süreçlerinin etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, %21,4'lük exitus oranı, tüm hastaların izlenmesinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Sonuç: Bu çalışma, sınırlı bir kohortta olsa da PTLH 'nin demografik, klinik özelliklerini ve tedavi yanıtlarını ortaya koymuştur. Sonuç olarak, PTLH hastalarında alınan veriler ve gözlemler, bu gruptaki hastaların yönetiminde dikkate alınması gereken faktörleri açığa çıkarmaktadır. Gelecekte yapılacak olan daha büyük örneklem grupları ile gerçekleştirilmiş çalışmalar, PTLD'nin patogenezi, tedavi sonuçları ve hasta prognostik faktörlerinin daha net bir şekilde belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Üst düzey tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalık üzerinde daha etkili müdahaleler yapabilmek için büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenfoma , nakil , EBV

Kaynaklar

1-Dharnidharka, V. R., Ruzinova, M. B., & Marks, L. J. (2024, January). Post-transplant lymphoproliferative disorders. In Seminars in nephrology (Vol. 44, No. 1, p. 151503). WB Saunders.

2-Atallah-Yunes, S. A., Salman, O., & Robertson, M. J. (2023). Post-transplant lymphoproliferative disorder: update on treatment and novel therapies. British journal of haematology, 201(3), 383-395.

3-Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The impact of EBV status on characteristics and outcomes of Posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant. 2015;15(10):2665–73.

4- Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113(20):4992–5001.

5-Clerico M, Dogliotti I, Aroldi A, et al. Post- transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: biology and treatment options. J Clin Med. 2022;11(24):7542.

6-Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B- cell post- transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood. 2006;107(8):3053– 7.

7- Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B- cell Post- transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R- CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 2017;35(5):536– 43

8- Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B- cell post- transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD- 1 trial. Lancet Oncol. 2012;13(2):196– 206.

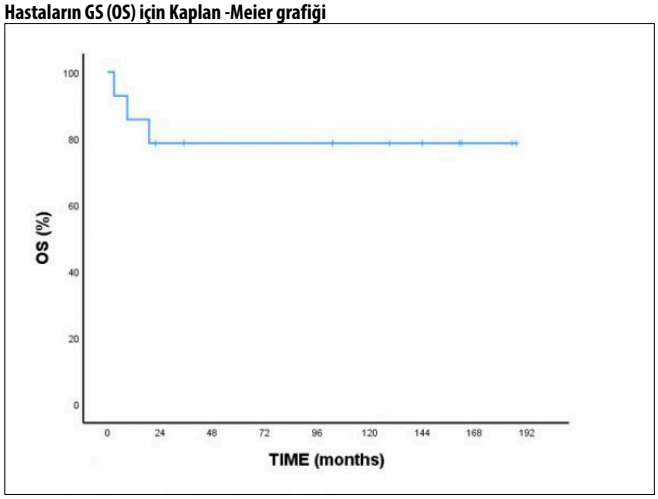
9- Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH, et al. Modified risk- stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B- cell Post- transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTLD- 2 trial. Leukemia. 2022;36:2468– 78.

10- Liu JY, Zhang JM, Zhan HS,et al. EBV- specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV- associated post- transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients: a systematic review. Transpl Int. 2021;34(12):2483– 93.

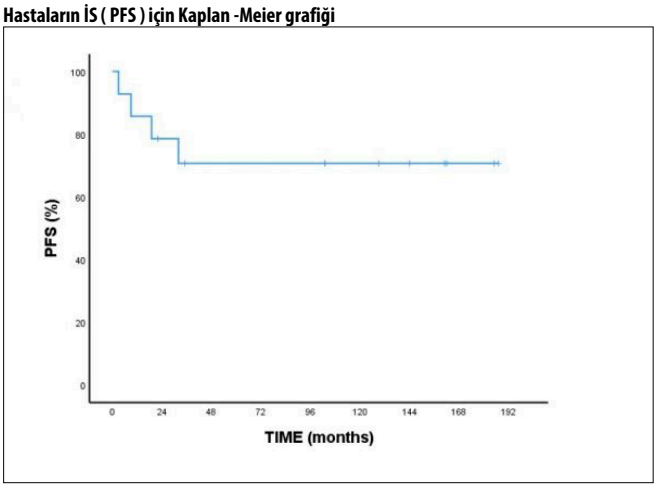
11- Mika T, Strate K, Ladigan S, et al. Refractory Epstein- Barr virus (EBV)- related Post-transplant lymphoproliferative disease: cure by combined brentuximab Vedotin and allogeneic EBV- specific T- lymphocytes. Front Med. 2019;6:295.

12- Luttwak E, Hagin D, Perry C, et al. Anti- CD19 CAR- T therapy for EBV- negative posttransplantation lymphoproliferative disease- a single center case series. Bone Marrow Transplant. 2021;56(5):1031– 7.

Hastaların GS (OS) için Kaplan -Meier grafiği



Hastaların İS (PFS) için Kaplan -Meier grafiği



Tablo 1. Hastalara ait GS ve İS analizi

Değişken	*2 yıllık (%)*	*5 yıllık (%)*	*medyan (% 95 CI)*
GS	78.6	78.6	-
İS	78.6	70.7	-

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-19 **Referans Numarası: 128**

SİTOPENİSİ OLAN HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME İLE KLONAL HEMATOPOEZ TAYİNİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Elçin Erdoğan Yücel[1], Zehra Narlı Özdemir[1], Özge Özer Kaya[2], Hale Bülbül Dilmen[1], Cengiz Ceylan[1], Oktay Bilgir[1], Merve Kakçı[3], Bahriye Çelik[1], Mustafa Kemal Yeniay[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Aybüke Olgun[1], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bd
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd

Giriş: Özellikle son 2 dekatta sitopeni etyolojisini aydınlatmak için konvansiyonel sitogenetik, Fluorescence in situ hybridisation (FISH) ve Polymerase chain reaction (PCR) dışında yeni nesil dizileme (NGS) kullanılmaya başlanmıştır. Klonal hematopoez (KH) ve mevcut mutasyonların prognostik özellikleri, displazi ile ilişkileri, tanı koydurucu özellikleri henüz net olarak tanımlanamamıştır. Bu çalışmada, nedeni bilinmeyen sitopenilerde KH sıklığını saptamak; mutasyonel varyasyonların hastaların prognozu, klinik, morfolojik özellikleri üzerindeki etkisini belirleyerek literatüre katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu çalışma tek merkez, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Eylül 2023 ve Aralık 2024 tarihleri arasında sitopenileri nedeni ile hematoloji polikliniğine yönlendirilen 213 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızın literatürde mevcut diğer çalışmalardan farkı, sitopenisi olan hastaların kemik iliği materyallerini Floresan in situ hibridizasyon (FISH), 51 varyant içeren NGS paneli, histopatolojik özellikleri ile güncel WHO-HAEM5 ve ICC kriterlerine uygun olarak önemi belirsiz idiyopatik sitopeni (ICUS), önemi belirsiz klonal sitopeni (CCUS), önemi belirsiz klonal sitopeni ve monositoz(CCMUS) olarak sınıflamış olmamızdır.

Yeni nesil sekanslama: NGS kütüphane hazırlığı için KAPA HyperPETE Hematoloji Hotspot Panel, 1000018646-MGIEasy Duplex UMI Adapters Kit ve 9211624001-(ROCHE) KAPA HyperPETE Reagent Kitleri kullanılmıştır. Son aşamada MGI cihazına uygun hale getirebilmek için 1000020570-MGIEasy Dual Barcode Circularization Modüle Kit kullanılmıştır. MGI G400 cihazında çalışmaya ve örnek sayısına uygun kartuş ile birlikte cihaz yüklemesi yapılmıştır. Kemik iliği örneklerinden myeloid malignitelerde yaygın olarak mutasyona uğramış olan genlerin olduğu myeloid panel kullanılarak NGS çalışıldı.

ABL1, ASXL1, BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, CUX1, DDX41, DNMT3A, ETNK1, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KMT2A, KRAS, MAP2K1,

MPL, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PHF6, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, STAT3, TET2, TP53, U2AF1, U2AF2, WT1,ve ZRSR2 genlerine ait kodlayıcı bölgeler hedeflenmiştir.

Analiz edilen varyantlar NAVIFY Mutation Profiler(https://eu.mutationprofiler.navify.com) platformu kullanılarak yorumlanmıştır. Analizde kullanılan minimum varyant alel frekansı (VAF) eşiği %2 olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Konvansiyonel tanısal yöntemler sonucunda 213 hastadan 96'sının (%45) miyelodisplastik sendrom öncül durumlar (pre-MDS), MDS ve MDS/MPN, 30'unun (%14) akut myeloid lösemi (AML) tanısı aldığı saptandı. 1 hastada TUBB1 heterozigot patojenik varyantı ile makrotrombositopeni saptandı. 33 hastada ise (%15) sitopeninin hematolojik olmayan nedenler ile ilişkilendirildiği görüldü (Tablo 1). Bunların 8'i hematolojik olmayan solid kanser, 1 hasta kaposi sarkomu, 2'si bağ doku hastalığı, 3'ü hepatit/TORCH virus enfeksiyonları ile, 19 hasta ise ilaç kullanımı ve immun nedenler ile ilişkilendirildi.

Diğer hematolojik nedenler arasında 13 hasta lenfoma (2 mantle hücreli lenfoma, 3 marginal zon lenfoma, 4 kronik lenfositik lösemi (KLL), 1 küçük lenfositik lenfoma (SLL), 2 hodgkin lenfoma ve 1 foliküler lenfoma), 25 (%12) MPN yer aldı.

MDS (n=34) ve KLL (n=4) hastalarının yaş ortalamaları AML hastalarına (n=30) göre istatistiksel olarak daha yüksek idi (sırasıyla p=0.026; p=0.004). Pre-MDS klinik durumlar olarak değerlendirilen ICUS, CCUS ve CCMUS hastalarında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Hemoglobin seviyeleri MDS olguları ile karşılaştırıldığında ICUS olgularında daha yüksekti (ortanca 10.9 g/dL vs 9.1 g/dL; P<0.005) (Tablo 2). ICUS hastalarının lenfosit değerlerinin CCUS hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu saptandı (ortanca 1.74 x10^9/L vs 1.15 x10^9/L; p<0.005) (Tablo 2).

MDS/MPN hastalarında lökosit sayısı ICUS hastalarına gore anlamlı yüksek idi (ortanca 17.8 vs 5.7 x10^9/L) (*p*=0.005) (Tablo 2). MDS/MPN hastalarında(n=7) monosit ve trombosit sayıları ICUS hastalarına kıyasla düşük saptandı (n=37) (sırasıyla p=0.005, p=0.000)

ICUS hastalarında tek seride sitopeni (70%) bisitopeni ve pansitopeniye göre daha yaygındı (p=0.0009). MDS hastalarında ise pre-MDS hastalarına kıyasla pansitopeni daha sık izlendi (p=0.000; p<0.003).

Olgular displazi varlığı açısından değerlendrildiğinde ICUS ve CCUS hastalarında megakaryositik displazi, eritroid ya da myeloid displaziden daha sıktı (p=0.006, p=0.018,resp.). CCMUS, MDS ve MDS/MPN hastalarında her 3 seride displazi görülme sıklıkları benzerdi (Tablo 2).

Sitopenisi olan 37 hastada (%17) NGS ve FISH ile tanı ilişkili genetik varyant saptanmadı ve bu hastalar tanısal değerlendirmeler sonrası sonucu ICUS kabul edildi. 213 hastanın 102'inde (%48) en az 1 somatik varyant mevcut idi. Varyant tespit edilen hastaların 21'inin AML, 1 hastanın ALL, 18 hastanın MPN, 6 hastanın lenfoma, 9 hastanın CCUS, 9 hastanın CCMUS, 25 hastanın MDS, 7 hastanın MDS/MPN ve 6 hastanın da hematolojik olmayan hastalık (prostat kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri, skleroderma, kronik karaciğer hastalığı) tanısı aldığı görüldü .

En az 1 somatik varyant saptanan hastaların (n=102) ortanca varyant allel sıklığı (VAF) %25. idi (1%-87%). MDS hastalarındaki somatik mutasyonlarının ortanca VAF'ı yaklaşık %33.4 olup, CCUS ve CCMUS hastalarında (n=18) %13.6 idi.

Pre MDS, MDS ve MDS/MPN hastalarında mutasyon sıklığı Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu hasta grubunda en sık görülen mutasyonlar ASXL1 (22.7%), TET2 (12.5%), DNMT3A (7.9%) idi (Şekil 2).

Pre-MDS, MDS and MDS/MPN hastalarında (n=96) anemi varlığında (N=54) ASXL1 (33%), DNMT3A (18.5%), lokopeni varlığında (N=24) ASXL1 (42%), trombositopeni varlığında ise (n=30) ASXL1 (33%) ve TET2 (27%) en sık saptanan mutasyonlardı.

Pre-MDS, MDS ve MDS/MPN hastalarında prognostik değerlendirme

Pre-MDS, MDS ve MDS/MPN hastalarının (n=96) median takip süresi 8.1 ay (1-20), ortanca PFS was 7.14 (0-20), OS 8.6 (1-20 ay) idi. Bu hasta grubunda SRSF2 mutasyonu olan hastaların (n=4) PFS i daha kötü iken (OR: 18.2; 95% CI: 17-19.9; p=0.000), OS'de anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4A).

RUNX1 mutasyonu olanların (n=4) PFS i daha kötü (OR:4.75; 95%CI: 0.79-3.19; p=0.000) iken OS'de anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4B).

MDS hastalarında (n=34), thrombositopeninin (plt<100.0000) azalmış PFS ile ilişkili saptandı (p=0.005) (Şekil 5). EZH2 ve SETBP1 mutasyonları varlığında sağ kalımda azalma saptandı (p=0.04, p=0,019) (Şekil 6AB)

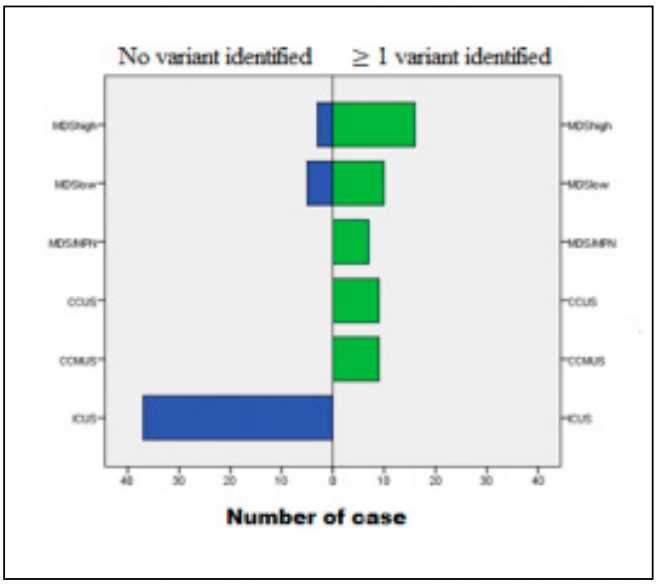
Sonuç: NGS kullanımının giderek yaygınlaşması, nedeni bilinmeyen sitopeni vakalarına yaklaşımı önemli ölçüde değiştirmiştir. Pre-MDS durumların hematolojik maligniteler için öngördürücü olduğu düşünüldüğünde, KH'i saptamanın hastaların takip ve tedavi sürecinde önem arzettiği aşikardır.

Anahtar kelimeler: Sitopeni, Klonal hematopoez, Sekans analizi

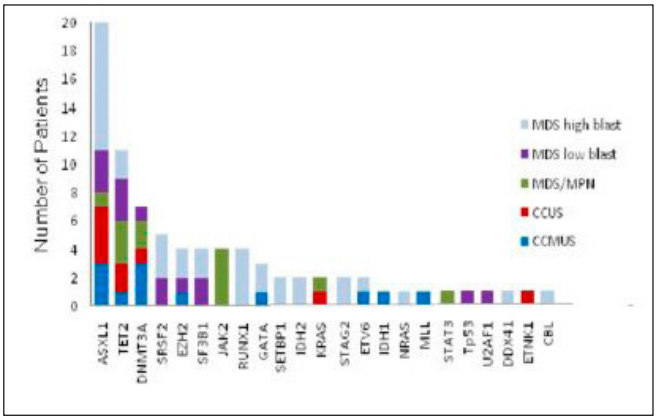
Kaynaklar

*Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert P. Hasserjian, et al.International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140 (11): 1200–1228. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2022015850

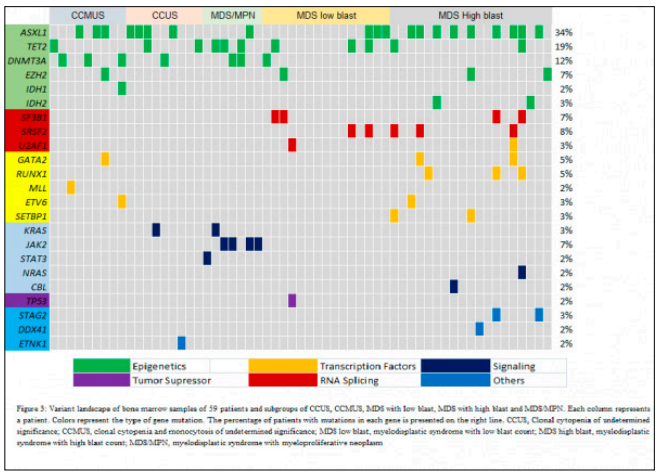
** Joseph D. Khoury Emilio Berti, Lambert Busque et al. Leukemia (2022) 36:1703–1719; https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1



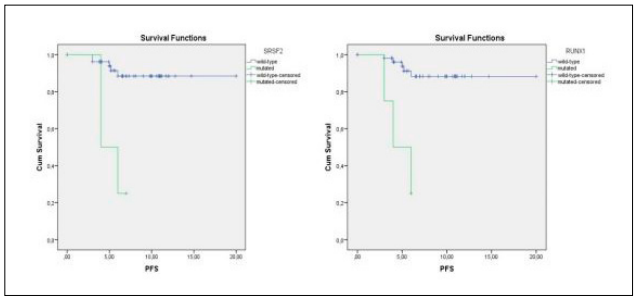
Şekil 1. PreMDS, MDS ve MDS/MPN hastalarının varyant sıklığı



Şekil 2. NGS ile varyant saptanan hastalar (N=59)



Şekil 4A/B. Pre-MDS, MPN, MDS/MPN kohortu (N=96) ve hastaların progresyonsuz sağkalım (PFS) analizi SRSF2 (A) ve RUNX1 (B) mutasyon varlığına göre yapıldı. Univariate analizi SRSF2 ve RUNX1 mutasyonlu hastaların PFS'sinin anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi (sırasıyla p=0,000; p=0,000).



Şekil 3. CCUS, CCMUS, MDS blast<%5, MDS blast>%5 ve MDS/MPN alt gruplarının (n=59) varyant analizi. Her sütun bir hastayı temsil eder. Renkler gen mutasyonu türünü temsil eder. Her gende mutasyon bulunan hastaların yüzdesi sağ satırda sunulmaktadır.

Tablo 2. pre MDS, MDS ve MDS/MPN hastalarının (N=96) klinik özellikleri

Değişken	ICUS	CCUS	CCMUS	MDS	MDS/MPN
N,%	37 (17.4)	9 (4.2)	9 (4.2)	34 (16)	7 (13.3)
Cinsiyet (n/%) Erkek Kadın	16 (43) 21 (57)	6 (66) 3 (34)	5 (55) 4 (45)	22 (68) 12 (32)	3 (43) 4 (57)
Yaş,ortanca(min-max),y	64.2 (28-93)	63.3 (27-85)	72.8 (56-86)	67.8 (34-87)	66.5 (61-83)
Lökosit ortanca(min-max),, x10³/L	5.7 (1.6-12.9)	4.7 (3.13-6.5)	6.54 (4.5-13.2)	7.3 (1.18-55.1)	17.8 (3.4-62.2)
Nötrofil,ortanca(min-max),x10³/L	3.19 (0.18-8.6)	3.04 (1.54-4.8)	3.57 (1.3-9.6)	4.52 (0.28-43.6)	13.2 (1.8-55.7)
Hemoglobin, ortanca(min-max),g/dL	10.9 (6.30-14.50)	9.58 (7.1-12.9)	11 (8.1-13.6)	9.1 (5.8-13.10)	11 (8.6-15.50)
Platelet , ortanca(min-max),x10³/L	239.5 (38-672)	220.3 (130-345)	305 (81-520)	154.7 (19-456)	107.1 (61-187)
Monosit ortanca(min-max),x10³/L	0.55(0.19-1.08)	0.37(0.24-0.47)	0.72 (0.50-1.10)	0.63 (0-3.2)	0.44 (0.12-4.9)
Lenfosit ortanca(min-max),x10³/L	1.74(0.58-3.74)	1.15 (0.84-1.55)	33.58 (1-286)	1.83(0.72-7.57)	2.22 (1.17-4.23)
Sitopeni sayısı 1 2 3	26 (70) 9 (24) 2 (6)	2 (22) 6 (67) 1 (11)	6 (67) 3 (33) 0	11 (32) 10 (30) 13 (38)	2 4 1
Mutasyon sayısı 0 1 2 ≥3	37 0 0 0	0 8 (88) 1 (12) 0	0 6 (67) 1 (11) 2 (22)	9 (26) 8 (24) 9 (26) 8 (24)	0 2 (29) 5 (71) 0
Displazi <%10 (Var/Yok) Erythroid Myeloid Megakaryocytic	15/22 13 /24 23 /14	1/8 2/6 5/4	4/5 2/7 3/6	10/24 6/28 10/24	3/4 2/5 2/5
Aşikar Displazi (Var/Yok) Erythroid Myeloid Megakaryocytic	- - -	- - -	- - -	7/27 13/21 18/16	1/6 2/5 2/5

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=213)

Değişkenler	N (%)
Hasta sayısı	213
Yaş (ortanca), yıl	62 (18-93)
Cinsiyet (K/E)	108 (51)/155 (49)
Hemoglobin, ortanca (min-maks.), g/dL	11.4 (5.6-15.2)
Lökosit sayısı, ortanca (min-maks.), x109/L	6.2 (0.09-132)
Mutlak nötrofil sayısı, ortanca (min-maks.), x109/L	3.1 (0.01-71.9)
Trombosit sayısı, ortanca (min-maks.), x109/L	149 (5-921)
Sitopeni etyolojisi	
ICUS (idiopathic cytopenia of unknown significance)	37 (17.3)
CCUS (Clonal cytopenia of undetermined significance)	9 (4.2)
CCMUS (clonal cytopenia and monocytosis of undetermined significance)	9 (4.2)
Miyelodisplastik sendrom (MDS)	34 (16)
MDS/MPN	7 (3,2)
Miyeloproliferatif neoplazi	25 (11)
Akut myeloid lösemi	30 (14)
Akut lenfoblastik lösemi	3 (1.4)
Lenfoma	13 (6.7)
Plazma hücre hastalıkları	11 (5.1)
Saçlı hücreli lösemi	2 (0.9)
Diğer (iyatrojenik, immun ve ikincil sitopeni)	33 (15.4)

Tablo 3. Miyelodisplastik sendromu olan hastalarda klinik ve mutasyonel özelliklerine göre hastalıksız sağ kalım

Değişkenler	*Tek Değişkenli Analiz-HR (CI95%)*	*P değeri*	*Çok değişkenli analiz HR (CI95%)*	*P değeri*
Yaş ≥60 (yıl)	9.2 (6.7-11.7)	0.56	2.9 (0.01-7796.2)	0.789
Platelet<100x109/L	7.44 (1.1-5.12)	0,005*	0 (0-7.282E+97)	0.817
miyeloid displazi var vs yok	10.4 (8.4-12.4)	0,47	1510 (0-1.259E+45)	0.882
Eritroid displazi var vs yok	8.9 (6.9-10.8)	0,97	0.34 (0-902.484)	0.789
Megakaryositer displazi var vs yok	10.0 (8.5-11.5)	0,54	6732 (0-5.770E+45)	0.858
ASXL1 mutated vs wt	9.56 (7.2-11.8)	0,68	0.89 (0.18-3.78)	0,820
TET2 mutated vs wt	9.5 (7.1-11.9)	0,98	0 (0-4.109E+97)	0.817
IDH2 mutated vs wt	9.9 (8.5-11.3)	0,68	0.001 (0-6.849E+38)	0,881
SF3B1 mutated vs wt	8.1 (5.2-10.9)	0,89	0 (0-4.421E+36)	0.799
RUNX1 mutated vs wt	9.8 (8.4-11.3)	0,62	0 (0-1.405E+38)	0,855

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-20 Referans Numarası: 132

MUKORMİKOZ ENFEKSİYONU VE YÖNETİMİ -TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nihal Karadas[1], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Deniz Ergül[1], Gözde Songut[1], Gülhadiye Avcu[2], Zümrüt Şahbudak Bal[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Hematoloji-onkoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları Bd

Giriş: Mukormikozis, immun yetmezliklerde en sık fulminan fungal sinüzit kliniği ile prezente olan ciddi bir mantar enfeksiyonudur. Ancak erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilir. Semptomlar enfeksiyonun vücutta nerede meydana geldiğine göre değişir ve ölüm oranı: %40 -80arasında değişmektedir.

Materyal-Metod: Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 2009-2025 tarihleri arasında takip edilen ve mukor enfeksiyonu geçiren 5 erkek, toplam 8 çocuğun 10 mukor epizotu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca yaşı 74 (18-186) ay olan, 5 erkek ve 3 kız hastada 10 mukor epizotu görüldü. ALtta yatan hastalık 5 hastada ALL iken 3 hastada aplastik anemi (1 FAA, 2 İAA) idi. 6 hastada bir kez mukor epizotu görülürken 2 hastada 2 kez mukor enfeksiyonu gelişti. Mukor enfeksiyonu gelişimi için ek risk faktörleri olarak 7 hastada steroid /İST kullanımı, 4 hastada diyabet ve 6 hastada vorikonazol kullanımı mevcuttu.On mukor epizotunun 7'sinde hastaların mutlak nötrofil sayısı 200/mm3'ün altında idi.

Mukor semptomları olarak 2 hastada ateş, 6 hastada halsizlik, 4 hastada lokal renk değişikliği, 3 hastada göz bölgesinde ödem, 2 hastada başağrısı ve ışığa hassasiyet, 1 hastadakanlı burun akıntısı ve 1 hastada işitme kaybı mevcuttu.

Mukor enfeksiyonu, 7 hastada maksillofasial bölgede iken, 2 hastada beyin tabanı ve beyin parankimi, 1 hastada göğüs yan duvarı ve 1 hastada tibiada idi.

ALL tanılı hastaların 5'i de orta risk grubunda ALLIC 2009 BFM protokolü ile tedavi edilmekte idi. Mukor enfeksiyonu 2 hasta Protokol 1A ve 3 hasta Protokol II tedavisinde gelişti. Bir ALL hastasında serebral tutulumlu mukor infeksiyonu tedavisi nedeniyle kemoterapiye 3 ay ara verilmesi sonrası relaps gelişti ve ikinci mukor epizodu relaps ALL tanısında konuldu.

Fanconi Aplastik anemili hastada ise tibial bölgede lokal travma sonrası gelişen mukor infeksiyonu başarıyla tedavi edildikten 5 ay sonra nazal kavitede mukor infeksiyonu izlendi. Akkiz aplastik anemi tanılı hastalar immun supresif tedavi altında iken mukor enfeksiyonuna yakalandılar.

Fanconi AA tanılı hasta hariç bütün hastalar son 3 ay içinde steroid tedavisi almıştı. ALL 'li hastaların 4'ünde diabet mevcuttu .Hatta 3 hasta insülin kullanmakta idi. Diğer hazırlayıcı faktörler arasında 1 hastada diken batması, 3 hastada burnun kurcalanması, 2 hastada bölgesel cerrahi girişim yapılması ve 1 hastada relaps ALL tanısıyla mecburen yoğun bir kemoterapinin başlanması vardı. Mukor tanısı sırasında 7/10 atakta agranülositoz mevcuttu ve MNS<200/mm3 saptanmasından tanı anına dek geçen süre 39 gün (10 gün -13 ay) idi. Protokol II sırasında mukor infeksiyonu geliştiren 3 adolesan hastadaki 3 atakta ANC normal sınırlarda olup, hastaların ikisinde diabet vardı.

Tanı sonrası tüm hastalarda cerrahi rezeksiyon yapıldı. Atakların 6'sında sorumlu etken mikolojik olarak üretilebildi (Rhizopus (n=5),Actinomucor elagans (n=1)). Atakların 4'ünde ise tanı klinik bulgular ve biyopsinin patolojik değerlendirmesinde mukora ait hiflerin görülmesi ile konuldu.

Tüm hastalara tanı aldıkları günden itibaren 10 mg/kg/gün dozunda iv LiAmBtedavisi başlandı.Sekiz mukor atağında iv LiAmB, po posakonazol ile kombinasyon tedavisiyle verildi. 3 atak sırasında posakonazol temin edilemediği için hasalar sadece ivLiAmB tedavisi aldı. Kombinasyon tedavisi ortanca 49 gün (dağılım: 21-125 gün) kullanıldı. Posakonazol tedavisi 8 atakta ortanca 270 gün (dağılım 21-700 gün) kullanıldı ve idame tedavi sonuna dek kesilmedi. •Son değerlendirmede hastaların 3ü sağdı, hastalıksız olarak izlemleri sürdürülmekteydi, sağ olan hastaların izlem süreleri 4ay, 23 ay ve 41 ay idi. Bu hastalar LiAMB tedavisini 120, 125 gün almışlardı ve şu an halen idame tedavisini almakta olan bir hasta tedavisinin 120. Gününde LiAMB almaya devam etmekte. Bu hastaların her üçü de ilk tanıdan itibaren LiAmB tedavisine ek olarak po posakonazol de aldılar. Hastalardan ikisi 13 ay ve 23 ay posakonazol aldı bir diğer hasta halen posakonazol almaya devam etmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisi 3 hastada tedaviye eklendi. 8 hastanın 5'i (%62,5) izlemde exitus oldu. Ancak edinsel AA tanılı bir olgu mukor tanısı alıp tedavisi tamamladıktan 16 ay sonra KİT ilişkili komplikasyonla exitus oldu.

Sonuç: Mukor enfeksiyonu mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Risk gruplarının gözetilerek erken tanı ve tedavisi hayat kurtarıcıdır.

Anahtar kelimeler: mukorikoz enfeksiyonu, akut lenfoblastik lösemi, aplastik anemi

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-21 **Referans Numarası: 134**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE DERİN MOLEKÜLER YANIT SONRASI TEDAVİSİZ İZLEM; TEK MERKEZE AİT KLİNİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Esra Hanedar[1], Güldane Cengiz Seval[1], Uğur Şahin[1], Mehmet Hakan Akbulut[2], Pervin Topçuoğlu[1], Meral Beksaç[1,3], Selami Koçak Toprak[1], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Sbü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[3]İstinye Üniversitesi Ankara Liv Hospital

Giriş: Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisine dahil edilmesiyle birlikte, hastalığın uzun dönemli kontrolü belirgin şekilde iyileşmiş; 10 yıllık sağkalım oranları %90'a yaklaşmıştır. Bununla birlikte, TKİ tedavisinin uzun süreli kullanımıyla ortaya çıkan yan etkiler, ekonomik yük, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkiler, hasta talepleri ve özellikle genç kadın hastalarda gebelik isteği gibi faktörler, tedavisiz remisyonu (TR) yeni bir tedavi hedefi haline getirmiştir. TR denemelerinin başarısı çok sayıda etkene bağlıdır. Bu çalışmada, merkezimizde remisyonda tedavisiz izlem denemesi yapılan hastalarda bu etkenleri retrospektif olarak değerlendirdik.

Yöntem: Merkezimizde takip edilen ve Ocak 2013-Ağustos 2025 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle TKİ tedavisi sonlandırılan ve derin moleküler yanıt (DMY; BCR-ABL ≤0.0032% IS) elde edilmiş kronik faz KML tanılı 32 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tedavi süreleri, tedavisiz izleme alınma nedenleri, izlem süresi ve tedavi sonrası yanıt durumları analiz edildi.

- **Bulgular:** Cinsiyet dağılımı: 16 kadın (%50), 16 erkek (%50)
- **Tanı anındaki ortanca yaş:** 47 (23-68)
- **Ortanca TKİ tedavi süresi:** 92,4 ay (20-196,7)
- **Ortanca DMY (4.5) süresi:** 42.5 ay (6.9-131.1 ay)
- **Yan etkiler nedeniyle TKİ kesilen hasta sayısı:** 12 hasta (%38.7)
- **TKİ kesilmesi sonrası ortanca izlem süresi:** 43.5 ay (1.2-111.8)
- **Tedavisiz izlem sırasında DMY kaybı yaşayan hasta sayısı:** 12 hasta (37.5%)
- **Yeniden tedavi başlandıktan sonra DMY'ye ulaşan hasta sayısı:** 11 (%91.6; 1 hastada henüz kontrol değerlendirmesi yapılmadı)
- **Yeniden DMY'ye ulaşmada ortanca süre:** 3.9 ay (1.2-48.6)
- **DMY süresi 4 yıldan kısa olan hastalar ile 4 yıl ve üzeri olanlar karşılaştırıldığında, DMY süresi ≥4 yıl olan grupta (n= 13 %41.9) TR başarısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. (p=0.04) bkz. Şekil 1.**

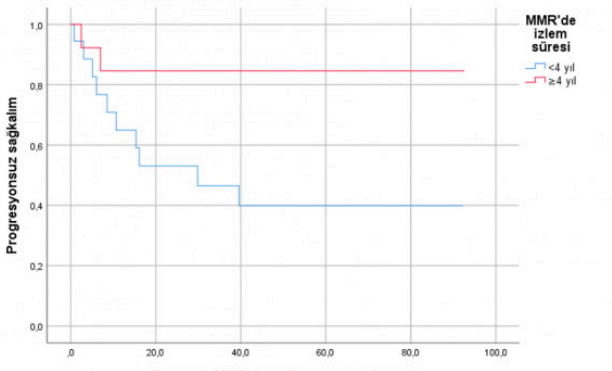
Tartışma: Bu çalışma, KML'de remisyonda tedavisiz izlem alanında ülkemizdeki en geniş hasta serisine sahip tek merkezli çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bulgularımıza göre, DMY süresinin 4 yıl ve üzeri olması, TR başarısını öngörmede en belirleyici faktördür. Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi süresi TR başarısı üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Hastalığı nüks eden 12 hastadan 11inde tekrar derin moleküler yanıt alınmış olup, diğer 1 hastanın yanıt değerlendirmesi henüz yapılmamıştır. TKİ tedavisi kesildikten 51 ay sonra nüks oranları belirgin düşmektedir.

Anahtar kelimeler: KML, TFR, Tedavisiz Remisyon, Tedavisiz İyilik Durumu, KML'de Tedavisiz İzlem

Kaynaklar

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024; 99(11): 2191-2212. doi:10.1002/ajh.27443
2. Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Garcia-Manero G, Ravandi F, Kadia T, Cortes J, Konopleva M, Pemmaraju N, Alvarado Y, Yilmaz M, Borthakur G, DiNardo C, Jain N, Daver N, Short NJ, Jabbour E, Kantarjian H. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2022 Jul;97(7):856-864. doi: 10.1002/ajh.26550. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35357036; PMCID: PMC11894569.
3. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JJWM, Mayer J, Koskenvesa P, Panayiotidis P, Olsson-Strömberg U, Martinez-Lopez J, Rousselot P, Vestergaard H, Ehrencrona H, Kairisto V, Machová Poláková K, Müller MC, Mustjoki S, Berger MG, Fabarius A, Hofmann WK, Hochhaus A, Pfirrmann M, Mahon FX; EURO-SKI investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018 Jun;19(6):747-757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X. Epub 2018 May 4. PMID: 29735299.

Şekil 1.



■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-22 **Referans Numarası: 135**

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA FLT3 MUTASYON DURUMUNUN KLİNİK ÖNEMİ : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Yazgülü Cansu Özkan[1], Derya Üstün Eroğlu[1], Mustafa Kemal Yeniay[1], Bahriye Çelik[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Hale Bülbül Dilmen[1], Özge Özer Kaya[2], Cengiz Ceylan[1], Oktay Bilgir[1], Zehra Narlı Özdemir[1]

[1]İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Akut promyelositik lösemi (APL), 17q21 lokasyonunda bulunan retinoik asit reseptör alfa (RARα) genini içeren genetik yeniden düzenlemeler sonucu ortaya çıkan anormal promyelositik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize, kendine özgü klinik belirtileri olan akut myeloid lösemi alt tipidir. FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) mutasyonları gibi ek genetik anormallikler sıklıkla akut promyelositik lösemiye eşlik eder ve hastalığın patogenezine ve sonuçlarına katkıda bulunabilir [1-10]. Çalışmamızda APL tanısı ile takipli olan hastaların tanı anındaki FLT3 mutasyon durumunun hastaların klinik özellikleri ve hastalık sonuçlarına etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ekim 2023- Ağustos 2025 yılları arasında takip edilen 39 akut promyelositik lösemi hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, tanı anındaki hemogram değerleri, tanı anı risk durumu, FLT3 mutasyon durumu, tanı tarihi, BCR (break point cluster region) translokasyon alt tipleri, remisyon ve nüks durumları, son kontrol tarihleri incelenmiştir. FLT3 mutasyonu pozitif ve negatif olan hastaların klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz, SPSS 22 (Statistical Package Social Science) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatik ile tüm veriler ortalama +/- standart sapma veya median olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farkın ortaya konması için Ki-kare testi, bağımsız sayısal değişkenler arası farkların incelenmesi için Mann- Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 27 (%67,5) kadın, 13 (%32,5) erkek toplam 39 hasta dahil edildi. Ortanca tanı yaşı 47,5 (23-75) yıl ve ortanca takip süresi 32, 9 (0,13-311,23) aydı. Tanı anındaki ortanca lökosit sayısı 2,8x10^9/L (0,35-175), hemoglobin düzeyi 8,5 gr/dl (6-12), trombosit sayısı 40x10^9/L (5-103) 'di. Lökosit sayısına göre yapılan risk sınıflamasına göre 29 hasta (%72,5) düşük riskli, 8 hasta (%20) yüksek riskliydi. Sekiz (%20) hastada BCR 1-2, 3(%7,5) hastada BCR 3, 6 (%15) hastada hem BCR 1-2, hem de BCR 3 translokasyon tipinin eşlik ettiği görüldü **(Tablo 1).**

FLT3 mutasyon durumu verilerine ulaşılabilen 21 hastadan 11 hasta (%52,5) FLT3 mutasyonu negatif, 10 hasta (%47,6) pozitifti. Hastalar FLT3 mutasyon durumuna göre 2 gruba ayrıldı.

FLT3 negatif hastaların ortanca yaşı 47 (23-75), FLT3 pozitif hastaların 54 (28-67)' dü. FLT3 mutasyonu negatif hastaların ortanca takip süresi 34,1 (0,43-107) ay, pozitif hastaların 14,3 (1,1-44,4) aydı. FLT3 negatif hastalardan 8 hasta (% 72,7) erkek, 3 hasta (%27,3) kadındı. FLT3 pozitif hastalardan 8 hasta (%80) erkek, 2 hasta (%20) kadındı. FLT3 mutasyonu negatif hastaların tanı anında ortanca beyaz küresi 1,5 x10^9/L (0,76-61 x10^9/L), pozitif hastaların 3,5 x10^9/L (0,8-33,3) olarak bulundu. Ortanca hemoglobin düzeyi FLT 3 negatif hastalarda 7,6 gr/dl (6,4-9,8 gr/dl), pozitif hastalarda 8,5 gr/dl (6-10,2 gr/dl) saptandı . Tanı anı ortanca trombosit sayılarının FLT3 negatif hastalarda 34 x10^9/L (5-71 x10^9/L), pozitif hastalarda 28 x10^9/L (9-82 x10^9/L) olduğu görüldü. FLT3 mutasyonu negatif hastalarda 4 hasta (%7,5) düşük riskli, 7 hasta (%92, 5) yüksek riskliydi. FLT3 mutasyonu pozitif 8 hasta (%80) düşük riskli, 2 hasta (%20) yüksek riskliydi. FLT3 mutasyonu negatif 1 hastada (% 9), pozitif hastalarda 1 hastada (% 10) BCR 1-2 translokasyonu görüldü. FLT3 mutasyonu pozitif olan 2 hastada (%20) BCR3 translokasyonu görüldü. FLT3 mutasyonu negatif olan 5 hastada (%35), pozitif olan 5 hastada (%50) BCR 1,2,3 translokasyonlarının saptandığı görüldü. FLT3 mutasyonu negatif ve pozitif hastalar arasında nüks olan hasta yoktu.

FLT3 mutasyonu pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, median takip süreleri, tanı anı beyaz küre sayısı, hemoglobin ve trombosit sayısı, risk sınıflaması, BCR translokasyon tipleri ve nüks durumları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo2).

Sonuç: Çalışmamızda FLT3 mutasyon durumu pozitif ve negatif olan APL olguları arasında tanı anındaki hemogram parametreleri, ortalama yaş, BCR translokasyon tipleri, risk sınıflamaları, cinsiyet dağılımı ve nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, klasik risk sınıflandırmasının günümüzde de prognostik değerini koruduğunu ve klinik uygulamalarda geçerliliğini sürdürdüğünü ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut promyelositik lösemi, FLT3, BCR

Kaynaklar

[1] Liquori A, Ibañez M, Sargas C, Sanz MÁ, Barragán E, Cervera J. Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single PML-RARA Fusion Gene. Cancers (Basel). 2020 Mar 8;12(3):624. doi: 10.3390/cancers12030624. Erratum in: Cancers (Basel). 2021 Jul 09;13(14):3440. doi: 10.3390/cancers13143440. PMID: 32182684; PMCID: PMC7139833.

[2] Sobas M, Talarn-Forcadell MC, Martínez-Cuadrón D, Escoda L, García-Pérez MJ, Mariz J, Mela-Osorio MJ, Fernández I, Alonso-Domínguez JM, Cornago-Navascués J, Rodríguez-Macias G, Amutio ME, Rodríguez-Medina C, Esteve J, Sokół A, Murciano-Carrillo T, Calasanz MJ, Barrios M, Barragán E, Sanz MA, Montesinos P. PLZF-RARα, NPM1-RARα, and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. Cancers (Basel). 2020 May 21;12(5):1313. doi: 10.3390/cancers12051313. PMID: 32455804; PMCID: PMC7281281.

[3] Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, Figueiredo BC. The Impact of Flt3 Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2019 Sep 5;11(9):1311. doi: 10.3390/cancers11091311. PMID: 31492033; PMCID: PMC6770268.

[4] Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1999 May 15;93(10):3167-215. PMID: 10233871.

[5] Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control. 2008 May;19(4):379-90. doi: 10.1007/s10552-007-9097-2. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18064533.

[6] Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol. 2012 Jan;156(1):24-36. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08922.x. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22050876.

[7] Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1474-81. doi: 10.1093/annonc/mdw171. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084953.

[8] Salman MY, Ofran Y. Early death in acute promyelocytic leukemia: time to redefine risk groups. Haematologica. 2022 Jul 1;107(7):1498-1499. doi: 10.3324/haematol.2021.280446. PMID: 35081691; PMCID: PMC9244806.

[9] Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, Figueiredo BC. The Impact of Flt3 Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2019 Sep 5;11(9):1311. doi: 10.3390/cancers11091311. PMID: 31492033; PMCID: PMC6770268.

[10] Li AY, Kashanian SM, Hambley BC, Zacholski K, Duong VH, El Chaer F, Holtzman NG, Gojo I, Webster JA, Norsworthy KJ, Smith BD, DeZern AE, Levis MJ, Baer MR, Kamangar F, Ghiaur G, Emadi A. FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. Biology (Basel). 2021 Mar 21;10(3):243. doi: 10.3390/biology10030243. PMID: 33800974; PMCID: PMC8003857.

Tablo 1.

	N=39 (100%)
Yaş (yıl)	47,5 (23-75)
Ortanca takip süresi (ay)	32,9 (0,13-311,23)
Cinsiyet	
Kadın	27 (67,5)
Erkek	13 (32,5)
Tanı anındaki	
PLT (x10^9/L)	40 (5-103)
Hb (g/dl)	8,5 (6-12)
WBC (10^9/L)	2,8 (0,35-175)
Risk durumu	
Düşük	29 (72,5)
Yüksek	8 (20,0)
BCR mutasyon tipi	
BCR 1-2	8 (20,0)
BCR 3	3 (7,5)
İkisi birlikte	6 (15,0)
FLT3 mutasyonu	
Var	10 (25,0)
Yok	11 (27,5)

BCR: Breakpoint Cluster Region , FLT3: FMS benzeri tirozin kinaz 3, WBC: White Blood Cell, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet

Tablo 2.

	FLT3 negatif N=11 (%52,3)	FLT3 pozitif N=10 (%47,6)	p değeri
Yaş (yıl)	47 (23-75)	54 (28-67)	0.3
Ortanca takip süresi (ay)	34,1 (0,43-107)	14,3 (1,1-4,4)	0.06
Cinsiyet			
Kadın	8 (72,7)	8 (80)	0.5
Erkek	3 (27,3)	2 (20)	
Tanı anındaki			
PLT (x10^9/L)	34 (5-71)	28 (9-82)	0.8
Hb (g/dl)	7,6 (6,4-9,8)	8,5 (6-10,2)	0.4
WBC (10^9/L)	1,5 (0,76-61)	3,5 (0,8-33,3)	0.6
Risk durumu			
Düşük	7 (92.5)	8 (80)	0.6
Yüksek	4 (7.5)	2 (20)	
BCR mutasyon tipi			
BCR 1-2	1 (9)	1(10)	0.7
BCR 3	0 (0)	2 (20)	0.3
İkisi birlikte	5 (35)	5 (50)	0.9
Nüks durumu			
Var	0 (0)	0 (0)	.1
Yok	11 (100)	10 (100	

BCR: Breakpoint Cluster Region , FLT3: FMS benzeri tirozin kinaz 3, WBC: White Blood Cell, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet

Erişkin Akut Lösemiler

SS-23 Referans Numarası: 141

ALL'NİN ALT TİPLERİNİN AYIRT EDİCİ TANISINDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR: RNA DİZİLEME İLE DE NOVO VARYANTLARIN ARAŞTIRILMASI

Nuseybe Huriyet[1], Gülşah Çeçener[1], Tuba Ersal[3], Fazıl Çağrı Hunutlu[3], Vildan Özkocaman[3], Güven Özkaya[2], Fahir Özkalemkaş[3]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Biyoloji A.b.d.
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik A.b.d
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları A.b.d. Hematoloji B.d

Giriş ve Amaç: Philadelphia benzeri akut lenfoblastik lösemi, B-ALL'nin alt tipi olup, gen ekspresyon profili açısından Ph pozitif ALL'ye benzerlik gösterir ancak *BCR/ABL1* füzyonuna sahip değildir. Bu alt tip kötü prognoz ve erken nüks ile karakterizedir ve şimdiye kadar 70'in üzerinde farklı genetik değişiklikle tanımlanan genetik heterojeniteye sahiptir. B ALL vakalarında genç yetişkinlerin %30'u yetişkinlerin %20'sinde görülmektedir. Çalışmada 18 yaş ve üzeri Ph negatif ve Ph+ B ALL vakalarında RNA dizileme yöntemi ile transkriptomik analizler yapılarak, Ph+ hasta grubuna yakın gen ekspresyon profili gösteren hastaları belirlemek, bu hastaların Ph+ grup ile benzer ve farklı gen ifade seviyelerinin belirlenmesi ve *de novo* varyantların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç yöntem: Çalışmaya, 2022-2024 yılları arasında BUÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD/Hematoloji Bilim Dalı'nda 18 yaş üzeri B ALL Ph- tanısı alan 12 hasta ve Ph + tanısı alan 3 hasta dahil edildi (13 Nisan 2022 tarih ve 2022-8/19 no'lu etik kurul kararı). Kemik iliği materyallerinden total RNA izolasyonları yapıldı ve Illumina Nova Seq 6000 cihazında dizileme işlemi gerçekleştirildi. Ham.fastq verilerinin kalite kontrolü, FastQC aracı kullanılarak gerçekleştirildi. Gen ifade düzeyi değerleri, Kallisto aracı ve tximport R paketi kullanılarak elde edildi. Diferansiyel eksprese edilen genlerin tespiti, DESeq2 R paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Füzyon genlerin tespiti için temizlenmiş okumalar, referans genomu (hg38) üzerine GENCODE v38 anotasyonları kullanılarak STAR hizalama aracı ile hizalandı. Arriba tarafından tahmin edilen füzyonların anotasyonu, FusionAnnotator aracı ve CTAT Human Fusion Lib veritabanı kullanılarak gerçekleştirildi. Tahmin edilen füzyonlar, Arriba paketindeki draw_fusions. R paketi kullanılarak görselleştirildi. PCA analizi kullanılarak aykırı (outlier) değerler tespit edildi. RNA dizilime analizinde belirlenen gen ekspresyon verileri RT-qPCR ile valide edildi.

Sonuçlar: 12 Ph – ve 3 Ph + B ALL hastasının RNA dizileme analizi sonrasında bir Ph- hasta outlier örnek olarak diğer tüm hastalardan farklı bir profil sergilemesi nedeniyle ileri analizlerden çıkarıldı. Ph+ hasta grubuna en yakın gen ekspresyon profiline sahip 2 Ph- hasta tespit edildi. Çalışma kapsamında yapmış olduğumuz RNA dizileme analizinde, Ph+'e yakın özellik gösteren 2 hasta ile Ph+ hastalar arasında tutarlı ve ortak olarak yüksek veya düşük ekspresyon gösteren 2.205 gen belirlendi. Ph +'e yakın özellik gösteren 2 hasta ile yapılan DEG analizinde Adjusted p value 0.05 cut off değerine göre upregüle olan 28, down regüle olan 128 gen belirlendi. Yapılan füzyon analizlerinde Ph+ gruba yakın özellik gösteren 2 no'lu hastada *CREBB* (breakpoint1: chr16:3782684) ve *ZNF384* (breakpoint2: chr12:6679525) genleri arasında translokasyon olduğu tespit edildi. Füzyon analizleri sonucunda elde edilen veriler "high confidence" olarak filtrelendiğinde 15 hastada toplam 74 değişim olduğu belirlendi. Bu değişimlerden Ph+ olan hastaların BCR-ABL füzyonu ve Ph- olup Ph+ gruba yakın özellik gösteren hastalardan olan hasta 2'nin sahip olduğu *CREBB/ZNF384* translokasyonu lösemi ile ilişkili literatürde daha önceden bildirilmiş olan değişimlerdir. Belirlenen değişimlerden *RP13-297E16.5(442713)/DHRSX* translokasyonu 7 hastada da ortak görülen değişim olarak belirlendi. Çalışmada tespit edilen *GPXD/FAM117B; PTPN6/UBA1; MECP2/RP11-463O9.2 (3960); NUP133/CCDC38; AHCY-TBC1D15; PVT1-AF130248.1 (59607); H3C13-ZC3H7B; IGHJ6-CASC11; DIDO1/GSAP; KAT2B/LDLRAD4; GNAI2/RP11-571M6.19; LATS2 (16473) /RPS12P23 (16256); BAZ1B/BAZ1B*; değişimleri B ALL ile ilişkili de novo varyantlar olabileceği düşünülmektedir. Çalışma grubumuzda Ph+ gruba benzer özellik gösteren hastalardan biri yüksek riskli olarak değerlendirildi. Diğer en yakın özellik gösteren hasta ise standart riskli olarak değerlendirildi.

Tartışma: Çalışmada Ph- hastalar arasında hangilerinin Ph + gruba daha yakın bir transkriptoma sahip olduğu belirlenerek, araştırmanın sonraki basamaklarında Ph+'e yakın profile sahip hastalar ile ileri analizlere devam edildi. Ph+ hastalarla yakın ekspresyon profiline sahip olan bu hastaların Ph+ grup ile artan ve azalan ortak gen ekspresyonlarına sahip olduğunun yanı sıra hangi genler bakımından farklı eksprese oldukları ve bu ortak ve farklı ifade edilen genlerin hangi yolaklarda yer aldığı araştırıldı. RNA-seq temelli transkriptom analizinin, B-ALL alt tiplerinde mevcut tanı yöntemleriyle saptanamayan patojenik mutasyonlar ile gen füzyonlarını tespit etmede etkili olduğu görülmüştür. Bu kapsamda elde edilen veriler Ph benzeri ALL hastalarının ayırt edici tanısında kullanılacak gen panelinin geliştirilmesine böylelikle bu hastaların yüksek riskli olarak değerlendirilip hastaya en uygun tedavi protokollerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, RNA dizileme, Transkriptomik Analiz, Philadelphia benzeri ALL

Kaynaklar

1- Aldoss, I., Gu, Z., Afkhami, M., et al. (2023). Ph-like acute lymphoblastic leukemia in adults: understanding pathogenesis, improving outcomes, and future directions for therapy. Leukemia & Lymphoma, 64(6), 1092–1101. https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2197538

2- Severson, E. A., Vergilio, J. A., Gay, L. M., Daniel, S., Hemmerich, A. C., Elvin, J. A., Britt, N., Nahas, M., Cohen, M. B., Brown, C., Sathyan, P., Rankin, A., Miller, V., Ross, J. S., & Ramkissoon, S. H. (2019). Genomic Landscape of Adult and Pediatric BCR-ABL1-Like B-Lymphoblastic Leukemia Using Parallel DNA and RNA Sequencing. The oncologist, 24(3), 372–374. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0272

3- Faderl, S., O'Brien, S., Pui, C. H., et al. (2010). Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. Cancer, 116(5), 1165–1176. https://doi.org/10.1002/cncr.24862

4- Jain, N., Roberts, K. G., Jabbour, E., et al. (2017). Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood, 129(5), 572–581. https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726588

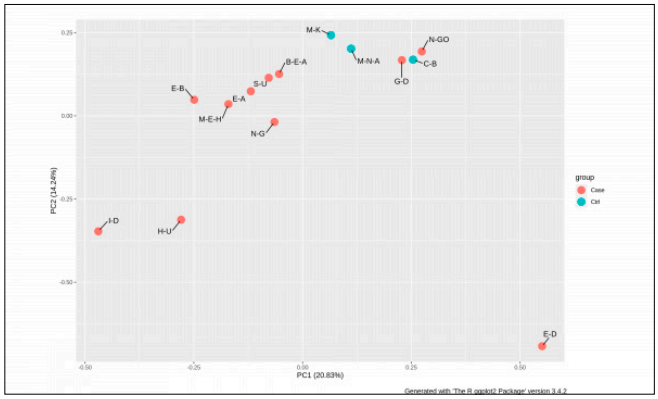
5- Faderl, S., Jeha, S., & Kantarjian, H. M. (2003). The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer, 98(7), 1337–1354. https://doi.org/10.1002/cncr.11664

6- Paul, S., Kantarjian, H., & Jabbour, E. J. (2016). Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clinic Proceedings, 91(11), 1645–1666. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010

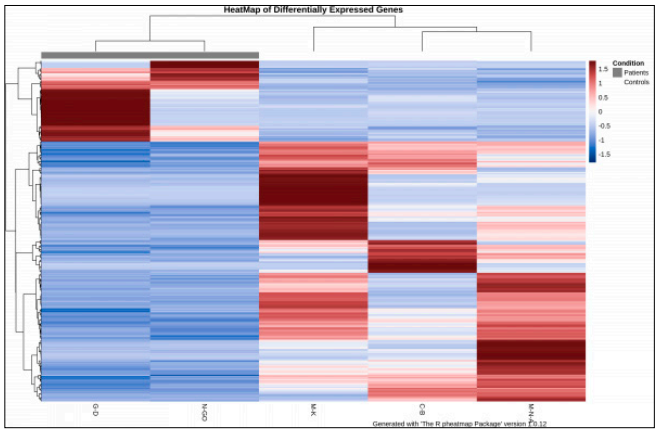
7- Roberts, K. G., Gu, Z., Payne-Turner, D., et al. (2017). High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Journal of Clinical Oncology, 35(4), 394–401. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0073

8- Stelljes, M., & Marks, D. I. (2019). Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In E. Carreras et al. (Eds.), The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (7th ed., pp. 531–538). Springer.

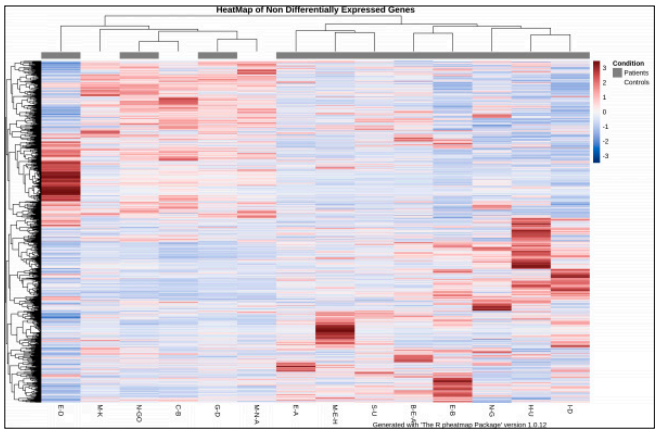
9- Harvey, R. C., & Tasian, S. K. (2020). Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Blood advances, 4(1), 218–228. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000163



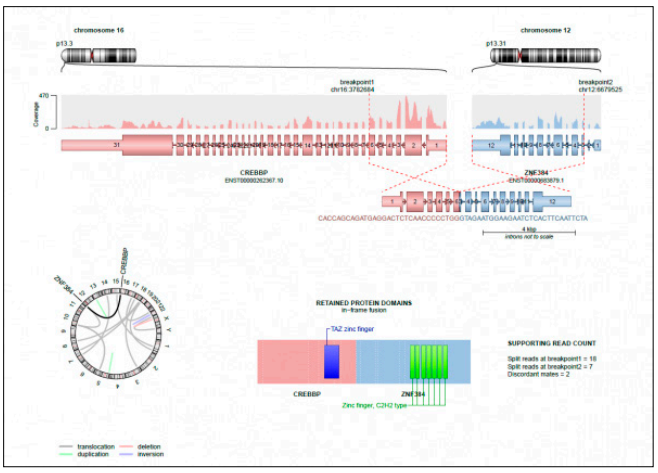
Şekil 1. PCA grafiği



Şekil 3. DEG ANALİZİ ISI HARİTASI



Şekil 2. Tüm hastaların ısı haritası



Şekil 4. Füzyon grafiği

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-24 **Referans Numarası: 145**

TALASEMİ MAJÖR HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK DEĞERLENDİRMESİNDE ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜNÜN YERİ

Nihal Karadas[1], Seçil Conkar[2], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Yiğit Özel[1], Selen Bayraktaroğlu[3], Gülden Hakverdi[4], Yeşim Aydınok[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Hematoloji-onkoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Nefroloji Bd
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bd
[4]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Giriş: Talasemi majörde (TM) düzenli eritrosit süspansiyon (ERT) transfüzyonları ilişkili demir birikimi ve demirin katalize ettiği serbest radikal oluşumu ile kalp, karaciğer ve endokrin organlarda hücresel fonksiyon ve bütünlüğün bozulması başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. Etkin ve güvenilir şelasyon tedavileri, erken kardiyak ölüm riskini azaltarak yaşam şansını arttırmıştır(1,2).Bu gelişmelere rağmenTM hastalarında demir birikimine bağlı kardiyomiyopati insidansı %11,4 ile %15,1 arasında değişmekte iken kardiyak komplikasyona sekonder ölümler halen %71 dolayındadır (3).Hastaların yaşam süresinin uzaması, kümülatif demir birikimi ilişkili toksiste, komorbid hastalıklar ve ilerleyen yaşın doğal sonucu olarak arteriyel sertlik, koroner arter hastalığı gibi kardiyak hastalıklar da görülebilmektedir.

Biz bu çalışmada hastanemizde takipli olanTM tanısı ile takipli olguların demir yükleri, kronik demir radikal maruziyeti ile arteriel sertlik dereceleri arasında bir ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Bu kesitsel kohort çalışma, 1 Ocak 2025- 5 Temmuz 2025 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Talasemi Merkezinde 5 yaş ve üzeri 125 TM ve benzer yaş aralığında 22 kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Olguların dosyaları retrospektif olarak demir yükü ve sekonder hemosideroz için yapılan tetkikleri kayıt edildi, geldiklerinde fizik muayene yapıldı ve Mobil-O graph cihazı ile arteriyel sertlik değerlendirmesi (augmentasyon indeksi (Alx) ve periferik nabız dalgası(PWV) ölçümü) hasta en az 30 dk dinlendikten sonra 5 dk ara ile 3 kez ölçüldü (4).Alx ve PWV değerlerinin daha önce yapılan çalışmalarla elde edilen persentil değerlerinden yüksek olması arteriel sertlik olarak değerlendirildi(4).

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı ve T.C. Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi.

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya median yaş 30 olan 72'si kadın 125 TM, ve 13'ü kadın 22 kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aile öyküsü açısından istatiksel bir fark saptanmazken, Talasemi majör hastalarının prokalsitonin, sistatin C değerleri ve Alx daha yüksek ve PWV daha düşük bulundu

(p<0.05). Kontrol grubunda ise daha obezite yüksek saptandı (<0.05). Talasemi hastaları Alx yüksek olanlar ve normal olanlar karşılaştırıldığında, Alx yüksek olan hastalarda median ferritin değeri ve insülin direnci-bozulmuş glukoz toleransı yüksekti(p>0.05). Splenektomili hastalarda Alx daha düşük saptandı(p<0.05). Karaciğer LIC (mg/g ka) ve kalp T2* (msn) ölçümleri, OGTT yanıtları, hiperlipidemi varlığı, CRP ve prokalsitonin yüksekliği, hipotiroidi ve hipoparatiroidi varlığı, D vitamini eksikliği varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

PWV düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılarak karşılaştırıldığında periferik nabız dalgası düşüklüğü grubunda median yaş anlamlı yüksek bulundu. PWV yüksek olan grupta BMI daha yüksekti ve 8 hastanın hepsi erkekti (p<0.05).

Tartışma: TM hastaları daha uzun yaşadıkça, demir maruziyeti ve oksidatif stresin vasküler sistem üzerindeki kronik etkileri daha belirgin hale gelmektedir. Hasta grubumuzda kontrol grubuna göre artmış arteriyel direnç tespit edilmesiTM'de damar yaşlanmasını arttıran ek faktörler olduğunu göstermektedir. TM hastalarında, arteriyel sertlik ile erkek cinsiyet, BMI serum ferritin değeri arasında korelasyon vardır.

Anahtar kelimeler: Talasemi majör, kalp, arteriyel sertlik,demir yükü

Kaynaklar

1. Modell B,Khan M,Darlison M. (2000). Survival in beta-thalassaemia major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 355: 2051–2052.
2.Chouliaras G,Berdoukas V,Ladis V, et al.(2011). Impact of magnetic resonance imaging on cardiac mortality in thalassemia major. J Magn Reson Imaging ; 34: 56–59.
3. Ali, S.; Mümtaz, S.; Şakir, HA; Han, M.; Tahir, HM; Mümtaz, S.; Babür, TA; Hasan, A.; Kazmi, SAR; Sadia; ve ark. Beta talaseminin güncel durumu ve tedavi stratejileri. Mol. Genet. Genom. Med. 2021 , 9 , e1788.
4. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, et al.ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. Artery Research. 2010;4(2):34-40.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-25 Referans Numarası: 147

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARDA PET-BT TOPLAM METABOLİK TÜMÖR VOLÜMÜ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİ ÖLÇÜMLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ:TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Esra Özdemir[1], Ömer Şeker[2], Nazlı Ünsal[3], Hülya Ellidokuz[4], Gamze Çapa Kaya[3], Güner Hayri Özsan[2], Mehmet Ali Özcan[2], İnci Alacacıoğlu[2]

[1]Bahçelievler Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Prevantif Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), erişkin non-Hodgkin lenfomalarının en sık görülen alt tipidir ve olguların yaklaşık %30–40'ını oluşturur. Klinik, morfolojik, immünofenotipik ve genetik açıdan heterojen bir yapıya sahip olan bu hastalık, immünokemoterapiye duyarlı olması nedeniyle potansiyel olarak kür sağlanabilen lenfomalar arasında yer almaktadır. Ancak standart tedaviye rağmen olguların önemli bir kısmında nüks veya refrakter hastalık gelişmekte, bu da prognozun önceden belirlenmesini ve risk sınıflamasını klinik açıdan önemli kılmaktadır.Hastalığın prognozunu öngörmede en yaygın kullanılan sistem, 1993 yılında geliştirilen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) ve sonraki yıllarda önerilen revize edilmiş formlarıdır. Ancak yalnızca klinik özelliklere dayalı bu indekslerin, hastalığın biyolojik çeşitliliğini ve tümör yükünü tam olarak yansıtmakta yetersiz kaldığı gösterilmiştir.Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinden elde edilen metabolik parametreler üzerinde yoğunlaşılmıştır.18F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET-BT), DBBHL'de evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognoz tayininde standart hale gelmiştir. Standartlaştırılmış uptake değeri (SUV), FDG PET/BT'de en sık kullanılan yarı nicel parametredir.Lezyonda belirli bir cut off SUV değeri kullanılarak tümörde üç boyutlu metabolik aktif volüm ölçen bir metabolik parametre olan metabolik tümör volümü (MTV) ve total tümör glikolizi (TLG) ölçülebilmektedir. TMTV ilk olarak solid tümörlerde kullanılmıştır,başarılı sonuçların ardından, lenfoma gibi daha yaygın malignitelerde de prognostik önemi üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir;Difüz büyük B hücreli lenfoma (10,121,122), Foliküler lenfoma,Periferik T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma.Ancak net ve tartışmasız bir sonuç elde edilememiştir. Bu biyobelirteçlerin klasik prognostik indekslerle birlikte değerlendirilmesi ve klinik pratiğe entegrasyonu halen araştırılmaktadır.Bu çalışmada, DBBHL tanılı hastalarda başlangıç PET-BT'den elde edilen TMTV ve TLG parametrelerinin prognoz üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 01.01.2015–31.12.2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde DBBHL tanısı alan ve tedavi öncesi evreleme amacıyla F-18 FDG PET-BT yapılan 92 erişkin hasta retrospektif olarak incelendi.PET/BT görüntüleri Siemens Biograph mCT'de MM-Onkoloji yazılım programı kullanılarak değerlendirildi. MTV değerlerini ölçmek için %40 SUVmax cut off eşiği belirlendi ve tüm lezyonların cm^3cinsinden tek tek MTV değerleri hesaplandı.Metabolik aktif tümör dokusu, izocontouring ile FDG tutulumu izlenen lezyonlara 3D çizilen ilgi alanı hacmi (volume-of-interest/VOI) içinde hesaplandı. Tüm lezyonların TLG değeri, lezyonların MTV ve SUVmean değerleri çarpılarak yazılımda otomatik olarak hesaplandı.MTV ve TLG değerleri toplanarak Toplam Metabolik Tümör Volümü ve Toplam Lezyon Glikolizi değerleri elde edildi. Ölçümler yapılırken alınan görüntülerden bazıları eklenmiştir. (Şekil 1).ROC analizi ile en uygun eşik değerler belirlendi. (Şekil 2,3).

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın %57,6'sı erkek (n=53), %42,4'ü kadındı (n=39) ve E/K oranı 1,35 idi. Ortanca yaş 60 (21–91), ortalama yaş ise 58,6±17,2 yıl olarak saptandı. Histolojik alt tip dağılımında %62,8 non-germinal merkez, %37,2 germinal merkez görüldü. Hastaların %76,1'inde B semptomları, %69,6'sında ekstranodal tutulum vardı. Tanı anında %68,5 ileri evre (III–IV), %31,5 erken evre (I–II) idi. Ayrıntılı evre dağılımı; %50 evre IV, %18,5 evre III, %23,9 evre II ve %7,6 evre I şeklindeydi. MSS tutulumu %5,4 (n=5), kemik iliği tutulumu %8,7 (n=8), dalak tutulumu %18,5 (n=17) oranında saptandı. ECOG performans skoru ≥2 olanların oranı %21,7 idi.

Laboratuvar verilerinde ortalama hemoglobin 12,4 g/dl, albümin 3,9 g/dl, LDH 302 U/L olarak bulundu. Hastaların %59,8'inde LDH yüksek, %22,8'inde albümin düşük idi. IPI skoru açısından olguların %27,2'si düşük risk, %21,7'si düşük-orta risk, %32,6'sı yüksek-orta risk ve %18,5'i yüksek risk grubundaydı.

Tedavide en sık uygulanan rejim R-CHOP idi (%89,1). İlk basamak tedavi yanıtında %43,5 tam remisyon, %51,1 parsiyel remisyon, %5,4 refrakter yanıt elde edildi. İkinci basamak tedavi alanların oranı %38 olup, en sık R-BENDA ve R-DHAP protokolleri tercih edildi. Takip süresince %38 hastada nüks izlendi; medyan nüks zamanı 9,5 ay idi. Nüks edenlerin yaklaşık üçte ikisi kaybedildi. Otolog kök hücre nakli yapılan 15 hastanın 12'si takipte yaşamaktaydı.

Klinik ve laboratuvar parametreler incelendiğinde; ECOG ≥2 olanlarda OS 32 ay iken <2 olanlarda 103,6 ay idi (p<0,001). Albümin düşük olanlarda OS 57,8 ay, normal albümin düzeyinde 91,8 ay idi (p=0,001). Yüksek LDH düzeyine sahip hastalarda OS 70,5 ay, normal LDH düzeyinde 102,7 ay olarak bulundu (p=0,002). Benzer şekilde düşük hemoglobin düzeyi de hem OS hem PFS üzerinde olumsuz etki gösterdi (p<0,05). IPI skoruna göre düşük risk grubunda ortalama yaşam süresi 93,46±10,17 ay iken, düşük-orta risk grubunda 104,65±8,56 ay, yüksek-orta risk grubunda 82,53±9,20 ay ve yüksek risk grubunda 37,04±9,53 ay olarak saptandı (p=0,000). IPI skoruna göre düşük risk grubunda ortalama PFS 92,96±8,42 ay, düşük-orta risk grubunda 79,10±12,07 ay, yüksek-orta risk grubunda 71,82±10,20 ay ve yüksek risk grubunda 31,31±8,69 ay idi (p=0,035).Farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tanı anındaki PET-BT verilerinde ortalama SUVmax 18,8 (1,95–42,47), MTV 353,7 cm^3 (7,49–2404,7) ve TLG 3399,6 (22,3–20639,2) bulundu. ROC analizinde PFS için MTV=120,9 cm^3 (AUC=0,704; p=0,001) ve TLG=1184,5 (AUC=0,674; p=0,005) eşik değerleri anlamlı bulundu. Bu değerlerin üzerindeki hastalarda PFS anlamlı olarak daha kısa idi (MTV yüksek: 66,2 ay vs düşük: 93,4 ay; p=0,011. TLG yüksek: 66,2 ay vs düşük: 95,6 ay; p=0,005). OS için MTV=110 cm^3 eşik değeri anlamlı bulundu; yüksek MTV OS'nin kısalmasıyla ilişkiliydi (yüksek MTV: 74,8 ay vs düşük MTV: 98,6 ay; p=0,05). SUVmax ise yalnızca OS ile ilişkiliydi (p=0,048).Yaşamını kaybeden hastalarda SUVmax, MTV ve TLG değerleri yaşayanlara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 1,2)

Genel sağkalım analizlerinde medyan OS 38 ay (5–124), medyan PFS 31 ay (3–124) idi. Takip sonunda hastaların %67,4'ü hayattaydı.

Tartışma ve Sonuç: DBBHL'da klinik, moleküler prognostik verilere ek olarak PET-BT'nin de bu verilere dahil edilmesi prognostik değerlendirmeyi güçlendirebilir. Solid tümörlerde araştırılan PET-BT volümetrik

verilerinden TMTV ve TLG ölçümlerinin DBBHL'da da etkisi araştırılmış ve eşik değer belirlenmeye çalışılmıştır.

MTV=120,85 cm^3, TLG=1184,50 değerlerinin PFS'i tahmin edebildiği başlangıç PET-BT SUVmax, TMTV, TLG değerlerinin yaşamını yitiren hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu, MTV 110 cm^3 değerinin de OS'yi tahmin edebileceği, ancak bu çalışmada hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile sınırda kaldığı görülmüştür.

Diğer klinik ve laboratuvar verilerin prognostik değeri araştırıldığında IPI skoruna ve parametrelerine ek olarak (ECOG, yaş), hemoglobin ve albümin değerinin de OS ve PFS'yi etkilediği görülmüştür. Bu bulgular, hemoglobin ve albümin düzeylerinin prognostik biyomarkerler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak; PET-BT volümetrik parametreleri açısından belirlenmiş bir eşik değer olmaması, hasta sayısı, görüntülemeleri aynı merkezde olmayan hastaların dahil edilememesi, tek merkezli retrospektif bir çalışma olması sayılabilir.

Bu çalışma ile PET-BT volümetrik parametreleri için eşik değer belirlenme açısından literatüre katkıda bulunmak istedik. Bu parametreler sayesinde, tanı anında prognozu ve klinik seyri kötü olma ihtimali yüksek hastaları belirlemek mümkün olacaktır. Bu sayede, doğru tedavi yöntemlerinin seçilmesi ve uygun takip sürelerinin belirlenmesi, bu hastaların sağkalımını iyileştirebilir.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Toplam Metabolik Tümör Hacmi, Toplam Lezyon Glikolizi,PET-BT

Kaynaklar

1) IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. [cited 2024 Sep 15

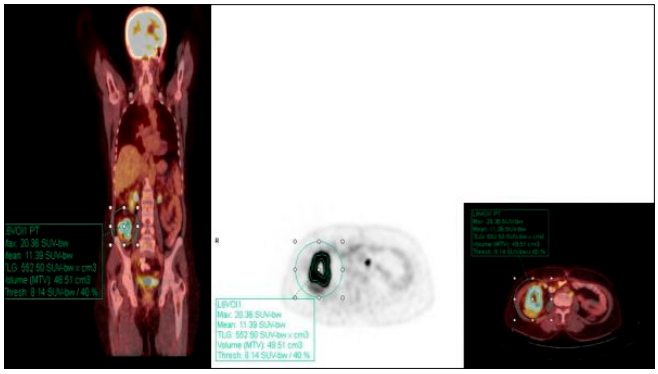
2) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Jaffe et al, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. IARC Press; 2001 [cited 2024 Sep 15]. 351 p.

3) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood [Internet]. 2016 May 19 [cited 2024 Sep 14];127(20):2375–90.

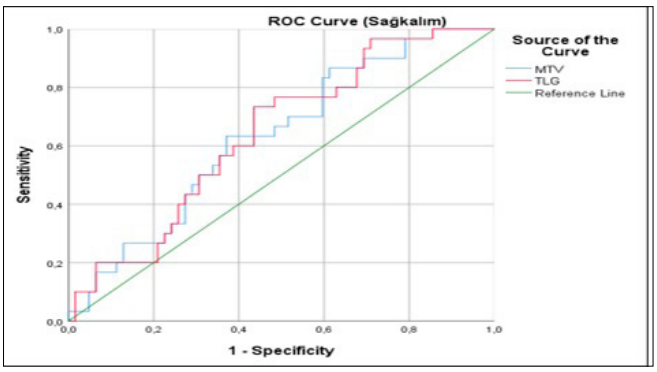
4)Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Sep 22];42(2):328–54.

5) Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, Kohashi S, Nakase K, Yasukawa M, et al. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol [Internet]. 2012 Oct 19 [cited 2024 Sep 24];92(2):239–44.

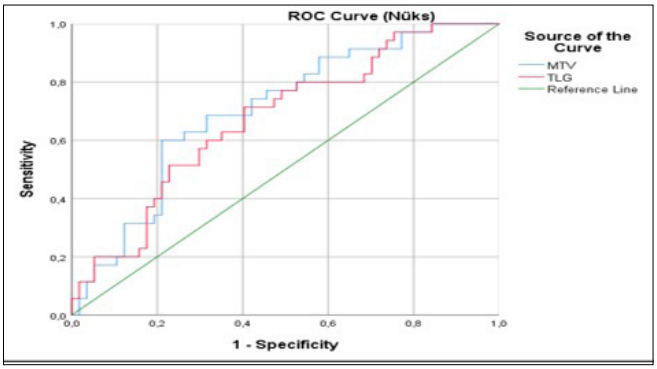
6) Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois S V., Nievelstein RAJ, et al. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Sep 22];94(6):532–9.



Şekil 1



Şekil 2. MTV ve TLG Düzeylerinin OS üzerinde etkili eşik değeri belirlenmesinde Roc Analizi sonuçları



Şekil 3. MTV ve TLG Düzeylerinin PFS üzerinde etkili eşik değeri belirlenmesinde Roc Analizi sonuçları

Tablo 1.PET-BT verilerinin OS üzerindeki etkisi

PET-BT verileri	*OS (AY) Ort ± SS*	*%95 GA*	*p değeri*	*Yaşayan (N=62)*	*Ex (N=30)*
TLG düzeyi ≤734.5 >734.5	96,77 ± 8,71 76,33± 7,38	79,70-113,84	0,110		
MTV düzeyi ≤110,5 >110,5	98,64 ±8,06 74,81±7,53	82,84-114,44 60,05-89,58	0,050*		
SUVmaxt Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,048*	17,59 ± 9,14 17,91 (1,95-42,47)	21,43 ± 7,45 21,89 (3,88 - 34,97)
MTVz Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,041*	307,6 ± 379,18 173,22 (7,49-1795,39)	449,06 ± 500,26 285,15 (23 - 2404,74)
TLGz Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,030*	2890,42 ±3774,07 1286,42 (22,33 - 20639,16)	4451,99 ±4790,57 3164,61 (92,51 - 18517,32)

Tablo 2. PET-BT verilerinin PFS üzerindeki etkisi

PET-BT verileri	*PFS (AY) Ort ± SS*	*%95 GA*	*p değeri*	*Nüks yok (n=57)*	*Nüks var (n=35)*
TLG düzeyi ≤1184,5 >1184,5	95,56±7,87 66,18±7,74	80,14-110,98 51,01-81,34	0,005**		
MTV düzeyi ≤120,85 >120,85	93,36±8,47 68,07±7,61	76,76-109,97 53,15-82,99	0,011*		
SUVmaxt Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,253	18,02 ± 8,92 19,18 (1,95 - 42,47)	20,18 ± 8,48 20,31 (3,88 - 33,79)
MTVz Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,001**	278,29 ± 408,44 126,34 (7,49 - 2404,74)	476,59 ± 428,32 336,58 (23 - 1795,39)
TLGz Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,005**	2578,4 ± 3429,06 1273,54 (22,33 - 18309,52)	4737,07 ± 4923,46 3953,29 (92,51 - 20639,16)

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-27 **Referans Numarası: 160**

OTOLOG GREFTLERİN KRİYOPREZERVASYONU ÖNCESİNDE VE ERİTİLMESİ SONRASINDA ÖLÇÜLEN PLAZMA HÜCRE KONTAMİNASYONUYLA MULTİPL MİYELOMDA NAKİL SONUÇLARININ İLİŞKİSİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Umut Yılmaz[1], Güldane Zulfaliyeva[1], Melikşah Bayar[1], Melike Çavuşoğlu[1], Deniz Özmen[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1], Zafer Başlar[1], Tuğrul Elverdi[1]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa

Giriş: Multipl Miyelom (MM) tedavisinde yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre nakli (OKHN) yerini halen korumaktadır. Ancak, OKHN sonrası bir grup hastada erken progresyon görülmektedir. OKHN ile ilişkili morbidite, mortalite ve yüksek doz sitotoksik tedavinin klonal evolüsyona olan potansiyel katkısı göz önüne alındığında; OKHN'den fayda görme ihtimali düşük hastaların nakil öncesi saptanarak son yıllarda geliştirilen yenilikçi tedavilerin bu hastalara daha erken ulaştırılması bir klinik ihtiyaç olarak dikkat çekmektedir.

OKHN sonrası progresyon, otolog greft veya hastada rezidü neoplastik plazma hücrelerinden köken alır. Plazma hücreleri in-vitro manipülasyonlara karşı kırılgan olduğu bilinmektedir. Otolog greftte kriyoprezervasyon öncesi plazma hücre düzeyinin progresyon riskiyle ilişkili olduğunu gösteren eski çalışmalar vardır. Ancak, eritme sonrası otolog greftteki canlı plazma hücre düzeyindeki değişimin ve bunun klinik sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Yenilikçi tedavilerin ulaşılabilir olduğu günümüz şartlarında; otolog greftte plazma hücre düzeyinin klinik sonuçlarla ilişkisinin güncellenmesi, eritme sonrası plazma hücre miktarındaki değişikliğin ölçülmesi ve bu değişikliğin klinik sonuçlarla olan ilişkisinin araştırılması amacıyla bu çalışmayı planlandık.

Yöntem: Çalışma tek nakil merkezinde prospektif olarak tasarlanmış ve yürütülmektedir. Hasta alımı 2020-2023 yılları arasında tamamlanmıştır ve bu süre içerisinde MM tanısıyla birinci OKHN için kök hücre aferezi uygulanan tüm hastalar dahil edilmiştir. Otolog greftlerde kriyoprezervasyon öncesi canlı kök hücre sayısını ölçmek için rutin olarak uygulanan akış sitometrik incelemeye, plazma hücre yüzey belirteçleri (CD38/138) eklenmiş ve plazma hücre sayısı hesaplanmıştır. Aynı yöntemle kök hücre ve plazma hücre ölçümleri, eritme sonrası tekrarlanmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastaların klinik, histolojik, genetik bilgileri ve OKHN öncesi tedavi verileri arşivden geriye dönük toplanmış, OKHN sonrası hastalar prospektif gözlenmiştir. Otolog greftlerdeki plazma hücre kontaminasyonu, kriyoprezervasyon öncesi ve eritme sonrası ölçümlerdeki veriler toplanarak hesaplanmış ve kök hücre sayısını, plazma hücre sayısına oranlayarak tanımlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, otolog greftin plazma hücre kontaminasyonun progresyonsuz sağkalımla (PFS) ilişkisi olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları, eritme sonrası kök hücre/plazma hücre oranındaki değişiklik ve bu değişimin PFS üzerine etkisi olarak tanımlanmıştır. Ortanca 3 yıl takip sonrası primer analiz planlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 52 hasta ardışık olarak dahil edilmiştir. İki hasta OKHN öncesi COVID pnömonisine bağlı exitus, bir hasta akış sitometrik incelemenin önceden belirlenen kalite standartlarına uymaması nedeniyle analizden hariç bırakılmış ve 49 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların %57.1'inin erkek, ortanca yaşın 57, tümünün OKHN öncesi bortezomib, %63.3'ünün lenalidomid içeren tedavi kombinasyonları aldığı dikkat çekmektedir (Tablo 1). Hastaların %83.7'sinde çok iyi kısmi yanıt veya daha derin yanıtla OKHN yapıldığı görülmüştür.

OKHN sonrası hastaların %81.6'sına lenalidomid idamesi uygulandığı ve ortanca 36 aylık takip süresi sonrası ortanca PFS'nin 49.4 ay olduğu gözlenmiştir. Tahmini 3-yıl PFS %59.2 ve 3-yıl toplam sağkalım %87.5 olarak saptanmıştır. Birincil sonlanım noktası analizinde, hastalar plazma hücre kontaminasyonu açısından üç dilime ayrılmış ve PFS açısından karşılaştırılmıştır (Şekil 1). Plazma hücre kontaminasyonunun en yoğun olduğu dilimde 2-yıl PFS: %43.4 (n:16, ortanca-PFS:17.9 ay, HR:6.36, %95-CI: 2.3-17.7, $p< 0.001$), diğer iki dilimlik grupta 2-yıl PFS %90.7 (n:33, ortanca-PFS: 54.1 ay, Şekil-1) saptanmıştır. Plazma hücre kontaminasyonu, ISS skoru, nakil öncesi yanıt düzeyi ve yaşın kullanıldığı çok değişkenli analizde, plazma hücre kontaminasyonu progresyonu öngörmede en kuvvetli bağımsız değişken (HR:8.6, %95-CI: 2.7-27.5, $p< 0.0001$, Şekil-2) olarak dikkat çekmiştir.

Otolog greftteki kriyoprezervasyon öncesi ve eritme sonrası yapılan ölçümlerde plazma hücre kontaminasyonun 28 hastada %50'den fazla azaldığı gözlenmiştir. Bu 28 hastayla ilk ölçümle benzer plazma hücre kontaminasyonu olan 21 hastanın seyri kıyaslandığında 2-yıl PFS tahminlerinde %61.9'a, %85.4'lük (HR: 2.6, p: 0.042, Şekil-3) fark dikkat çekmektedir.

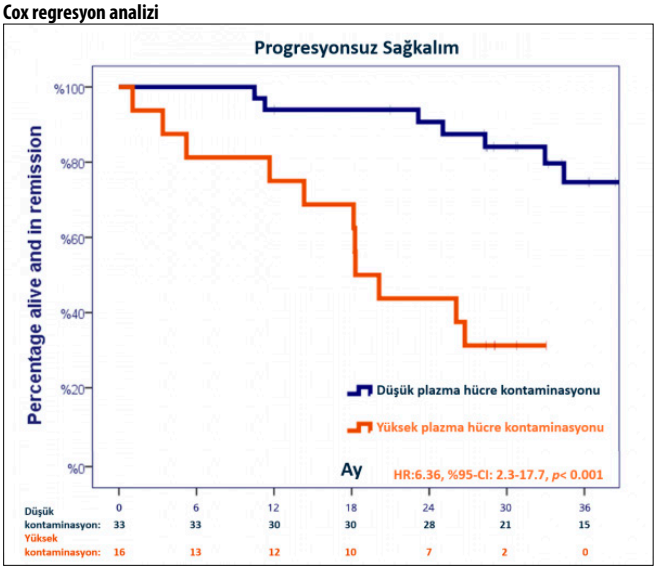
Sonuç: Proteozom inhibitörü ve lenalidomidin indüksiyonda rutin olarak kullanıldığı bu prospektif kohortta; otolog greftteki plazma hücre kontaminasyonu, OKHN sonrası progresyonu öngörmede kullanışlı ve bağımsız bir belirteç olarak öne çıkmıştır. Eritme sonrası otolog greftteki plazma hücre sayılarının azaldığı ve bu azalma düzeyinin hastalık seyrini öngörmede ek katkısı olduğu lehine bulgular saptanmıştır. Otolog greftteki plazma hücre kontaminasyonunun, OKHN için hasta seçiminde ve klinik pratikte tedaviyi şekillendirmede kullanımına yönelik ileri araştırmalar için cesaretlendirici bulgular elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, otolog nakil, otolog greft, plazma hücresi, yüksek doz melfalan, akış sitometri

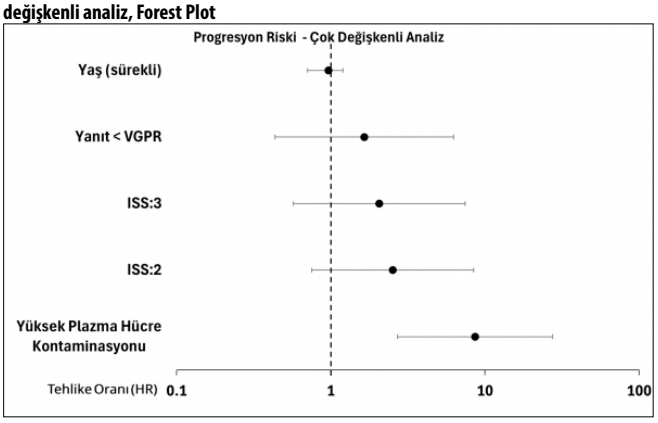
Kaynaklar

1. Kostopoulos IV, Eleutherakis-Papaiakovou E, Rousakis P, et al. Aberrant Plasma Cell Contamination of Peripheral Blood Stem Cell Autografts, Assessed by Next-Generation Flow Cytometry, Is a Negative Predictor for Deep Response Post Autologous Transplantation in Multiple Myeloma; A Prospective Study in 199 Patients. Cancers (Basel). 2021;13(16):4047. Published 2021 Aug 11. doi:10.3390/cancers13164047
2. Vogel, W.; Kopp, H.G.; Kanz, L.; Einsele, H. Myeloma cell contamination of peripheral blood stem-cell grafts can predict the outcome in multiple myeloma patients after high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2005, 131, 214–218. [CrossRef] [PubMed]
3. Kopp, H.G.; Yildirim, S.; Weisel, K.C.; Kanz, L.; Vogel, W. Contamination of autologous peripheral blood progenitor cell grafts predicts overall survival after high-dose chemotherapy in multiple myeloma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2009, 135, 637–642.

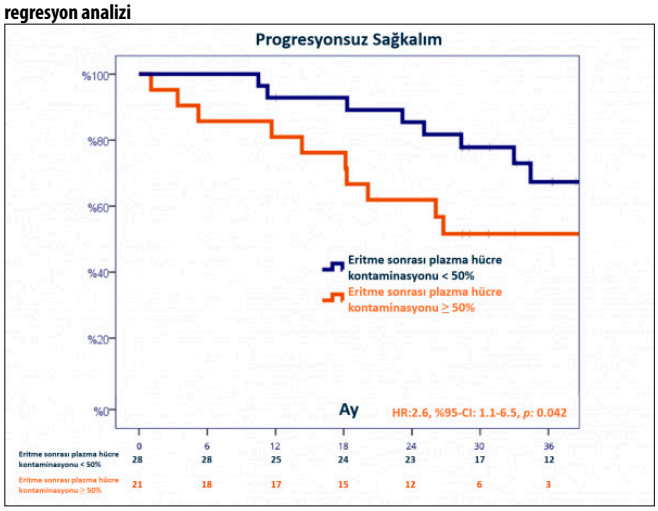
Otolog greft plazma hücre kontaminasyon yoğunluğuna ögre PFS, Kaplan Meier Eğrileri, Cox regresyon analizi



Otolog nakil sonrası progresyon riskine yönelik ISS, yaş, nakil öncesi yanıt düzeyi ve otolog greftte plazma hücre kontaminasyon yoğunluğu kullanılarak yapılan çok değişkenli analiz, Forest Plot



Kriyoprezervasyon öncesi ölçüme kıyasla eritme sonrası plazma hücre kontaminasyonu %50'den fazla azalanlar ve azalmayanların PFS kıyaslaması, Kaplan Meier Eğrileri, Cox regresyon analizi



Tablo1. Temel Özellikler

Özellik	*Tüm kohort (n:49)*	*Yüksek Plazma Hücre Kontaminasyonu (n:16)*	*Düşük Plazma Hücre Kontaminasyonu (n:33)*
Ortanca Yaş (aralık)	57 (72-42)	60 (70-46)	56 (42-72)
ISS: 2 (%)	%29.5	%31.2	%28.6
ISS: 3 (%)	%36.4	%31.2	%39.3
Nakil Öncesi >VGPR	%83.7	%75	%87.7
Lenalidomid idame (%)	%81.6	%81.2	%81.8
Greftte plazma hücre/ kök hücre (ortanca)	1/23.2	1/6.1	1/46.3
Ortanca Kök hücre (x10^6/kg, aralık)	3.4 (6.8-2.1)	3.3 (6.8-2.1)	3.4 (6.5-2.2)

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-28 Referans Numarası: 161

MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE TİMUS VE AKTİVASYONLA DÜZENLENEN KEMOKİN (TARC/CCL17) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma Zehra Yaşar[1], Pınar Tığlıoğlu[3], Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tayfur Toptaş[2]

[1]Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Medeniyet Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS), kemik iliği yetersizliği ve sitopenilerle karakterize heterojen bir hastalık grubudur. İmmün disregülasyonun MDS patogenezindeki rolü son yıllarda önem kazanmıştır. Bu çalışma, MDS tanılı hastalarda immünolojik belirteçlerin rolünü ve özellikle timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokin (TARC/CCL17) düzeylerini araştırmayı ve bunların hastalık risk grupları ve klinik özelliklerle ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, WHO 2016 sınıflamasına göre MDS tanısı konulmuş 52 hasta (15 orta-yüksek riskli, 37 düşük riskli) ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 82 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grupları, Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R) ve Moleküler IPSS (IPSS-M) skorlarına göre risk gruplarına ayrılmıştır. Tüm katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiş, serum TARC/CCL17, CCL5, CXCL10, IL-6, IL-10, IFN-gamma ve TNF-alfa düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: MDS hastalarının kontrol grubuna göre daha ileri yaşta olduğu saptanmıştır (p=0.0004). Hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerinin orta-yüksek riskli MDS grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek olduğu görülmüştür (p<0.0001). Ferritin düzeyleri orta-yüksek riskli MDS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.0001). Orta-yüksek riskli MDS grubunda tanıdan itibaren geçen sürenin daha kısa (p=0.037), kemik iliği blast oranının daha yüksek (p<0.0001) ve transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu (p=0.0006) tespit edilmiştir. İncelenen sitokin ve kemokin düzeyleri (TARC/CCL17, CCL5, CXCL10, IL-6, IL-10, IFN-gamma ve TNF-alfa) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda, MDS hastalarında sitokin ve kemokin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış olması, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Bu durumun olası nedenleri arasında hasta sayısının sınırlı olması, hastalığın heterojenliği, önceki tedavilerin etkileri ve komorbiditeler sayılabilir. MDS'nin patogenezinde immün disregülasyonun önemi göz önüne alındığında, bu mekanizmaların aydınlatılması için daha geniş hasta popülasyonları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. İmmünolojik belirteçlerin MDS'deki rolünün daha iyi anlaşılması, gelecekte hastalığın patogenezine yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik sendrom, TARC/CCL17, CCL5, CXCL10, immün disregülasyon

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-29 Referans Numarası: 164

KRONİK TROMBOSİTOPENİ VE NON-İMMUN HEMOLİTİK ANEMİ SAPTANAN ÇOCUK VE ERİŞKİN OLGULARDA SİTOSTEROLEMİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Merve Gül Bingöl[1], Esra İşat[2,3], Süheyla Ocak[4], Tuğrul Elverdi[5], Simge Çınar Özel[4], Mehmet Şerif Cansever[3,6], Zeynep Yıldız Yıldırmak[7], Ümran Çetinçelik[8], Emine Türkkan[9], Gözde Uzunyayla[10], Tuba Eren[11], Ertuğrul Kıykım[2], Çiğdem Aktuğlu Zeybek[2,3], Tanyel Zübarioğlu[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme Ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Araştırma Laboratuvarı, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[5]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ic Hastaliklari Ad, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[6]İstanbul Üniversitesi -cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri Myo, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul
[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul
[9]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydani Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Van
[11]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Edirne

Amaç: Sitosterolemi, bitkisel sterollerin (sitosterol, kolestanol, kampesterol ve stigmasterol) plazmadaki anormal artışı ile karakterize, *ABCG5* veya *ABCG8* genlerindeki biallelik patojenik varyantlara bağlı, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir lipid metabolizma bozukluğudur. Klinik spektrumu asemptomatik olgulardan erken ateroskleroz ve kardiyak ölüm ile sonlanan olgulara kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilir. Klasik bulgular arasında ksantomlar, hiperkolesterolemi, erken ateroskleroz, artrit, artralji ve karaciğer disfonksiyonu yer almakla birlikte, son yıllarda stomatositoz, hemolitik anemi ve makrotrombositopeni gibi hematolojik bulgular ile başvuran olgular bildirilmiştir.

Hastalık çoğunlukla ailevi hiperlipidemi ile karışmakta, bu durum erken tanı ve doğru tedavinin gecikmesine yol açmaktadır. Erken tanı; aterosklerotik komplikasyonların önlenmesi, uygun farmakoterapi seçimi ve maliyet etkin sağlık hizmeti açısından kritik önemdedir.

Bu çalışmada, nedeni bilinmeyen kronik trombositopeni, non-immün hemolitik anemi ve eritrosit şekil bozukluğu ile başvuran çocuk ve erişkin olgularda sitosterolemi sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel, vaka-kontrol çalışması, 15.10.2023 ve 15.07.2025 tarihleri arasında farklı merkezlerde çok yönlü olarak yürütüldü. Çalışmaya iki yaşından büyük, standart tedaviye dirençli nedeni açıklanamayan non-immün hemolitik anemi ve persistan/kronik trombositopeni olguları dahil edildi. Altta yatan nedenin aydınlatıldığı hemolitik anemi ve trombositopeni olguları ile, eşlik eden kronik hastalık, formula ile beslenme,

kolestaz ve lipit içerikli TPN tedavisi alma varlığında olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubundan en az 8 saatlik açlık süresinin ardından alınan plazma örneklerinde bitkisel sterol düzeyleri gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemi ile ölçüldü. Plazma sitosterol düzeyi >15 mg/L olan olgulara, sekonder sterol düzeyi yüksekliği yapan durumlar ekarte edilip, ikinci doğrulama testi yapıldıktan sonra *ABCG5* ve *ABCG8* geni moleküler analizi yapıldı. İlgili varyantlarda biallelik varyant saptanan hastalara sitosterolemi tanısı konuldu. Çalışmamız "TÜSEB, Çağrı No:2023-A3-02" kapsamında desteklenmiştir (proje no:36107).

Bulgular: Dâhil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta (n=11 non-immün hemolitik anemi, n=89 kronik trombositopeni) ile 54 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 19,87±14,04 yıl (1–65) olup, 61'i (%61) erkek, 39'u (%39) kadındı. Sağlıklı kontrol grubunun tamamında sitosterol düzeyi normal sınırlarda saptandı. Hasta grup içerisinde, 15 olguda (%15) plazma sitosterol düzeyi >15 mg/L ölçüldü. Klinik değerlendirme, sekonder nedenlerin dışlanması ve tekrarlayan sterol analizi sonrası bu olguların 9'una *ABCG5* veya *ABCG8* geni moleküler analizi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda 1 hastada patojenik varyant saptanmadı, 1 hastada *ABCG5* heterozigot varyantı saptandı, 7 hastada ise belirtilen genlerde biallelik patojenik varyant tespit edilerek sitosterolemi tanısı konuldu (%7).

Sitosterolemi tanısı moleküler olarak konfirme edilen 7 hastanın 5'i erkek (%71), 2'si kadındı (%29). İlk hematolojik bulgu yaşı ortalama 12,14±11,60 yıl (6 ay-30 yaş) olan hastalarda tanısal gecikmenin 8,43±7,56 yıl olduğu görüldü. Splenomegali ve artralji 2 hastada (%28), ksantomlar bir hastada (%14), anormal kanama öyküsü ise 4 hastada (%57) mevcuttu. Hastaların hiçbirinde hepatomegali veya artrit öyküsü yoktu. Bir hasta (%14) erken yaşta kardiyovasküler hastalık nedeniyle takip edilmekteydi. Anne baba arasında akrabalık hastaların tümünde mevcut olup indeks vakaların saptanması sonrasında yapılan kaskad taramada 3 olguya daha sitosterolemi tanısı konuldu.

Klinik olarak ksantom (p=0,000), akraba evliliği öyküsü (p<0,001) ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (p<0,001) sitosterolemi grubunda anlamlı derecede daha sık görüldü. Laboratuvar verilerinde, transaminaz yüksekliği anlamlı olarak hasta grubunda daha fazlaydı (p<0,001), dislipidemi sıklığı ise benzerdi.

Çalışmaya dahil edilen hasta grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde (sitosterolemi tanısı alan 7 hasta ile hasta kontrol grup karşılaştırıldığında) yapılan çok değişkenli analizlerde transaminaz yüksekliği (p=0,001) sitosterolemi açısından bağımsız öngördürücü faktörler olarak belirlendi. Yapılan analizde dislipideminin sitosterolemi varlığını öngörmede yeterli etkiye sahip olmadığı gösterildi (p=0,541).

Sonuç: Sitosterolemi olgularının önemli bir bölümünde hematolojik bulguların hastalığın ilk veya tek semptomu olduğu; özellikle makrotrombositopeni, hemolitik anemi ve stomatositozun ayırıcı tanıda belirleyici olduğu literatürde ortaya konmuştur. Çalışmamızda da, nedeni bilinmeyen kronik trombositopeni ve non-immün hemolitik anemi olgularında sitosterolemi prevalansı, genel popülasyonda beklenenin belirgin olarak üzerinde (%7) bulunmuştur. Bulgularımız, hematolojik bulgularla başvuran hastaların özellikle ksantom varlığı ve transaminaz yüksekliği varlığında sitosterolemi açısından taranmasının önemini vurgulamış; dislipideminin eşlik etmediği olgulada da hastalığın akılda tutulması gerektiğini ortaya koymuştur. Erken tanı ve tedavi aterosklerotik komplikasyonların önlenmesi, uygun farmakoterapötik yaklaşımın belirlenmesi ve sağlık sistemine maliyetin azaltılması açısından kritik önem taşımaktadır. Erken tanının sağlanabilmesi için klinisyen farkındalığının artırılması ve tanısal laboratuvar yöntemlerine erişimin kolaylaştırılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: sitosterolemi, kronik trombositopeni, hemolitik anemi

Kaynaklar

1.Bastida, José María, et al. "Two novel variants of the ABCG5 gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia." Journal of Thrombosis and Haemostasis 15.9 (2017): 1859-1866.

2.Zhou, Zhizi, et al. "Features of chinese patients with sitosterolemia." Lipids in Health and Disease 21.1 (2022): 11.

3.Wang, Gaifeng, et al. "Macrothrombocytopenia/stomatocytosis specially associated with phytosterolemia." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 18.6 (2012): 582-587.

4.Desai, Sudhamsh Reddy, et al. "Sitosterolemia: four cases of an uncommon cause of hemolytic anemia (Mediterranean stomatocytosis with macrothrombocytopenia)." Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion 37.1 (2021): 157-161.

5.Rees, David C., et al. "Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia." British journal of haematology 130.2 (2005): 297-309.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-30 **Referans Numarası: 168**

PEDİATRİK LÖSEMİ/LENFOMA OLGULARINDA GERMLİNE VARYANTLARIN TESPİTİNDE TÜM GENOM DİZİLEME ANALİZİ

Gizem Önder[1,3], Fulya Taylan[3], Özkan Özdemir[2,4], Cengiz Canpolat[5], Turan Bayhan[6], Yunus Murat Akçabelen[6], Neşe Yaralı[6], Namık Kemal Özbek[6], İkbal Ok Bozkaya[6], Dilek Kaçar[6], Berk Ergun[7], Uğur Demirsoy[8], Ann Nordgren[3], Nihat Buğra Ağaoğlu[9], Uğur Özbek[10], Özden Hatırnaz Ng[2,4]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Ve Moleküler Biyoloji Doktora Programı, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi-acurare, İstanbul, Türkiye
[3]Karolinska Institutet, Department Of Molecular Medicine And Surgery, Stockholm, İsveç
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Abd, İstanbul, Türkiye
[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Birimi, İstanbul
[6]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Genıva Information Health Services Company, İstanbul, Türkiye
[8]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Birimi, Kocaeli, Türkiye
[9]Krankenhaus Nordwest, Nöroloji Bölümü, Frankfurt, Almanya
[10]İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi (ibg), İzmir, Türkiye

Amaç: Çocukluk çağı lösemi ve lenfoma olgularında erken yaşta tümör gelişimi, birden fazla malignite öyküsü ve benzer klinik tablolara sahip aile bireylerinin varlığı, genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Bu tür genetik yatkınlıkların saptanması, hastaların tanısının kesinleştirilmesi, prognozun öngörülmesi, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve aile üyelerine yönelik genetik danışmanlık verilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde yeni nesil dizileme teknolojileri ile panel, tüm ekzom dizileme (TED) ve tüm genom dizileme (TGD) yöntemleri kullanılabilmektedir. Panel ve TED, genellikle tanı sürecinde ilk basamakta kullanılan yöntemler olsa da, intronik bölgeler veya kompleks yapısal varyantlar bu yöntemlerin kapsama alanı dışında kalabilmekte ve klinik olarak güçlü genetik yatkınlık şüphesi bulunan olguların bir kısmı tanısız kalabilmektedir.

Bu çalışmada, klinik olarak güçlü genetik yatkınlık şüphesi olan üç çocukluk çağı lösemi ve bir lenfoma olgusuna, panel ve/veya TED analizlerinin sonucunda kliniği açıklayabilecek aday varyant bulunmayan sonrasında TGD uygulanan vakaların sonuçları sunulmuş ve germline yatkınlığın ortaya konulmasında TGD'nin katkısı değerlendirilmiştir.

Materyal-Metot: Çalışmaya dahil edilen üç olgu B-ALL (B hücreli akut lenfoblastik lösemi) tanısı almış olup, bir olgu Hodgkin lenfoma tanısıyla izlenmiştir. İlk aşamada üç B-ALL olgusuna TED, Hodgkin lenfoma olgusuna ise panel sekanslama uygulanmış ancak genetik yatkınlığı açıklayabilecek klinik anlamlı varyantlar tespit edilememiştir. Bunun üzerine, indeks vakalarla birlikte aile bireyleri dahil edilerek toplam 16 bireyde (4 indeks, 5 etkilenmiş, 7 etkilenmemiş) TGD gerçekleştirilmiştir. TGD, Illumina Novaseq 6000 sistem ile dizilenmiş, analizleri (Gennext https://app.gennext.bio/auth) ve Scout platformları aracılığıyla gerçekleşmiştir.

Varyant filtreleme ve önceliklendirme işlemleri hem fenotip temelli gen listeleri üzerinden hem de listeden bağımsız bir yaklaşım ile yürütülmüştür. Klinik olarak anlamlı kabul edilen vakalardan biri için ayrıca RNA-sekanslama yapılmış ve Sanger doğrulaması gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Dört olgunun üçünde genetik yatkınlığı açıklayabilecek varyantlar saptanmıştır.

Birinci olgu; Hodgkin lenfoma öyküsü bulunan ve etkilenmiş baba, amca ve erkek kardeşe sahip 13 yaşında olan hastada, tüm aile bireylerinde ortak homozigot *TNFRSF9 c.413+6T>C* splicing varyantı belirlenmiştir. RNA-sekanslama ile bu varyantın ekzon 5–6 arasında alternatif birleşim yeri oluşturduğu gösterilmiş ve fonksiyonel etkinliği doğrulanmıştır. Ayrıca Sanger dizileme ile hastanın ağız içi swab ve kan dokularında varyant doğrulanmıştır.

İkinci olgu; Üç farklı primer tümör öyküsü bulunan B-ALL tanılı 4 yaşındaki hastada, TED analizi sonrası kliniğini açıklayabilecek kuvvetli adaylar tespit edilmediğinden TGD yapılmasına karar verilmişti. Hasta TED analizleri devam ederken 4 yaşında ex olmuştur. TGD sonrası *MLLT10 c.1700-6C>G ve BCNP1 c.1554+1G>T* heterozigot splice-site varyantları tanımlanmıştır. Her iki varyant da klinik önemi belirsiz (VUS) olarak sınıflandırılmıştır, ancak olgunun fenotipi ile uyumlu olabilecek potansiyel katkıları tartışılmıştır. Varyantlar daha önce ClinVar veritabanında bildirilmemiştir. *MLLT10* gen varyantı baba ve ikiz kardeşte yabanıl tip iken, anne ve diğer kardeşte

heterozigot olduğu gözlenmiştir. *BCNP1* gen varyantı ise ikizinde ve babada heterozigot iken, anne ve diğer kardeşte yabanıl tiptir.

Üçüncü olgu; B-ALL tanılı 15 yaşındaki hastada TED analizinde patojenik etkisi daha önce literatürde gösterilmiş olan *BRAT1 c.1007delG* çerçeve kayması varyantı tespit edilmişti. Ancak etkilenmiş teyze ve anneannede yabanıl tip olması nedeniyle TGD yapılmasına karar verilmiştir. TGD'de *KSR1* c.527A>G (p.Glu176Gly) varyantı tespit edilmiştir. Bu ikinci varyant muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiş ve etkilenmiş teyze ve anneannede de tespit edilmiştir. Bu bulgu, varyantın kanser yatkınlığı ile ilişkisini desteklemektedir.

Dördüncü vaka; B-ALL tanılı 9 yaşındaki olguda klinik olarak yatkınlık şüphesi bulunmasına rağmen, TED sonrası TGD analizinde de herhangi bir ilişkili varyant belirlenememiştir. Bu nedenle bu vaka için yeniden analizlerin sürdürülmesi ve uzun-okumalı dizileme (Oxford Nanopore, PacBio) yöntemlerinin tercih edilmesi planlanmaktadır.

Sonuç: Bu çalışma, çocukluk çağı hematolojik malignite yatkınlığında TGD'nin tanısal verimliliğini ortaya koymaktadır. Panel veya TED ile açıklanamayan olgularda TGD, özellikle intronik, nadir ve kompleks varyantların saptanmasında önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca, aile bireyleriyle birlikte yapılan geniş çaplı analizlerin, varyantların segregasyonu açısından büyük değer taşıdığı görülmüştür. Bununla birlikte kısa-okumalı TGD tekniklerinin, büyük yapısal varyantlar, kopya sayısı değişiklikleri ve yüksek tekrarlı bölgelerde sınırlılıklar barındırabileceği düşünülmeli; negatif sonuçlanan olgularda yeniden analiz ve uzun-okumalı sekanslama stratejileri gündeme alınmalıdır. Germline yatkınlığın ortaya konulması, hastaların tanısal sürecini hızlandırmakta, uygun tedavi yaklaşımlarının (hematopoietik kök hücre nakli planlaması gibi) şekillenmesine katkıda bulunmakta ve ailelere verilen genetik danışmanlık sunulmasını sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik lösemi/lenfoma, Tüm Genom Dizileme, Genetik yatkınlık

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-31 **Referans Numarası: 169**

MİTOKONDRİYAL DNA KOPYA SAYISI VE LÖKOSİT TELOMER UZUNLUĞU MULTİPL MİYELOMDA ROL OYNAYABİLİR Mİ?

Haşim Atakan Erol[1], Yasemin Oyacı[2], İstemi Serin[1], Fatıma Ceren Tuncel[3], Mustafa Pehlıvan[1], Sacide Pehlıvan[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM) karmaşık ve heterojen bir genomik yapıya sahiptir. Mutasyonlar, yapısal yeniden düzenlemeler ve kopya sayısı değişiklikleri gibi çok sayıda genetik ve epigenetik değişikliğin gözlendiği hematolojik bir malignitedir. Telomer işlevlerinin bozulması, MM'de gözlenen genetik ve klinik heterojenliğe yol açabilen mekanizmalardan biri olarak görülmektedir. Telomerler, kromozomların uçlarını kaplar ve 5′-TTAGGG-3′ hekzamerik tekrarlarından oluşur. Hücresel büyüme, kromozomal stabilite gibi çeşitli süreçlerde rol oynayan özel yapılardır. Telomerlerini kaybeden kromozomlar anormal ve kontrolsüz şekilde birleşebilir; bu da genomik instabiliteye ve karyotip değişikliklerine neden olabilir. Çoğu kanserde, işlevsiz mitokondriler nedeniyle artan glukoz alımının bir sonucu olarak metabolik değişiklikler gözlemlenir (Warburg etkisi). MM'de mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlarının, tümör ilerlemesinin hem erken hem de geç evrelerinde belirleyici roller oynadığı da bilinmektedir. mtDNA kopya sayısı, hücre başına mtDNA düzeylerinin bir ölçüsüdür. Doğrudan mitokondriyal işlevin bir ölçüsü olmasa da, mitokondriyal enzim aktivitesi ve adenozin trifosfat üretimi ile ilişkilidir. Kanser hastalarında ve sağlıklı kontrollerde mtDNA kopya sayısını ölçen çalışmalarda, mtDNA kopya sayısı düzeyleri ile artan malignite riski arasında bir ilişki bulunmuştur. mtDNA kopya sayısının malignite belirteci olabileceği ve hatta klinik ortamda tümörlerin tedavisi için olası bir terapötik hedef olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, MM hastalarında lökosit telomer uzunluğu (LTU) ve mtDNA kopya sayısının (mtDNAKS) tedavi öncesi ve sonrası farklılık gösterip göstermediği analiz edildi ve bu parametrelerin klinik parametrelerle ilişkisi ve etkisi incelendi.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 2020-2023 yılları arası merkezimizde tanı alan MM tanılı toplam 30 hasta, edinilmiş olan çalışma örneklemlerinin sayısı kadar olacak şekilde dahil edildi. Hastalardan toplanan veriler arasında cinsiyet, ilk tanı yaşı, başlangıç Durie-Salmon evreleri, Uluslararası Prognostik İndeks skorları ve bazı laboratuvar sonuçları yer almaktadır. Ayrıca, uygulanan tedavi yöntemleri, ilk tedaviye verilen yanıtlar ve sağkalım (progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım) verileri de kaydedilmiştir.

Periferik kan örnekleri, 30 MM hastasından hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında alındı. Toplamda 60 kan örneğinden lökosit izolasyonu yapıldı ve elde edilen lökositlerden genomik DNA ekstrakte edildi. Hem LTU hem de mtDNAKS analizi için, her bir DNA örneği 0.5 ile 2 ng/µl arasında seyreltildi. Lökosit telomer uzunluğu (LTU) analizi için ELK Biotechnology Human Relative Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit (Cat no: EQ022) kullanıldı. Her bir genomik DNA örneği için iki qPCR reaksiyonu hazırlandı: Telomer dizi kopya sayısı ve referans genin tek kopya sayısı için. T/S oranları, her örnekteki telomer dizi kopya sayısı (T) ve referans genin tek kopya sayısı (S) değerleri kullanılarak 2-ΔΔCt formülasyonu ile hesaplandı. mtDNAKS analizi için ise ScienCell Absolute Human Mitochondrial DNA Copy Number Quantification qPCR Assay Kit (Cat No: 8948) kullanıldı.

Sonuçlar: Otuz MM hastasının tedavi öncesi ve sonrası gruplarında LTU karşılaştırıldığında; tedavi öncesine göre 14 hastada oranının azaldığı, 16 hastada ise arttığı belirlendi. LTU artışı ile objektif yanıt oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.039). mtDNAKS'nin ise 18 hastada azaldığı, 12 hastada arttığı gözlemlendi. Tedaviye yanıt durumu incelendiğinde, mtDNAKS ile anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.232). (Tablo 1). MM'li hastalarda LTU ve mtDNAKS ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım karşılaştırıldığında, LTU ile anlamlı bir ilişki saptanmadı; ancak, 2 yıllık genel sağkalım ve mtDNA artışı arasında sınırda anlamlılık belirlendi (p=0.059). (Tablo 2).

Tartışma: Çalışmalar, MM hastalarının telomer uzunluğunu, telomerazın proaktif aşırı ekspresyonu ile tutarlı şekilde, kısa kritik uzunluk sınırının altında koruduğunu ortaya koymuştur. Dratwa ve arkadaşları, MM hastalarında telomer uzunluğunun sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğunu gözlemlemiştir ($p < 0.001$). Hyatt ve arkadaşları, 134 MM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, kısa telomerlere sahip hastaların toplam yaşam süresinin anlamlı ölçüde daha kısa olduğunu bulmuştur ($p < 0.001$). Son yirmi yılda, pek çok çalışma hücredeki mtDNAKS'nin düzensizliği ya da genetik mutasyonların inaktive edilmesi yoluyla mitokondriyal DNA değişikliklerinin kanser gelişimindeki rolünü incelemiştir. Ancak, mtDNAKS 'nin durumu ve MM patogenezindeki önemi hâlâ net değildir. Ruiz-Heredia ve arkadaşları, miyelom hücrelerinde sağlıklı plazma hücrelerine kıyasla ortalama mtDNAKS açısından anlamlı bir artış gözlemlemiştir (p=0.02). Hoang ve arkadaşları ise, tümörlerin mtDNAKS ile eşleşen normal doku, nüks eden tümörler ile birincil tümörler veya yüksek ve düşük riskli MM alt tipleri arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda LTU artışı birinci basamak tedaviye yanıtın artışı ile anlamlı oranda ilişkili bulundu; mtDNAKS artışı açısından ise birinci basamak tedavi yanıtı açısından anlamlı bir sonuç bulunmamaktaydı. Sağkalım analizlerinde istatistiksel anlamlı olmasa da mtDNAKS artışının 2 yıllık genel sağkalım açısından sınıra yakın bir sonuç gösterdiği ortaya konuldu. Bütün bu sonuçlar özellikle ileri takip ve gelecek çalışma planları için yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, lökosit telomer uzunluğu, mitokondriyal DNA kopya sayısı, yanıt, prognoz, sağkalım

Kaynaklar

van de Donk, N. W. C. J., Pawlyn, C., & Yong, K. L. (2021). Multiple myeloma. Lancet (London, England), 397(10272), 410–427.

Naymagon, L., & Abdul-Hay, M. (2016). Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. Journal of hematology & oncology, 9(1), 52.

Aksenova, A. Y., Zhuk, A. S., Lada, A. G., Zotova, I. V., Stepchenkova, E. I., Kostroma, I. I., Gritsaev, S. V., & Pavlov, Y. I. (2021). Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. Cancers, 13(23), 5949.

Uziel, O., Yerushalmi, R., Zuriano, L., Naser, S., Beery, E., Nordenberg, J., Lubin, I., Adel, Y., Shepshelovich, D., Yavin, H., Ben Aharon, I., Pery, S., Rizel, S., Pasmanik-Chor, M., Frumkin, D., & Lahav, M. (2016). BRCA1/2 mutations perturb telomere biology: characterization of structural and functional abnormalities in vitro and in vivo. Oncotarget, 7(3), 2433–2454.

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science (New York, N.Y.), 324(5930), 1029–1033.

Mei, H., Sun, S., Bai, Y., Chen, Y., Chai, R., & Li, H. (2015). Reduced mtDNA copy number increases the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs. Cell death & disease, 6(4), e1710.

Albosale, A. H., & Mashkina, E. V. (2022). Association of Relative Telomere Length and Risk of High Human Papillomavirus Load in Cervical Epithelial Cells. Balkan journal of medical genetics : BJMG, 24(2), 65–70.

Dratwa, M., Łacina, P., Butrym, A. et al. Telomere length and hTERT genetic variants as potential prognostic markers in multiple myeloma. Sci Rep 13, 15792 (2023).

Hyatt, S., Jones, R. E., Heppel, N. H., Grimstead, J. W., Fegan, C., Jackson, G. H., Hills, R., Allan, J. M., Pratt, G., Pepper, C., & Baird, D. M. (2017). Telomere length is a critical determinant for survival in multiple myeloma. British journal of haematology, 178(1), 94–98.

Ruiz-Heredia, Y., Ortiz-Ruiz, A., Samur, M. K., Garrido, V., Rufian, L., Sanchez, R., Aguilar-Garrido, P., Barrio, S., Martín, M. A., Bolli, N., Tai, Y. T., Szalat, R., Fulciniti, M., Munshi, N., Martínez-López, J., Linares, M., & Gallardo, M. (2021). Pathogenetic and Prognostic Implications of Increased Mitochondrial Content in Multiple Myeloma. Cancers, 13(13), 3189.

Hoang, P. H., Cornish, A. J., Chubb, D., Jackson, G., Kaiser, M., & Houlston, R. S. (2020). Impact of mitochondrial DNA mutations in multiple myeloma. Blood Cancer Journal, 10(5), 46.

Tablo 1.

		MM hastaları	Birinci Basamak Tedavi Yanıtı	OR Exp(B)	95% CI	p
		30	Yanıt / Yanıtsız			
T/S Oranı	Azalış	14	2 / 12			
	Artış	16	8 / 8	9.314*	1.119-77.567*	**0.039***
mtDNAKS	Azalış	18	10 / 8			
	Artış	12	10 / 2	3.147*	0.480-20.615*	0.232*

*:OR (95%CI)

Tablo 2.

		N	2-yıllık progresyonsuz sağkalım (%)	Log Rank P-değeri	2-yıllık genel sağkalım (%)	Log Rank P-değeri
		30	42		76	
Cinsiyet	*Kadın / Erkek*	12/18	65 / 31	0.344	82 / 29	0.595
Yaş	*<65 / ≥65*	27/13	43 / 41	0.931	46 / 83	0.264
Durie-Salmon	*II/III*	15/15	64 / 27	0.274	82 / 30	0.419
	A/B	22/8	39 / 52	0.953	31 / 69	0.583
IPI (ISS)	*I*	8	50		86	
	II	4	66		94	
	III	18	33	0.500	30	0.346
IPI (ISS)	*I-/II*	12	32		89	
	III	18	55	0.241	30	0.098
ECOG	*≤ 1 / >1*	27/13	42 / 43	0.874	32 / 65	0.463
CRP (mg/L)	*<5 / ≥ 5*	11/18	45 / 43	0.445	88 / 44	0.110
Birinci Basamak Tedavi	VCD, OKİT ± L idame	16	56		100	
	VCD ± L idame	14	26	**0.025**	53	**0.033**
T/S Oranı	Azalış	14	58		90	
	Artış	16	30	0.289	64	0.186
mtDNAKS	Azalış	18	44		67	
	Artış	12	40	0.865	89	**0.059**

ECOG, performance status; IPI, International Prognostic Index; ISS, International Staging System

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-32 **Referans Numarası: 173**

MULTİPL MİYELOMDA SOD1 GEN POLİMORFİZMİNİN HASTALIK DUYARLILIĞI, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Haşim Atakan Erol[1], Edibe Sevde Eker[1], İstemi Serin[1], Mesut Ayer[1], Mustafa Pehlivan[1], Yasemin Oyacı[2,3], Sacide Pehlivan[3], Elif Ertaş[4], Fatma Ceren Tuncel[2,3]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi
[3]İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi
[4]Biyoistatistik Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi

Giriş: Multipl miyelom (MM), malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile seyreden, kemik iliğinde osteolitik lezyonlara, anemiye, böbrek fonksiyon bozukluğuna ve immün yetmezliğe yol açabilen hematolojik bir malignitedir. Son yıllarda proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar ve otolog kök hücre nakli (OKHN) gibi tedavi seçeneklerinde sağlanan ilerlemelere rağmen hastalık hâlâ tam kür sağlanamayan ve klinik seyri oldukça heterojen olan bir tablodur. Bu nedenle, hastalığın patogenezinde rol oynayan genetik faktörlerin ve biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, hem risk sınıflaması hem de bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından büyük önem taşımaktadır.

Oksidatif stres, hematolojik maligniteler de dâhil olmak üzere birçok kanser türünün gelişiminde önemli bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim ailesi, reaktif oksijen türlerini (ROS) detoksifiye ederek hücrelerde oksidatif hasarı sınırlayan başlıca savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Bu aile içerisinde yer alan SOD1 geni, hücresel düzeyde süperoksit radikallerinin hidrojene peroksite dönüşümünde kritik rol oynamaktadır. Dolayısıyla SOD1'deki genetik varyasyonların oksidatif stres yanıtını etkileyerek tümör gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Literatürde SOD1 genine ait rs2234694 ve Ins/Del polimorfizmlerinin farklı kanser türlerinde duyarlılığı etkileyebildiği bildirilmiş olsa da, multipl miyelom ile ilişkileri yeterince araştırılmamıştır.

Amaç: Bu çalışmada, SOD1 rs2234694 ve Ins/Del polimorfizmlerinin MM gelişimindeki olası rolleri, tedavi yanıtı ile ilişkileri ve sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ağustos 2012 – Ocak 2024 tarihleri arasında MM tanısı almış 258 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 150 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dâhil edildi. Eksik verileri olan veya takip süresi yetersiz bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait demografik (yaş, cinsiyet), klinik (hastalık alt tipi, Durie–Salmon evresi, Revize ISS evresi) ve laboratuvar (hemoglobin, lökosit, trombosit, LDH, β2-mikroglobulin, CRP, albümin) verileri retrospektif olarak kaydedildi. Tüm hastalar ilk basamakta bortezomib temelli üçlü rejim (VCD: bortezomib, siklofosfamid, deksametazon veya VRD: bortezomib, lenalidomid, deksametazon) aldı. En az parsiyel yanıt (PR) elde edilen olgularda uygun hastalara otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulandı; nakil sonrası veya nakil adayı olmayan hastalara ise lenalidomid-deksametazon (LD) idame tedavisi verildi. Tedavi yanıtları, 2016 Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre (tam yanıt [CR], çok iyi parsiyel yanıt [VGPR], parsiyel yanıt [PR], stabil hastalık [SD], progresif hastalık [PD]) değerlendirildi.

Genetik analiz için periferik kandan elde edilen DNA örnekleri kullanılarak SOD1 rs2234694 ve Ins/Del polimorfizmleri PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 67.4 ± 11.4 yıl, %55'i erkekti. Kontrol grubuyla yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu. Takip süresince hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı (PFS) 17 ay, medyan genel sağkalımı (OS) ise 29 ay olarak bulundu. Hastaların %58.3'ü OKHN geçirmişti. İzlemde %47 hastada progresyon gelişirken, %22.8 hasta kaybedildi.

SOD1 rs2234694 polimorfizminin hasta ve kontrol grupları arasında dağılımında anlamlı fark izlenmedi (p=0.81). Buna karşın, SOD1 Ins/Del polimorfizminde I/I genotipi kontrol grubunda anlamlı derecede daha yüksek oranda (%81.3 vs %64, p=0.001) saptandı. Bu bulgu, I/I genotipinin MM gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

İlk basamak tedaviye yanıt (≥PR vs <PR) açısından rs2234694 (p=0.47) ve Ins/Del (p=0.71) genotipleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Genel yanıt

oranı ise yüksek olup, olguların %81.3'ü CR/VGPR/PR düzeyinde yanıt elde etti.

Rs2234694 polimorfizmi ile progresyon arasında ilişki saptanmadı (p=0.99). Ancak Ins/Del açısından I/I genotipi progresyon olmayan grupta daha sık görüldü (72.9% vs 61.2%). İ/D + D/D genotipleri ise progresyon gelişen hastalarda daha fazla izlendi (38.8% vs 27.1%). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da (p=0.09), dikkat çekici bir eğilim göstermektedir. Ayrıca, tedavi yanıtı ile progresyon arasında güçlü ilişki mevcuttu. CR/VGPR/PR yanıtı elde edenlerde progresyon belirgin şekilde daha düşüktü (97.9% vs 62.4%, p<0.001).

Rs2234694 ve Ins/Del genotipleri genel sağkalım ile anlamlı ilişki göstermedi (sırasıyla p=0.74 ve p=0.52).

Tartışma: Bu çalışma, SOD1 gen polimorfizmlerinin MM ile ilişkisini araştıran nadir çalışmalardan biridir. Bulgularımız, SOD1 rs2234694 polimorfizminin MM duyarlılığı, tedavi yanıtı ve sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını, ancak SOD1 Ins/Del polimorfizminin özellikle I/I genotipi ile koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir. Kontrol grubunda I/I genotipinin yüksek oranda bulunması, MM gelişimine karşı genetik bir bariyer oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, progresyon olmayan grupta I/I genotipinin daha sık izlenmesi ve p=0.09 ile istatistiksel anlamlılığa yaklaşması, klinik açıdan dikkate değer bir eğilim olarak yorumlanmıştır.

Tedavi yanıtı ve sağkalım ilişkisi ise literatürle uyumlu olarak, MM'de klinik seyri belirleyen en güçlü faktörün genetik varyantlardan ziyade tedaviye verilen yanıt olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Bu durum, MM'nin multifaktöriyel doğasını ve genetik faktörlerle çevresel/tıbbi müdahalelerin etkileşimini vurgulamaktadır.

Sonuç: SOD1 Ins/Del polimorfizminin I/I genotipi multipl miyelom gelişimine karşı koruyucu etki göstermektedir. Progresyon riskinin de I/I genotipinde daha düşük olma eğilimi göstermesi, bu varyantın hastalığın klinik seyrinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ancak tedavi yanıtı ve sağkalım açısından genetik varyantların belirleyici olmadığı görülmüştür. Bulgularımız, MM'nin genetik yatkınlık ve oksidatif stres ilişkisini destekler nitelikte olmakla birlikte, daha geniş örneklemli ve farklı popülasyonlarda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, SOD1, gen polimorfizmi, tedavi yanıtı, sağkalım

Tablo 4. İlk Sırada Verilen Tedavi Sonrası Progresyon durumu ile SOD1 geni Tedavi Yanıtı Arasında İlişki Değerlendirmesi

		Progresyon	Non-Progresyon	p-value
SOD1 rs2234694, n(%)	AA	81(95.3)	92(95.8)	0.99
	AC + CC	4(4.7)	4(4.2)	
SOD1 Ins/Del, n(%)	I/I	52(61.2)	70(72.9)	0.09
	I/D + D/D	33(38.8)	26(27.1)	
İlk Tedavi Yanıt, n(%)	CR/VGPR/PR	53(62.4)	94(97.9)	**<0.001**
	SD/PD	32(37.6)	2(2.1)	

Ki-kare test, p<0.05 anlamlı

Tablo 5. Son durum ile SOD1 geni sağkalım Arasında İlişki Değerlendirmesi

		Exitus	Alive	p-value
SOD1 rs2234694, n(%)	AA	54(96.4)	179(94.2)	0.74
	AC	2(3.6)	11(5.8)	
SOD1 Ins/Del, n(%)	I/I	38(67.9)	120(63.2)	0.52
	I/D	18(32.1)	70(36.8)	
İlk Tedavi Yanıt, n(%)	CR/VGPR/PR	32(64)	133(88.7)	**<0.001**
	SD/PD	18(36)	17(11.3)	

Ki-kare test, p<0.05 anlamlı

Table 1. Multipl miyelom tanılı hastalarda klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı

		Multiple Myeloma (n=258)	Healthy Controls (n=122)	p value
Age, mean±SD		67.4±11.4	65.4±8.6	0.10*
Sex,n(%)	Kadın	116(45)	55(49.1)	0.46†
	Erkek	142(55)	57(50.9)	
Hasta Özellikleri		**Mean±SD**	**Medyan (Min-Max)**	
Progresyon Time (ay)		28.8±22.2	17(1-173)	
OS (ay)		40.4±27.2	29(1-203)	
		n	**%**	
Transplant+(n=252)		147	58.3	
Progresyon+(n=181)		85	47	
Exitus+ (n=246)		56	22.8	
İlk Sıra Tedavi (n=209)				
CR/VGPR/PR		170	81.3	
SD/PD		39	18.7	
Durie Salmon Evre (n=218)				
1		50	22.9	
2		45	20.6	
3		123	56.4	
R-ISS (n=148)				
1		55	37.2	
2		41	27.7	
3		52	35.1	
Hemoglobin (g/dL)		10.84±2.25	10.7(3.90-17)	
B2MG (mg/L)		6256.62±2475.99	4520(440-29360)	
Albumin (g/dL)		3.66±0.72	3.83(1.6-5.50)	

Table 2. Multiple Myeloma ve Healthy Controls Göre Demografik ve SOD1 rs2234694/SOD1 Ins/Del Geninde İlişki/Fark Değerlendirmesi (n=370)

		Multiple Myeloma (n=258)	Healthy Controls (n=122)	p value
SOD1 rs2234694, n(%)	AA	245(95)	107(95.5)	0.81†
	AC + CC	13(5)	5(4.5)	
SOD1 Ins/Del, n(%)	I/I	165(64)	91(81.3)	**0.001†**
	I/D + D/D	93(36)	21(18.8)	

*Student's t, †Ki-kare test, p<0.05 anlamlı

Tablo 3. İlk Sırada Verilen Tedavi Yanıt durumu ile SOD1 geni Arasında İlişki Değerlendirmesi

İlk Sıra Tedavi Yanıt		CR/VGPR/PR	SD/PD	p-value
SOD1 rs2234694, n(%)	AA	159(93.5)	38(97.4)	0.47
	AC + CC	11(6.5)	1(2.6)	
SOD1 Ins/Del, n(%)	I/I	115(67.6)	25(64.1)	0.71
	I/D + D/D	55(32.4)	14(35.9)	

Ki-kare test, p<0.05 anlamlı

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-33 Referans Numarası: 181

İKİ BOMBAY OLGUSU; TÜRK KIZILAY İMMÜNOHEMATOLOJİ LABORATUVARININ SEROLOJİK VE MOLEKÜLER ANALİZ YAKLAŞIMI

Özgür Rüştü Güner[1], Mehmet Bakır Saygan[2], Ümüt Gümüş[2], Emre Mert[2], İlkay Çelik[2]

[1]Türk Kızılay Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü Laboratuvar Yönetimi Müdürlüğü
[2]Türk Kızılay Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü Orta Anadolu Bölge Kan Merkezi Müdürlüğü

Giriş: İlk kez 1952 yılında tanımlanan Bombay fenotipi; H antijen sentezi için gerekli olan ve fukoziltransferaz adı verilen işlevsel proteinin, bir nokta mutasyona bağlı olarak uygunsuz üretimi nedeniyle gelişmektedir (1). Oligosakkarit yapıdaki A ve B antijenleri ABO gen lokusu tarafından belirlenirken; H antijeni FUT1 (H) ve FUT2 (Se) genleri tarafından belirlenir. FUT1 ve FUT2 genleri sırasıyla eritroid seride ve salgılarda H antijeninin oluşmasından sorumludur. Bombay fenotipine sahip bireyler hem H hem de Se aktivitelerinin işlevsel olmaması nedeniyle H antijenini hiçbir şekilde geliştiremezler (2). Ebeveynleri arasında yüksek düzeyde akrabalık ilişkisi olan Bombay fenotipine sahip bireylerin; Tayvan'da 8.000'de 1, Hindistan'da 10.000'de 1, Kafkasyalılarda 250.000'de 1 ve Avrupa'da milyonda 1 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (3).

İmmünohematoloji Laboratuvarı çalışma prensibinde; antikor tarama testi pozitif ve ileri gruplama değerlendirmesi O grubu ile uyumlu gözüken durumlarda; serolojik testlere ek olarak, eritrosit yüzeylerinde H antijeninin araştırılması ve O hücre ile ters gruplama testi ile plazmada anti-H antikorlarının belirlenmesi Bombay kan grubunun farkına varılabilmesi açısından çok önemlidir (Tablo1).

Olgular: Türk Kızılay Ankara İmmünohematoloji Laboratuvarında Mayıs 2025'te, O kan grubuna (DG Gel ABO/Rh, Medion Grifols Diagnostics AG, İsviçre) sahip, antikor tarama testi (Sero-Cyte Pool 0.8%, Medion Grifols Diagnostics AG, İsviçre) pozitif iki bağışçı için Bombay tarama prensibine uygun şekilde ek serolojik testler uygulandı. Birbirleriyle akrabalık durumu olmayan, farklı coğrafik bölgelerde ikamet eden, 34 ve 35 yaşındaki bu iki erkek bağışçının eritrositlerinde H antijeni araştırması (Anti-H Mono-Type, Medion Grifols Diagnostics AG, İsviçre) yapıldı ve ardından plazmalarıyla, ters gruplama testlerinde O hücre (Serigrup Diana 4, Medion Grifols Diagnostics AG, İsviçre) ile test edildi. Eritrosit yüzeylerinde H antijenin olmadığı ve O hücre ile reaksiyon verdikleri, dolayısıyla anti-H antikorlarına sahip oldukları değerlendirildi. Bombay ile uyumlu serolojiye sahip oldukları fark edilen donörlerin numuneleri, genotipleme çalışması ile; FUT1 ve FUT2 genlerinde nokta mutasyon olup olmadığının araştırılması için Grifols San Marcos İmmünohematoloji Laboratuvarına gönderildi. Her iki donörün FUT1 geni exon 4 segmentinin genetik analizi, Bombay fenotipiyle ilişkili mutasyonu (826C>T) gösterdi ve "FUT1*01N.12, FUT1*01N.12" genotipi olarak rapor edildi. FUT2 geninde exon 2 segmentinde belirlenen; 461G>A, 772G>A, 204A>G, 249C>T, 993A>G mutasyonlarından 461G>A (W154X) her iki donör için "non-sekretor" fenotiple ilişkilidir (4) ve "FUT2*01N.02, FUT2*01N.02." genotipi olarak rapor edildi. Donörlerin ABO genotiplemesi A ve AB gruplarını gösterse de donörlerin Bombay olmaları nedeniyle H antijeni yokluğunda, genetik yapılarına uygun bir şekilde eksprese etmeleri gereken A ve B antijenlerini geliştiremedikleri anlaşıldı.

Tartışma: Bombay kan grubu fark edilemediğinde, plazmalarında anti-H bulunan hastalara H antijeni içeren kan transfüzyonu yapılırsa ölümcül akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişme riski söz konusudur. Bu bireyler yalnızca otolog kan veya Bombay olan başka bir bireyden kan alabilirler. Bu nedenle birinci derece aile üyelerinin ve akrabalarının kan grubu açısından taranması önerilir. Ayrıca acil bir durumda iletişime geçilebilmesi için kan bankası kayıtlarında nadir kan grubuna sahip bireyler olarak ulaşılabilir olmaları önemlidir. Nadir kan bankacılığında kriyoprezervasyon uygulaması ve ihtiyaç anında nadir kan bileşenlerinin kan bankaları arasında transferini sağlayan düzenlemeler önerilmektedir (4). Bombay fenotipli hastalar için planlı cerrahi girişimler öncesinde akut normovolemik hemodilüsyon tekniği de öneriler arasında yer almaktadır. Diğer yandan kök hücrelerle yapılan yeni araştırmalar, güvenlik sorunu çözüldüğünde hücresel replasman tedavilerine olanak tanıyarak, in vitro evrensel bir kan grubu donörü üretme fırsatı sağlayabilir (5).

Sonuç: Her yıl üç milyona yakın kan bağışçısının gruplama testlerinin yapıldığı Türk Kızılay Laboratuvarlarında bu olguların kan bankacılığı tarafında nasıl yönetildiğini, nadir kan gruplarından şüphelenildiğinde uygun laboratuvar incelemesinin yapılmasının ve Bombay fenotipinin tanımlanması ve transfüzyon merkezleri tarafında yönetilmesinin önemini vurgulamayı amaçladık. Bölge Kan Merkezi Laboratuvarlarında ve Transfüzyon Merkezlerinde antikor tarama testi pozitif olduğu durumlarda; ters gruplama prosedürüne "O" hücre kontrolünün eklenmesi ve anti-H Lektin testi ile H antijeni araştırmasının dahil edilmesinin Bombay fenotipinin belirlenmesine sağlayacağı fayda ile, ölümcül akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu riskini azaltmak amacıyla zorunlu olmasını önermekteyiz. Türk Kızılay ilk planda, düzenli donörlerin genişletilmiş eritrosit antijen profilini belirleyerek, tanımlanmış antikorları olan hastalara uygun kanın teminini ve ardından nadir kan grupları ve düşük frekanslı grupların tedarik yönetimi ile transfüzyon merkezlerinin ihtiyaçlarını karşılamayı hedeflemektedir.

Anahtar kelimeler: blood, group, bombay, antigen, hemolytic transfusion reaction, rare blood group, immunohematology

Kaynaklar

1. Qadir H, Larik MO, Iftekhar MA. Bombay Blood Group Phenotype Misdiagnosed As O Phenotype: A Case Report. Cureus. 2023 Sep 19;15(9):e45555. doi: 10.7759/cureus.45555. PMID: 37868503; PMCID: PMC10586525.
2. Çetinkaya RA, Yılmaz S, Gül D, Yılmaz S, Avcı İY, Eyigün CP. Bombay Blood Group in a Turkish Family: Serological and Molecular Analysis. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015 Sep;31(3):396-7. doi: 10.1007/s12288-014-0440-y. Epub 2014 Aug 6. PMID: 26085730; PMCID: PMC4465519.
3. Reid ME, Lomas-Francis C. The blood group antigen facts book. 2. New York: Elsevier Academic Press; 2004. [Google Scholar]
4. https://www.bombaybloodgroup.org/article/extremely-rare-blood-group-patient-istanbul-organised-bangalore
5. Suraci N, Mora M. Bombay blood phenotype: Laboratory detection and transfusions recommendations. Int J Blood Transfus Immunohematol 2016;6:8–11.

Tablo 1. Bombay ve O Grubu için Ayırt Edici Serolojik Test Özellikleri

Kan Fenotipi	*Anti-A*	*Anti-B*	*Anti-AB*	*A Hücre*	*B Hücre*	*O Hücre*	*Anti-H Lektin*
O Grubu	-	-	-	+	+	-	+
Bombay	-	-	-	+	+	+	-

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-34 Referans Numarası: 184

BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA MOLEKÜLER KAN GRUPLAMA TEKNİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE UYGULANMASI

Dilek Gürlek Gökçebay[1, 2], Willy Albert Flegel[1]

[1]Department Of Transfusion Medicine, National Institutes Of Health, Bethesda, Abd
[2]Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Giriş-Amaç: Kan, tek kaynağı insan olan ve tedavi amaçlı hayat kurtaran bir tedavi aracıdır. Kan gruplarının belirlenmesi için uygulanan klasik serolojik yöntemler, özellikle daha önce çok sayıda transfüzyon almış olan hastalarda yetersiz kalabilir. Önceki transfüzyondan kaynaklanan donör eritrositlerinin dolaşımda bulunması serolojik olarak doğru kan grubu tespitini engeller. Kan grubu antijenlerinin genetik olarak tanımlanması ile birlikte DNA temelli moleküler kan grubu tayini de birçok ülkede yapılabilmektedir (1). Bu çalışmanın birincil amacı, β-talasemi majörlü çocuklarda seroloji ile bildirilen fenotip ile eritrosit genotipleme sonuçlarını karşılaştırmaktır. İkincil amaçlar ise transfüzyon yükü, demir birikimi ve organ hasarının fenotip ile genotipleme arasındaki tutarsızlıklar ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Bu prospektif çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği Talasemi Polikliniği'nde düzenli transfüzyon alan, 1-24 yaş arası, genetik olarak doğrulanmış 51 beta talasemi majör hastası dahil edilmiştir. Uluslararası Talasemi Federasyonu (TIF) kılavuzuna uygun olarak (Cappellini vd., 2014) hastalara 3-4 haftada bir 10-15 cc/kg ABO, Kell ve RhD,C,c,E,e uyumlu, löko-filtreli eritrosit konsantreleri vital bulgu takibi yapılarak 4 saatten kısa sürede transfüze edilmektedir. Kliniğimizde izlenen tüm talasemi hastalarına ilk transfüzyon öncesinde genişletilmiş eritrosit fenotiplemesi (ABO, Kell ve RhD,C,c,E,e) serolojik yöntemlerle yapılmakta ve alloantikor gelişimi her transfüzyon öncesi direk ve indirek coombs testleri bakılarak araştırılmaktadır. Alloantikor saptanan hastalarda antikor tanımlama paneli (Across, Dia Pro, Kocaeli, Türkiye) ile antikor tiplendirilmiştir. Eritrositlerin fenotipik analizi

hastanemizde jel santrifügasyon yöntemi ile yapılmıştır (Across, Dia Pro, Kocaeli, Türkiye). Hastalara ait demografik bilgiler, serolojik kan grubu kayıtları ve son 1 yılı içeren transfüzyon sayıları hastane bilgi sisteminden kaydedilmiştir. Tüm talasemi hastaları 6 ayda bir kardiyoloji tarafından ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmektedir. Demir birikimi 8 yaşından büyük hastalara kardiyak (T2*) ve hepatik (R2*) MRI ile değerlendirilmiştir. Eritrosit genotipleme için hastalardan (EDTA) içeren 2 tüpe 5 ml periferik kan örneği alındıktan sonra DNA izole edilerek (HEA) BeadChip DNA array yöntemi uygulanmıştır.

Bulgular: Eritrosit genotipleme ile 51 hastadan 1734 antijen tanımlandı ve bunlardan Rh ve Kell sistemlerine ait 306 antijen kayıtlı fenotip sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Kayıtlı serolojik fenotip ile genotipleme arasında 1 ila 3 tutarsızlık bulunan 25 hasta tespit edildi (%49) (Tablo 1). Bilinen alloantikorları olan 3 hasta, son 5 yıl içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla eritrosit transfüzyonu almıştı (p = 0.015). Fenotip-genotip tutarsızlıkları olan hastalarda hepatik demir yüklenmesi eğilimi vardı (84% vs. 58%, p = 0.071). Büyüme, transfüzyon yükü, ferritin düzeyleri, karaciğer fonksiyonları ve kalp fonksiyonları dahil olmak üzere diğer klinik parametreler, tutarsızlıkları olan ve olmayan hastalar arasında benzerdi (Tablo 2). Eritrosit genotipleme 15 hastada gereksiz antijen kısıtlamalarının (C, E) gevşetilmesine olanak sağladı ve 10 hastada alloimmünizasyonu riski oluşturan, şimdiye kadar fark edilmeyen antijen (C, E, c ve K) kısıtlamaları ortaya çıkardı.

Sonuç: Çalışmamızda talasemi majorlu hastaların yarısında fenotip ve genotip arasında uyumsuzluk vardı. Türkiye'de 2013 yılında yapılan benzer bir çalışmada da talasemi hastalarının %51'inde fenotip-genotip uyumsuzluğu bildirilmiştir (2). Ancak ülkemizde 10 yıldan fazla süredir moleküler yöntemler kan bankacılığında rutin uygulamaya girmiş değildir. Eritrosit genotipleme, daha önce farkedilmeyen antijenleri ortaya çıkararak ve gereksiz kısıtlamaları ortadan kaldırarak hastalarımızın transfüzyon uygulamalarında hızlı bir iyileşme sağlamıştır. Hızlı sonuç veren yüksek verimli bir yöntem olan eritrosit genotiplemenin yaygın olarak uygulanması, kronik transfüzyon alan hastalarda kan grubu antijen eşleşmesini geliştirecek ve alloimmünizasyonun azalmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: talasemi, transfüzyon, moleküler immünohematoloji

Kaynaklar

1-Fasano RM, Chou ST. Red blood cell antigen genotyping for sickle cell disease, thalassemia, and other transfusion complications. Transfus Med Rev 2016;30:197-201.

2-Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the management of transfusion-dependent B-thalassaemia (TDT). 5th ed. Cyprus: Thalassemia International Federation, 2025.

3-Bakanay SM, Ozturk A, Ileri T, Ince E, Yavasoglu S, Akar N, et al. Blood group genotyping in multi-transfused patients. Transfus Apher Sci 2013;48:257-61.

Serolojik test sonuçları (fenotip) ile genotipleme sonuçları arasındaki uyum. Sonuçların çoğu fenotip ve genotipleme arasında uyumluydu (yeşil). Bazı uyumsuzluklar alloimmünizasyon riski oluşturmaktadır (kırmızı). Diğer uyumsuzluklar ise gereksiz antijen kısıtlamalarına yol açmaktadır (sarı).

	Phenotype		
Genotyping	+/-	+/+	-/+
Rh system	C+c-	C+c+	C-c+
*RHCE*C/RHCE*C*	12	4	0
*RHCE*C/RHCE*c*	5	19	2
*RHCE*c/RHCE*c*	0	4	5
Rh system	E+e-	E+e+	E-e+
*RHCE*E/RHCE*E*	0	0	0
*RHCE*E/RHCE*e*	0	7	12
*RHCE*e/RHCE*e*	0	2	30
Kell system	K+k-	K+k+	K-k+
*KEL*01/KEL*01*	0	0	0
*KEL*01/KEL*02*	0	0	2
*KEL*02/KEL*02*	0	0	49

Fenotip ve genotip uyuşmazlığı olan hastaların klinik özellikleri

	Fenotip/genotip		
Parametre	Uyumlu (n=26)	Uyumsuz (n=25)	p
Cinsiyet			
Erkek	14	10	0.66
Kız	12	15	
Uyruk			
Türk	16	9	0.07
Suriye	10	16	
Yaş (yıl)	12.5±7.1	14.1±4.8	0.33
Ağırlık (SDS)	-0.55±1.01	-0.73±1.44	0.20
Boy (SDS)	-0.99±1.17	-1.69±1.24	0.90
Vücut kitle indeksi (SDS)	-0.15±0.86	0.24±1.27	0.63
Hemoglobin (g/dL)	9.3±0.72	9.3±1.07	0.55
Transfüzyon sayısı (n)	68.6±22.1	68.1±35.9	0.92
AST (IU/L)	31.6±17.1	56.8±89.6	0.15
ALT (IU/L)	34.0±29.4	75.8±155.5	0.35
Total bilirubin (mg/dL)	2.05±0.84	2.38±1.42	0.15
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.61±0.21	0.67±0.24	0.26
Ferritin (µg/L)	1350±658	2024±1281	0.11
Karaciğer demir (R2*, msec)	5.8±3.7	4.5±4.1	0.12
Myokard demir (T2*, msec)	20.0±2.6	20.3±5.5	0.96
Sol ventrikül EF (%)	67.6±4.9	68.9±2.8	0.07

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-35 **Referans Numarası: 185**

TÜRKİYE TRANSPLANT MERKEZLERİ KİMERİZM YAKLAŞIMI ANKET ÇALIŞMASI

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (Allo-HSCT) birçok malign hematolojik hastalığın tedavisinde küratif amaçlı kullanılmakla birlikte nakil sonrası engraftman yetersizliği ve relaps gibi birçok istenmeyen durumun gelişme potansiyeli söz konusudur. Allo-SCT sonrası donor kimerizminin monitörizasyonu, engratman ve relaps açısından önemlidir(1). Kimerizm testi ile pratikler merkezden merkeze değişebilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'de Allo-SCT deneyimi olan transplant merkezlerine yönelik bir anket yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Allo-SCT deneyimi olan Türkiyede pediyatrik ve erişkin transplant merkezlerine yönelik 15 sorudan oluşan bazıları çoktan seçmeli bazıları açık uçlu sorular içeren bir anket yapılmıştır. Çalışma öncesi Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış (2025/72) ve Türk Hematoloji Derneği'nin resmi web sitesinde duyurulmuştur. Bazı çoktan seçmeli sorularda birden fazla seçenek işaretleme hakkı tanınmıştır. Anket öncesi elektronik ortamda formu dolduran nakil merkezi sorumlularından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Anket içeriğinde dolduran hekimden Allo-SCT yapan merkez bilgileri, pediyatrik ve/veya erişkin hasta grubunun belirtilmesi, merkezde yapılan yıllık allo-SCT sayısı, uygulanabilen nakil türleri (akraba içi, akraba dışı, haploidentik ve kord kanı), nakil sonrası kimerizm testi isteme zamanı, kullanılan hücre kaynağı (periferik kan ve/veya kemik iliği), testin özel bir populasyonda bakılıp bakılmadığı (B/T/NK hücre serisi veya CD34 hücre populasyonu), kimerizm tayini için hangi yöntemin kullanıldığı, sonucun ne kadar süre içinde alınabildiği, sonucun alındığı laboratuvarın akredite olup olmadığı, testin hangi endikasyon(lar) için istendiği, myeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu rejimlere göre kimerizm isteme endikasyonunun değişip değişmediği, HLA kaybı relaps testinin kullanılıp kullanılmadığını belirtmesi istenmiştir. Anketi dolduran katılımcıların test pratiği ve anket hakkındaki görüşeri de arzu eden hekimlerden açık uçlu bir soruyla alınmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya 17 (%56,7) üniversite hastanesi, 3 (%10) eğitim araştırma hastanesi, 1 (%3,3) şehir hastanesi ve 9 (%30) özel hastane olmak üzere 30 merkez katılmıştır. Bu merkezlerin 23'ü (%76,7) erişkin, 7 'si (%23,3) pediyatrik yaş grubu hastalara aktif olarak allo-SCT uygulamaktadır. On sekiz (%60) merkezin yıllık allo-SCT sayısı 40'dan fazladır. Altı (%20) merkez yıllık 20-40 arası, 2 (%6,7) merkez 10-20 arası, 4 (%13,3) merkez 0-10 arası nakil yapmaktadır. Yirmi (%66,7) merkez akraba içi yanında akraba dışı ve haploidentik Allo-SCT uygulamaktadır. Altı (%20) merkez ise bunlara ek olarak kord kanı kaynaklı Allo-SCT yapabilmektedir. Haploidentik Allo-SCT yapabilen merkez oranı %90'dır. Kimerizm gönderim zamanı olarak 17 (%56,7) merkez nakil sonrası ilk 1 ay içinde ve takibinde 3. ay, 6.ay ve 1. yılda olmak üzere test gönderimini benimsemiştir. Dört (%13,3) merkez ise sadece ilk 1 ay içinde kimerizm testi istemektedir. Merkezlerin hangi sıklıkta kimerizm testi istedikleri süreler Tablo-1'de sunulmuştur. Myeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu rejimlere göre isteme endikasyonu veya sıklığının değişip değişmediğinin belirtilmesi açısından, 27 (%90) merkez hazırlama rejiminin bu duruma herhangi bir etkisinin olmadığını, 2 (%6,6) merkez azaltılmış rejim nedeniyle miks kimerizm olabileceğinden istem sıklığını arttırıldığını, 1 (%3,3) merkez ise myeloablatif rejimlerde ayda bir olacak şekilde daha sık kimerizm takibi yaptığını ifade etmiştir. Kimerizm sonuç süresi olarak 21 (%70) merkez ilk 15 gün içinde sonucu elde edebilirken, 8 (%26,7) merkez ise 16-30 gün arasında elde edebildiğini belirtmiştir. Hücre kaynağı olarak 14 (%46,7) merkez sadece periferik kan kullanırken 16 (%53,3) merkez ise periferik kan ve/veya kemik iliğini kullanmaktadır. Hücre kaynağı olarak sadece kemik iliği kullanan merkez bulunmamaktadır. Yirmi üç (%76,7) merkez kimerizmi özel bir populasyonda bakmazken; 5 (%16,7) merkez T hücre serisinde, 2 (%6,7) merkez ise CD34 hücre populasyonunda incelemeye almaktadır. B hücre populasyonunda bakan merkez bulunmamaktadır. Kimerizm araştırma yöntemi olarak en sık (%50) kısa tandem tekrarlar (STR) yöntemi kullanılmaktadır. Merkezlerin kullandıkları yöntemler Tablo-2'de belirtilmiştir. Yirmi olgu (%66,7) test sonucunu akredite bir laboratuvardan aldığını belirtimiştir. Yirmi altı (%86,7) merkez HLA relaps kaybı testini kullanmadığını belirtmiştir. Kimerizm isteme endikasyonları açısından en sık görüş (%56,7) engraftman monitörizasyonu, immunoterapi (donor lenfosit infüzyonu) planlanması ve relapsı öngörme olmuştur. Merkezlerin kimerizm isteme endikasyonları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tartışma: Anketimiz merkezler arasında kimerizm testine bakış açısını ve uygulamadaki farklılıkları ortaya koymaktadır. Katılımcıların seçimlerinde teste ulaşım ve geri ödemedeki sınırlamalar da etkili olmakla birlikte bazı merkezlerde testin özellikle miks kimerizm durumlarında 2-3 hafta kadar sıklıkta ve T hücre, myeloid hücreler gibi alt gruplarda da ayrı ayrı bakabildiği göze çarpmaktadır. Seri spesifik kimerizmin tam kandan yapılan analize göre relapsı öngördürmede daha duyarlı olduğu görüşü hakim olsa da ülkemize yaygın şekilde kullanılamadığı görülmektedir (2,3). Ankete katılan bazı merkezler post-transplant kimerizm isteme süresini 28. gün olarak belirlemeyi önermiştir. Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedaviler Cemiyeti (ASTCT) ise kimerizm analizini stabil engraftman sağlanana kadar 2-4 haftada bir ve sonrasında 1, 3, 6 ve 12.aylarda değerlendirmeyi önermektedir(3). Bununla birlikte engraftman süresinin ve kimerizm testine yaklaşımın hastalık tipi (aplastik anemi gibi benign hematolojik hastalıklar ve lösemiler gibi hematolojik maligniteler) ve kullanılan hazırlama rejiminden (MAC/RIC) etkilenebileceğini de vurgulamak gerekir. Genel olarak kullanılan yöntem STR olsa da özellikle NGS'in relapsı öngördürmede daha üstün olduğu görüşü hakimdir(4). Yüksek sensitiviteli yöntem kullanıldığı sürece hücre kaynağı olarak kemik iliğinin periferik kandan daha üstün olduğunu gösterir bir kanıt bulunmamaktadır (1). Aplastik anemi ve talasemi gibi benign hematolojik hastalıklarda relapsı öngördürmede kimerizm testi ön plana çıkmaktadır. Malign hematolojik hastalıklarda ise sonuçlar bazen çelişkili olabilmekle birlikte morfolojik değerlendirme ve kalıntı hastalık takibi ile beraber yorumlanmalıdır. Anket sonuçlarına dayanılarak özellikle haploidentik nakillerde relapsı öngördürücü potansiyeli bulunan HLA kaybı relaps testinin de ülkemizde yaygın kullanılamadığı görülmektedir.

Sonuç: Türkiye'de allo-SCT uygulayan merkezlerin kimerizm ile ilgili pratiklerini belirleme amacı taşıyan bu anket çalışmamızda, sonuçlar gelecekte yapılacak daha geniş çaplı çalışmalar için yol gösterici özelliktedir. Daha geniş sayıda merkezin katılacağı ve daha fazla parametrenin belirlendiği uluslararası düzeyde çalışmaların yaygınlaşması, klinisyenlerin kimerizm testi uygulama ve yorumlama bakış açısını geliştirecektir.

Anket Linki: https://forms.gle/1Mg4wAs4z1inHUVv7

Anahtar kelimeler: kimerizm, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, HLA kaybı relaps

Kaynaklar

1-Blouin AG, Askar M. Chimerism analysis for clinicians: a review of the literature and worldwide practices. Bone Marrow Transplant. 2022 Mar;57(3):347-3592

2-Horn B, Soni S, Khan S, Petrovic A, Breslin N, Cowan M, et al. Feasibility study of preemptive withdrawal of immunosuppression based on chimerism testing in children undergoing myeloablative allogeneic transplantation for hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant. 2009;43(6):469–76.

3-Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2001;7(9):473–85.

4-Haugaard AK, Kofoed J, Masmas TN, Madsen HO, Marquart HV, Heilmann C, et al. Is microchimerism a sign of imminent disease recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? A systematic review of the literature. Blood Rev. 2020;44:100673.

Tablo 1. Merkezlerin Allo-SCT Sonrası Kimerizm Testi İsteme Süreleri

Kimerizm testi isteme zamanı	*Merkez (n/%)*
İlk 1 ay içinde	2 (%13,3)
İlk 1 ay içinde ve 3. ayda	2 (%6,7)
İlk 1 ay içinde ve 3 ve 6. ayda	3 (%10)
İlk 1 ay içinde ve 3 ve 12.ayda	1 (%3,3)
İlk 1 ay içinde ve 3, 6 ve 12. ayda	17 (%56,7)
İlk 1 ay içinde ve 6 ve 12.ayda	1 (%3,3)
3, 6 ve 12. ayda	1 (%3,3)

Tablo 2. Kimerizm Yöntemi

Yöntem	*Merkez (n/%)*
Floresan in situ hibridizasyon (FISH)	2 (% 6,7)
Kantitatif revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT qPCR)	8 (% 26,7)
RT qPCR ve digital droplet PCR	1 (% 3,3)
Short Tandem Repeats (STR)	15 (% 50)
STR ve RT qPCR	1 (% 3,3)
FISH ve STR	1 (% 3,3)
Yeni nesil dizileme (NGS)	2 (% 6,7)

Tablo 3. Merkezlerin Allo-SCT Sonrası Kimerizm İsteme Endikasyonları	
Endikasyon	***Merkez (n/%)***
Engraftman monitörizasyonu	4 (% 13,3)
Engraftman monitörizasyonu, immunoterapi (DLI) planlanması	1 (% 3,3)
Engraftman monitörizasyonu, immunoterapi (DLI) planlanması, relapsı öngörme	17 (% 56,7)
Engraftman monitörizasyonu, immunoterapi (DLI) planlanması, relapsı öngörme, donor kaynaklı maligniteyi öngörme	4 (%13,3)
Engraftman monitörizasyonu, immunoterapi (DLI) planlanması, donor kaynaklı maligniteyi öngörme	1 (%3,3)
Engraftman monitörizasyonu, relapsı öngörme	1 (%3,3)
Relapsı öngörme	1 (%3,3)
İmmunoterapi (DLI) planlanması	1 (%3,3)

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-36 **Referans Numarası: 189**

YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA ENFEKSİYON SIKLIĞI, ZAMANLAMASI VE ÖNGÖRDÜRÜCÜ FAKTÖRLER: GERÇEK YAŞAM VERİSİNE DAYALI RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Özlem Candan [1], Narmin Naghizada[2], Tekin Tunçel[3], Beyza Melek Palaz[2], Mustafa Alperen Tunç[2], Derya Demirtaş[1], Ahmet Mert Yanık[1], Arda Bayar[1], Seçil Salim[1], Fatma Temiz[1], Ceren Uzunoğlu Güren[1], Fatma Arıkan[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Zekaver Odabaşı[3], Tayfur Toptaş[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji

Giriş: Multipl miyelom (MM), erişkin yaş grubunda görülen en sık plazma hücre neoplazisi olup tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Medyan tanı yaşı 65'in üzerindedir ve ileri yaş, beraberinde getirdiği immün yaşlanma ile enfeksiyon riskini daha da artırır. MM'de immün yetmezlik çok boyutludur; hipogamaglobulinemi, kemik iliği yetersizliği ve tedaviye bağlı sitopeniler enfeksiyon riskini artırır. Literatürde enfeksiyon riskinin sağlıklı popülasyona göre 7 kat arttığı, özellikle tanı sonrası ilk 6 ayda en yüksek olduğu belirtilmiştir. Enfeksiyonlar MM'de erken mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir ve bu nedenle sıklık, zamanlama ve risk faktörlerinin belirlenmesi, kişiselleştirilmiş profilaksi için kritik önemdedir.

Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışması, 2016–2024 yılları arasında üçüncü basamak bir merkezde tanı alan ve indüksiyon tedavisi uygulanan 161 yeni tanı MM hastasını içermektedir. Dahil edilme kriterleri; 18 yaş üzerinde olmak, daha önce sistemik tedavi almamış olmak, standart bortezomib veya lenalidomid temelli rejimlerle indüksiyon almış olmak ve en az 6 ay takip edilmek şeklinde belirlenmiştir. Tanı anında aktif enfeksiyonu bulunanlar, COVID-19 öyküsü olanlar veya profilaktik antibiyotik kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Klinik veriler elektronik dosyalardan elde edilmiş olup yaş, cinsiyet, komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar), ISS evresi, paraprotein tipi, performans durumu ve uygulanan indüksiyon rejimi kayıt altına alınmıştır.

Enfeksiyon, klinik veya mikrobiyolojik olarak doğrulanan ve antimikrobiyal tedavi ve/veya hastaneye yatış gerektiren epizot olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonların zamanlaması 0–3 ay (erken dönem), 3–6 ay (ara dönem) ve 6–12 ay (geç dönem) olarak sınıflandırılmıştır. Nötrofil ve lenfosit sayıları, enfeksiyon epizoduna en yakın 48 saat içinde alınmış tam kan sayımından elde edilerek febril enfeksiyonlarla karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizde kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher testi, sürekli değişkenler Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmektedir. Analizler Python (v3.11) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Toplam 161 hastanın medyan yaşı 64 (59–73) olup %59'u erkek olarak saptanmıştır. En sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon (%26,7), diabetes mellitus (%23,6) ve kronik böbrek hastalığı (%15,5) olarak belirlenmiştir. ISS evrelemesine göre hastaların %40,4'ü evre III, %18,6'sı evre II, %20,5'i evre I olarak sınıflandırılmıştır. En sık kullanılan indüksiyon rejimi VCD (%52,8) olup, bunu VRD (%23,6), VD/RD (%7,5) ve diğer protokoller (%16,1) takip etmiştir.

İlk 12 ayda 82 hasta (%50,9) en az bir enfeksiyon geçirmiştir. Enfeksiyon sıklığı zaman aralıklarına göre anlamlı farklılık göstermiştir: 0–3 ayda %27,3, 3–6 ayda %15,5, 6–12 ayda %14,3 (p=0,004). Bu bulgu, özellikle tedavinin ilk 3 ayının kritik dönem olduğunu ortaya koymuştur.

İndüksiyon rejimlerine göre enfeksiyon oranları; VD/RD grubunda %83,3, diğer protokollerde %61,5, VCD'de %60, VRD'de %44,7 olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,10). VD/RD grubundaki yüksek oran, bu rejimin daha ileri yaşlı ve ek hastalıkları olan hastalara uygulanmasıyla ilişkili olmuştur.

Enfeksiyon tipleri arasında pnömoni (%34,1) ilk sırada yer almış olup bunların %64'ü CTCAE'ye göre grade 3–4 şiddetinde seyretmiştir. İdrar yolu enfeksiyonları %26,8, fokusu olmayan enfeksiyonlar %13,4, kateter ilişkili enfeksiyonlar %6,1 oranında izlenmiştir. Kateter ilişkili enfeksiyonların tamamı (%100) grade 3–4 düzeyinde gerçekleşmiştir. Enfeksiyon geçiren hastaların %58,3'ü (n=48) hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir.

Mikrobiyolojik olarak 41 kültür pozitif epizot saptanmıştır. E. coli (%29,3), Klebsiella spp. (%17,1) ve Pseudomonas aeruginosa (%14,6) en sık izole edilen gram-negatif bakteriler olurken; Streptococcus pneumoniae (%12,2) ve Staphylococcus aureus (%12,2) gram-pozitiflerde öne çıkmıştır. E. coli izolatlarının %50'si TMP-SMX'e dirençli bulunmuş, hiçbir izolat tam levofloksasin duyarlılığı göstermemiştir. Gentamisine duyarlılık %66,7 oranında saptanmıştır. Bu bulgular, empirik antibiyotik seçiminde direnç paternlerinin önemini ortaya koymuştur.

Febril ve non-febril enfeksiyonlarda hematolojik parametreler karşılaştırıldığında nötrofil sayısı febril epizotlarda daha düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır (3085/mm^3 vs. 3913/mm^3; p=0,084). Buna karşın lenfosit sayısı febril olgularda anlamlı derecede düşük saptanmıştır (652/mm^3 vs. 805/mm^3; p=0,040).

Çok değişkenli analizde ileri ISS evresi (OR: 3,83; p<0,001), diabetes mellitus (OR: 3,64; p=0,023) ve kronik böbrek hastalığı (OR: 6,01; p=0,013) enfeksiyon için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve hipertansiyon anlamlı bulunmamıştır.

Yaş ≥75, enfeksiyon insidansı (%69,2 vs. %46,3; p=0,044) ve bir yıllık mortalite (%31,2 vs. %8,3; p=0,016) açısından anlamlı yüksek risk taşımıştır. İlk yıl mortalite oranı tüm kohortta %10,6 olarak saptanmıştır. ISS evresi mortaliteyi öngörmemiştir (p=0,579); yaş ve komorbiditeler daha baskın faktörler olarak öne çıkmıştır.

Hastaneye yatış oranı ISS evresiyle ilişkili bulunmuştur: evre I'de %16,7, evre II'de %37,5, evre III'te %70 (p<0,001). kronik böbrek hastalığı (KBH) de bağımsız olarak yatış riskini artırmıştır (p=0,042).

Tartışma: Çalışmamız, MM hastalarında enfeksiyonların özellikle tedavinin ilk üç ayında yoğunlaştığını göstermiştir. Bu bulgu, İsveç Myeloma Registry verileri ve Sørrig ve arkadaşlarının Danimarka'da yürüttüğü kohort çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Pnömoni en sık enfeksiyon tipi olarak saptanmış olup, yüksek orandaki grade 3–4 pnömoniler mortaliteyi artırabilecek potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Gram-negatif bakterilerin baskınlığı, özellikle üriner ve gastrointestinal Kaynakların önemine işaret etmiştir.

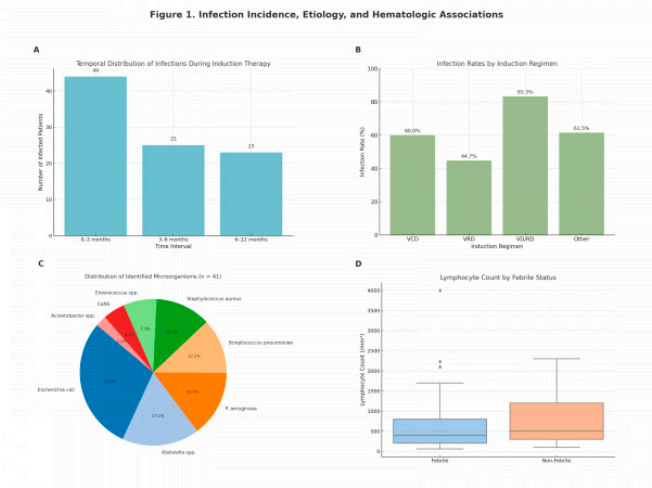
Antibiyotik direnç verilerimiz, E. coli izolatlarında TMP-SMX ve levofloksasin direncini ortaya koymuştur. Bu durum, profilaksi seçiminde güçlük yaratmıştır. TEAMM çalışması, levofloksasin profilaksisinin erken dönemde febril epizotları azalttığını göstermiştir; ancak kohortumuzda duyarlılık düşüklüğü nedeniyle levofloksasin profilaksisi rutin olarak önerilememiştir. Bunun yerine ileri ISS evresi, diabetes mellitus veya kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi risk faktörleri olan hastalarda, kısa süreli ve merkez bazlı direnç paternleri dikkate alınarak uygulanmasının daha uygun olabileceği sonucuna varılmıştır.

Lenfopeninin febril enfeksiyonlarla anlamlı ilişkisi, bu parametrenin gelecekte enfeksiyon öngörüsünde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bu bulgu, 2025 Blood Advances verileriyle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, yaşlı ve frail hastaların hem enfeksiyon hem de mortalite açısından yüksek risk altında olduğu saptanmıştır. Bu durum, tedavi planlamasında bu grubun daha yakın takip edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

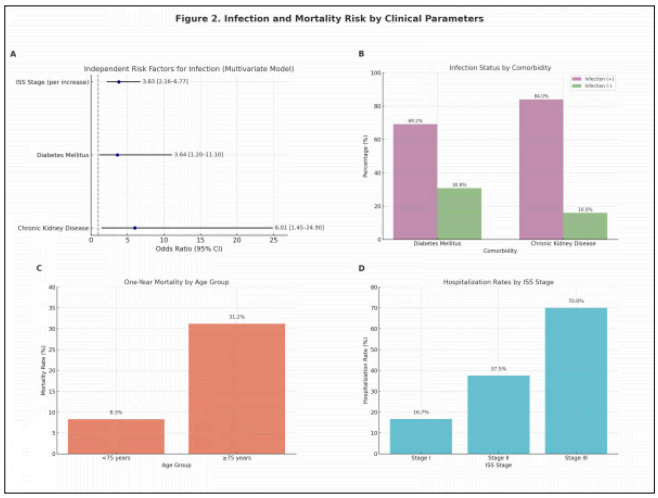
Sonuç: Bu çalışma, multipl miyelom tedavisinde enfeksiyonların özellikle indüksiyonun erken döneminde ciddi bir klinik sorun olduğunu

göstermektedir. İleri ISS evresi, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı enfeksiyon ve hastaneye yatış için bağımsız öngördürücü faktörlerdir. Yaşlı hastalar, enfeksiyon ve mortalite açısından daha çok risk altındadır. Lenfopeni, febril enfeksiyonların öngörülmesinde değerli bir biyobelirteç olabilir. Çalışmamız, kolay ulaşılabilir klinik parametrelerin erken risk sınıflandırmasında kullanılabileceğini ve enfeksiyon profilaksisinin kişiselleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Levofloksasin profilaksisi, yalnızca seçilmiş yüksek riskli hastalarda kısa süreli ve yerel direnç paternleri dikkate alınarak düşünülmelidir. Bulgularımızın doğrulanması için geniş ölçekli, prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, Enfeksiyon, Risk faktörleri, Profilaksi, Gerçek yaşam verisi



Şekil 1. Enfeksiyon İnsidansı, Etiyoloji ve Hematolojik İlişkiler A. İndüksiyon tedavisinin ilk yılı boyunca enfeksiyonların zamansal dağılımı. Enfeksiyonlar en sık ilk 3 ayda görüldü (n=44), ardından 3–6 ay (n=25) ve 6–12 ay (n=23) geldi. Zaman aralıkları arasındaki enfeksiyon insidansı farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,004). B. İndüksiyon rejimlerine göre enfeksiyon oranları. En yüksek enfeksiyon oranı VD/RD alan hastalarda gözlendi (%83,3), bunu diğer rejimler (%61,5), VCD (%60,0) ve VRD (%44,7) izledi. Sayısal farklılıklar olmasına rağmen, rejimler arasındaki enfeksiyon oranı farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p = 0,10). C. Kültür pozitif 41 enfeksiyondan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. En sık patojen Escherichia coli (%29,3) olup, ardından Klebsiella spp. (%17,1) ve P. aeruginosa (%14,6) geldi. Bu durum gram-negatif bakterilerin baskınlığını göstermektedir. D. Ateş varlığına göre lenfosit sayısı. Medyan lenfosit sayısı ateşli epizodlarda, ateşsiz olgul



Şekil 2. Klinik Parametrelere Göre Enfeksiyon ve Mortalite Riski A. Enfeksiyon için bağımsız risk faktörlerini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi. İleri ISS evresi (OR: 3,83; %95 GA: 2,16–6,77; p < 0,001), diabetes mellitus (OR: 3,64; %95 GA: 1,20–11,10; p = 0,023) ve kronik böbrek hastalığı (OR: 6,01; %95 GA: 1,45–24,90; p = 0,013) enfeksiyon riski ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. B. Komorbiditelere göre enfeksiyon durumu. Diabetes mellituslu hastalarda enfeksiyon oranı (%69,2) olmayanlara göre daha yüksekti (p = 0,019). Benzer şekilde, kronik böbrek hastalığı olanların %84,0'ünde enfeksiyon gelişti; olmayanlara göre fark anlamlıydı (p = 0,003). C. Yaş grubuna göre 1 yıllık mortalite. ≥75 yaşındaki hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksekti (%31,2) ve <75 yaşındaki hastalara (%8,3) kıyasla fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,016). Bu bulgu, yaşın erken mortalite için önemli bir öngördürücü olduğunu göstermektedir. D. ISS evresine göre hastaneye

SS-37 Referans Numarası: 191

DREAMM-7 VE DREAMM-8 BELANTAMAB MAFODOTİN (BELAMAF) ÇALIŞMALARINDAKİ RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM (RRMM) HASTALARINDA BAŞLANGIÇTAKİ GÖZ HASTALIKLARI VE OKÜLER OLAY RİSKİ

Meral Beksaç[1], Hang Quach[2], Vania Hungria[3], Ludek Pour[4], Kihyun Kim[5], Sergey Voloshin[6], Hanlon Sia[7], Esther Gonzalez Garcia[8], Chang Ki Min[9], Marcelo Pitonbeira De Lacerda[10], Anna Maria Sureda[11], Ivan Spicka[12], Marek Hus[13], Vera Zherebtsova[14], Margaret Polinkovsky[15], Sybil Varghese[15], Joe Lee[16], Elisabet E. Manasanch[15], Pawel Robak[17], Meletios Dimopoulos[18]

[1]Hematoloji Bölümü, Liv Hospital Ankara, İstinye Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Melbourne Üniversitesi, St. Vincent's Hospital, Melbourne, Vic, Avustralya
[3]Clinica Sao Germano, Sao Paulo, Brezilya
[4]İç Hastalıkları, Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, Brno Üniversite Hastanesi, Brno, Çek Cumhuriyeti
[5]Sungkyunkwan Üniversitesi Ve Samsung Tıp Merkezi, Seul, Güney Kore
[6]Rusya Fmba Hematoloji Ve Transfüzyonoloji Araştırma Enstitüsü , St Petersburg, Rusya Federasyonu
[7]Pindara Özel Hastanesi, Gold Coast, Qld, Avustralya
[8]Cabueñes Hastanesi, Gijon, İspanya
[9]Kore Katolik Üniversitesi St Mary Hastanesi, Seul, Güney Kore
[10]Região De Joinville (unıvılle) Üniversitesi, Joinville, Brezilya Ve São José Belediye Hastanesi (hmsj), Joinville, Brezilya
[11]Ico, Hospital Duran İ Reynals, L'hospitalet De Llobregat, Barcelona, İspanya
[12]Charles Üniversitesi Ve Genel Üniversite Hastanesi , Prague, Çek Cumhuriyeti
[13]Lublin Tıp Fakültesi , Lublin, Polonya
[14]City Clinical Hospital N.a. S.p. Botkin, Moskova, Rusya Federasyonu
[15]Gsk, Collegeville, Pa, Abd
[16]Gsk, Londra, İngiltere
[17]Centrum Terapii Wspolczesnej, Łódź, Polonya
[18]Department Of Clinical Therapeutics, School Of Medicine, National And Kapodistrian Atina Üniversitesi, Atina, Yunanistan

Giriş: RRMM için Belamaf kombinasyonları Faz 3 DREAMM-7 (belamaf + bortezomib + deksametazon [BVd]; NCT04246047) ve DREAMM-8 (belamaf + pomalidomid + deksametazon [BPd]; NCT04484623) çalışmalarında değerlendirilmiş ve standart bakım ile karşılaştırıldığında anlamlı progresyonsuz sağkalım yararı bildirilirken BVd için anlamlı genel sağkalım yararı da bildirilmiştir. Belamaf ile oküler olaylar (örneğin gözle ilgili advers olaylar[oAE], bulanık görme, göz kuruluğu) gelişmiş ve çoğunluğu doza ara verilmesi ya da doz değişiklikleri ile düzelmiştir. BVd ya da BPd alan RRMM hastalarının başlangıçtaki göz sağlığını ve başlangıçtaki göz hastalıklarının tedavi ile ortaya çıkan advers olay oranlarını etkileyip etkilemediğini inceledik**.**

Yöntem: Daha önce en az 1 basamak tedavi alan hastalar DREAMM-7/8 çalışmaları için uygun kabul edilmiştir; korneal epitel hastalıkları olanlar (hafif punktat keratite izin verilmiştir) dışındaki göz hastalıkları olanlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaların her iki kolunda başlangıçta ve rutin olarak tedavi boyunca zorunlu oftalmik muayeneler (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, yarık lamba ve fundus muayeneleri) yapılmıştır. Oküler advers olaylar Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterlerine göre derecelendirilmiştir. Başlangıçta göz hastalıklarının olup olmadığına bakmaksızın çalışmalar sırasında oküler olayların yönetimi için protokolde tanımlanmış aynı stratejiler kullanılmıştır.

Bulgular: Belamaf ile tedavi edilen 392 hastanın (n=242 DREAMM-7 ve n=150 DREAMM-8) %62'sinde başlangıçta göz hastalığı bildirilmiştir (n=135 ve 106); başlangıçta bulunan göz hastalıkları arasında katarakt %50 (n=101 ve 96), keratopati %14 (n=33 ve 23), göz kuruluğu %14 (n=31 ve 24), görme keskinliğinin 20/50 ya da daha kötü olması %6 (n=18 ve 7), glokom %6 (n=11 ve 13), blefarit %2 (n=4 ve 3), yaşa bağlı maküla dejenerasyonu %1 (n=3 ve 2) ve diyabetik retinopati <%1 (n=0 ve 2) vardır. DREAMM-7 ve DREAMM-8 çalışmalarında başlangıçta göz hastalıkları olan hastaların sırasıyla %74'ünde (n=100/135) ve %87'ünde (n=92/106) herhangi bir tedavi ile ortaya çıkan oküler advers olay olurken bu oran başlangıçta göz hastalığı olmayan hastalarda sırasıyla %79 (n=85/107) ve %91 (n=40/44) olmuştur (Tablo).

Sonuç: Başlangıçta göz hastalıkları olan ve olmayan hastalar arasında oküler advers olaylar açısından belamaf kombinasyonlarının güvenlilik profillerinin benzer olması başlangıçtaki bu göz hastalıklarının tedavi ile ortaya çıkan oküler advers olay riskini artırmadığını düşündürmüştür. Başlangıçta bulunan her bir göz hastalığının tedavi ile ortaya çıkan oküler

advers olaylara etkisi ve bunun yanı sıra tedavi ile ortaya çıkan kornea muayenesi bulguları ve görme keskinliği değişiklikleri sunulacaktır.

Finansman: GSK (207499/207503); Seagen tarafından ruhsatlandırılmış ilaç bağlayıcı teknoloji, BioWa tarafından ruhsatlandırılmış POTELLIGENT teknolojisi kullanılarak üretilen monoklonal antikor

© 2025 American Society of Clinical Oncology, Inc.'in izni ile tekrar kullanılmıştır. Bu özet daha önce 2025 ASCO yıllık toplantısında kabul edilmiş ve sunulmuştur. Tüm hakkı saklıdır.

Finansman: GSK(207499/207503); ASCO'nun 2025 yılında gerçekleşen 61. yıllık toplantısında sunulan verinin yeniden sunumudur.

Anahtar kelimeler: Relaps/Refrakter Multipl Myelom; Oküler Advers Olaylar; belantamab mafodotin; DREAMM-7 Çalışması; DREAMM-8 Çalışması

Tablo. DREAMM-7/8 çalışmalarında belamaf kombinasyonu alan hastalarda tedavi ile ortaya çıkan oküler olaylar

	DREAMM-7		DREAMM-8	
	Başlangıçta herhangi bir göz hastalığı olan, n=135	Başlangıçta göz hastalığı olmayan, n=107	Başlangıçta herhangi bir göz hastalığı olan n=106	Başlangıçta göz hastalığı olmayan, n=44
Herhangi bir oküler advers olay , n (%)	100 (74)	85 (79)	92 (87)	40 (91)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-38 Referans Numarası: 193

RRMM'DE BELANTAMAB MAFODOTİN + POMALİDOMİD + DEKSAMETAZON (BPD) İLE DARATUMUMAB + BORTEZOMİB + DEKSAMETAZON (DVD) KARŞILAŞTIRMASI: HASTA DÜZEYİNDE VERİLERLE YAPILAN DOLAYLI BİR KARŞILAŞTIRMA

Meral Beksaç[1], Alessandro Corso[2], Joshua Richter[3], Nick Ballew[4], Vinay Jadhav[5], Molly Purser[4], Simon Mcnamara[6], Sandhya Sapra[4], Marius Sieverding[4], Zhaohui Wang[7], Benga Kazeem [6]

[1]Hematoloji Bölümü, Liv Hospital Ankara, İstinye Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Hematoloji Bölümü Hospital Legnano, Milano, İtalya
[3]Mount Sinai, New York, Ny, Abd
[4]Gsk, Collegeville, Pa, Abd
[5]Gsk, Bengaluru, Hindistan
[6]Gsk, Stevenage, İngiltere
[7]Gsk, Upper Providence, Pa, Abd

Giriş: Bortezomib + deksametazon (BVd) ya da pomalidomid + deksametazon (BPd) ile kombine belantamab mafodotin (belamaf) sırasıyla DREAMM-7 (D7; NCT04246047) ve DREAMM-8 (D8; NCT04484623) faz 3 çalışmalarında değerlendirilmektedir; her iki çalışmaya da daha önce en az bir sıra tedavi almış relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) hastaları dahil edilmiştir. D7 çalışmasında BVd daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd) ile karşılaştırılırken D8 çalışmasında BPd ile bortezomib + pomalidomid + deksametazon (PVd) karşılaştırması yapılmıştır.

Her iki çalışmada da belamaf kombinasyonları karşı kollara göre anlamlı progresyonsuz sağkalım (PFS) yararı göstermiştir. D7 çalışmasında BVd ile medyan PFS (%95 GA) 36.6 ay (28.4-ulaşılamadı [NR]) iken, DVd kolunda 13.4 ay (11.1-17.5) (HR, 0.41; %95 GA, 0.31-0.53; *P*<.001) olmuştur. D8 çalışmasında BPd ile medyan PFS'ye (%95 GA) ulaşılamamışken, PVd ile 12.7 ay (9.1-18.5) olmuştur (HR, 0.52; %95 GA, 0.37-0.73; *P*<.001).

Bu çalışmada BPd kombinasyonunun (D8 aktif kolu) etkililiği ile DVd kombinasyonunun (D7 karşılaştırma kolu) etkililiği karşılaştırılmıştır.

Yöntem: D7 ve D8 çalışmalarındaki örtüşen RRMM popülasyonu analiz edilmiştir. Kohortların uyumunu sağlamak için D8 çalışmasının BPd kolunda herhangi bir anti-CD38'e refrakter olan hastalar dışlanırken, DVd kolunda daha önce lenalidomid kullanmamış ya da pomalidomide refrakter hastalığı olanlar dışlanmıştır.

Birincil sonlanım noktası PFS'dir. İkincil sonlanım noktaları genel sağkalım (OS), minimal rezidüel hastalık (MRD)-negatiflik oranı, yanıt süresi (DOR), genel yanıt oranı (ORR) ve tüm tedaviler için tedavinin bırakılmasına kadar geçen süredir (TTD).

Bu dolaylı karşılaştırmada, tedavi edilen popülasyonda ortalama tedavi etkisini tahmin etmek amacıyla tedavi ağırlıklı ters olasılık (IPTW-ATT) yöntemi kullanılarak DVd ve BPd kolları arasında başlangıç özellikleri dengelenmiştir. Eşleştirilmiş popülasyonda, zamana bağlı analizler Kaplan-Meier yöntemi ve Cox orantısal risk modelleriyle yapılmıştır.

Bulgular: D8 BPd kolundaki 155 hastadan 120'si ve D7 DVd kolundaki 251 hastadan 111'i bu analizin dahil edilme kriterlerine uymuştur. IPTW-ATT sonrası başlangıç özellikleri genel olarak dengelidir.

Ağırlıklandırma sonrası yapılan analizlerde, BPd rejimi DVd rejimine kıyasla anlamlı düzeyde daha uzun PFS sağlamıştır (medyan [95% GA], NR [21,1–NR] vs 11,1 ay [6,4–19,1]; HR: 0,41; 95% GA: 0,25–0,65; P=0.0002). Medyan (95% GA) DOR, BPd ile NR (24,9–NR) iken, DVd ile 10,5 ay (5,0–17,7) olarak saptanmıştır; uyarlanmış MRD-negatiflik (CR+) oranları (%95 GA) sırasıyla %30,2 (21–39,4) ve %5,3 (0,9–9,8) olarak bulunmuştur (OR: 7,67; 95% GA: 3,10–22,72; P<.0001). ORR ve TTD açısından da BPd, DVd'ye göre üstünlük göstermiştir (ORR farkı anlamlı bulunmamıştır).

Sonuç: Bu post hoc dolaylı karşılaştırma DVd ile karşılaştırıldığında BPd'nin PFS'yi anlamlı olarak iyileştirdiğini göstermiştir (D7'de BVd – DVd karşılaştırmasına benzer HR). Uyarlanmış DVd popülasyonu için medyan PFS, D8 çalışmasında PVd için bildirilene benzerdir. Bu bulgular BPd kombinasyonunun DVd kombinasyonuna göre daha etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bu popülasyonda belamaf kombinasyonları ile daha fazla çalışma gerekmektedir.

© 2025 American Society of Clinical Oncology, Inc.'in izni ile tekrar kullanılmıştır. Bu özet daha önce 2025 ASCO yıllık toplantısında kabul edilmiş ve sunulmuştur. Tüm hakkı saklıdır.

Finansman: GSK(207499/207503); ASCO'nun 2025 yılında gerçekleşen 61. yıllık toplantısında sunulan verinin yeniden sunumudur.

Anahtar kelimeler: Relaps/Refrakter Multipl Myelom; Belantamab Mafodotin; Pomalidomid; Deksametazon; DREAMM Çalışmaları; daratumumab; bortezomib

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-39 Referans Numarası: 203

POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARDA DOLAŞIMDAKİ DENDRİTİK HÜCRE SAYISI VE İNTERLÖKİN-6, İNTERLÖKİN-8 VE İNTERLÖKİN-10 DÜZEYLERİNİN SEMPTOM YÜKÜ İLE İLİŞKİSİ

İbrahim Talha Şişman[1], İmren Tatlı[2], Meral Mengüç[2], Fatma Arıkan[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tayfur Toptaş[2]

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

Amaç: Bu çalışmada, polisitemia vera (PV) tanılı bireylerde, periferirik dolaşımdaki mutlak dendritik hücre (DC) sayısının, sağlıklı bireylerdeki ile karşılaştırılmasını, bir farklılık varsa tanıyı öngermede kullanılabilecek eşik değeri, hastalık risk grubu, splenonemgali, tromboz, hastalığa özgü semptom skoru ve yükü, yaşam kalitesi ve interlökinlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 112 PV tanılı hasta ile 30 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Katılımcıların periferik kan örneklerinden cDC1, cDC2 ve pDC alt tipleri akım sitometrisi ile analiz edilmiştir. Semptom yükünü değerlendirmek amacıyla MPN-10, MDASI ve EORTC QLQ-C30 anketleri uygulanmış; interlökin düzeyleri (IL-6, IL-8 ve IL-10) ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. DC düzeyleri ile semptom skoru, tromboz öyküsü, splenomegali, risk grubu ve tedavi alt grupları arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular:PV grubunda toplam DC, cDC1 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır (tümünde p<0.001). pDC ve cDC2 mutlak hücre düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. ROC analizine göre, en yüksek ayırt edici güce sahip hücre parametresi cDC1 mutlak hücre sayısı olup optimal eşik değeri 0.017 x 10^9/L (AUC=0.729) ve bu değerde seçicilik %90 olarak tespit edilmiştir. Risk grubu analizlerinde, yüksek riskli hastalarda cDC2 düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (p<0.003). Splenomegalisi olan hastalarda olmayanlara göre cDC1 mutlak hücre sayılarının daha düşük olduğu tespit edildi (p = 0.023). İnterlökin düzeyleri değerlendirildiğinde, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin PV grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede

yüksek olduğu gösterilmiştir (tümünde p<0.001). MPN-10, MDASI ve QLQ-C30 ölçekleri ile yapılan analizlerde, DC düzeyleri ile semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, PV hastalarında toplam DC ve cDC1 mutlak hücre düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını ve bu azalmanın hastalık riski, splenomegali, interlökin düzeyleri ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bulgular, DC'lerin PV patogenezinde potansiyel rol oynayabileceğine işaret etmekte ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Polisitemia Vera, Dendritik Hücre, cDC1, cDC2, pDC, İnterlökin, IL-6, IL-8, IL-10, MPN-10, MDASI, QLQ-C30, Myeloproliferatif Neoplazi

Erişkin Akut Lösemiler

SS-40 Referans Numarası: 209

RELAPS/REFRAKTER AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE LENFOBLASTİK LENFOMADA VENETOKLAKS TEMELLİ TEDAVİLER: TEK MERKEZDEN GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Süreyya Yiğit Kaya[1], Senem Maral[1], Amir Hossein Abedi[2], Hüseyin Saffet Beköz[1], Leylagül Kaynar[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Türkiye.

Relaps/refrakter (R/R) akut lenfoblastik lösemi (ALL) erişkinlerde halen ciddi bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Mevcut veriler, uzun dönem sağkalım oranlarının %10'un altında kaldığını göstermektedir. B-ALL için son yıllarda blinatumomab, inotuzumab ve CD19-kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavileri gibi seçenekler gündeme gelmiş olsa da T-ALL/T-LBL hastalarında tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır. Nelarabin monoterapisi kısmi etkinlik göstermiştir ancak remisyon süreleri kısa kalmaktadır. Ayrıca T-ALL için onaylı CAR-T tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, yeni hedefe yönelik ajanların özellikle T-ALL/LBL'deki rolü önemlidir. Venetoklaks, BCL-2 inhibitörü olarak hematolojik malignitelerde proapoptotik etki gösterir. Preklinik veriler ve erken faz çalışmalarda özellikle ETP-ALL alt tipinde etkinlik işaretleri sunulmuştur. Ancak gerçek yaşam verileri halen sınırlıdır. Bu çalışmada merkezimizde Venetoklaks bazlı tedavi uygulanan 13 erişkin R/R ALL/LBL hastasının klinik sonuçlarını sunmaktayız.

Yöntem: 2019–2025 yılları arasında tanı almış ve en az bir basamak tedavi görmüş R/R ALL/LBL tanılı 13 erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar endikasyon dişi onay alınarak Venetoklaks kombinasyonlarıyla tedavi edildi. Klinik-demografik veriler, sitogenetik/moleküler bulgular, eşlik eden ekstramedüller tutulum, uygulanan tedavi rejimleri, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) öyküsü ve tedavi yanıtları kayıt altına alındı. Yanıt değerlendirmesi kemik iliği aspirasyonu/biopsisi ile, ekstramedüller tutulum ise PET-CT ile yapıldı. MRD analizi çok parametreli akım sitometrisi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Ortanca yaş 30 yıl (20–42), 9 erkek (%69.2), 4 kadın (%30.8) idi. Performans durumu %69.2 oranında ECOG 1 olarak kaydedildi. 8 T-ALL (%61.5), 2 ETP-ALL/LBL (%15.4), 2 T-LBL (%15.4), 1 B-ALL (%7.7) alt tipleri vardı. SSS tutulumu 3 hastada (%23.1), ekstramedüller tutulum 4 hastada (%30.8) vardı. Sekiz hasta (%61.5) refrakter, 5 hasta (%38.5) relaps idi. Daha önce 5 hasta (%38.5) allo-HKHN olmuştu. Önceki tedavi basamakları ortanca 3 (1–5) idi.

Venetoklaks temelli tedavi olarak FLAG kombinasyonu 6 (%46.2), Nelarabin + Asparaginaz 3 (%23.1), De-Angelis 1 (%7.7), Azasitidin + Daratumumab + Deksametazon 1 (%7.7), Kladribin + Ara-C 1 (%7.7), FLEND + Asparaginaz 1 (%7.7) hastaya uygulandı. Ortanca Venetoklaks dozu 400 mg (100–400), ortanca siklus sayısı 1 (1–2) idi. Nötropeni süresi ortanca 14 gün (7–30), trombositopeni süresi ortanca 12 gün (2–27) olarak izlendi. Nötrofil toparlanması ortanca 21. günde, trombosit toparlanması 23. günde sağlandı.

Genel yanıt oranı %84.6 (Tam yanıt/ Hematolojik iyileşme olmaksızın tam yanıt). MRD-negatif TY 5 hastada sağlandı. PET-CT ile ekstramedüller tutulum gösteren 3 hastanın tamamında TY elde edildi. Bir hasta persistan hastalık (%7.7) gösterdi, bir hasta yanıt değerlendirilemeden kaybedildi. Yanıt veren 7 hasta (%53.8) HKHN'ye köprülenebildi. İki hastada HKHN sonrası Venetoklaks idame tedavisi uygulandı; biri halen 3. yılda remisyon, diğeri 5. ayda nüks etti. Tedaviler genel olarak tolere edilebilir olup, tedaviye bağlı kalıcı kesinti olmadı. Takipte 9 hasta (%69.2) kaybedildi, 4 hasta (%30.8) halen hayattadır.

Tartışma: Venetoklaks bazlı tedavi, özellikle ETP-ALL ve yoğun ön tedavi almış R/R T-ALL olgularında dikkate değer yanıtlar sağlamıştır. Literatürde bildirilen faz I/II çalışmalarda venetoklaks ile MRD-negatif TY oranlarının %40–90 arasında değiştiği bilinmektedir. Bizim serimizde %84.6 gibi oldukça yüksek bir TY/ Hematolojik iyileşme olmaksızın tam yanıt oranı elde edilmiştir. Ekstramedüller tutulum gösteren olgularda PET-CT ile TY sağlanması, Venetoklaks'ın bu hasta grubunda etkinliğini göstermektedir. Ayrıca serimizdeki %53.8'lik HKHN'ye köprüleme oranı, gerçek yaşam koşullarında Venetoklaks'ın klinik faydasını ortaya koymaktadır. Çalışmanın sınırlılıkları küçük hasta sayısı, retrospektif tasarım ve heterojen tedavi kombinasyonlarıdır.

Sonuç: Venetoklaks bazlı rejimler, R/R ALL/LBL hastalarında yüksek oranda yanıt ve nakle köprüleme imkânı sağlamaktadır. MRD-negatif TY elde edilmesi, özellikle HKHN sonrası uzun dönem sağkalım için umut vericidir. Gerçek yaşam verileri, Venetoklaks'ın bireyselleştirilmiş protokollerle güvenli ve uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Daha geniş serilerde prospektif çalışmalar ile optimal kombinasyon ve süreler belirlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Venetoklaks, Akut Lenfoblastik Lösemi, Relaps/Refrakter, Kök Hücre Nakli

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-41 Referans Numarası: 211

PEDİATRİK KEMİK İLİĞİ NAKİL HASTALARINDA BESLENME TARAMA ARAÇLARI İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN KORELASYONU VE NAKİL SONRASI DEĞİŞİMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nilay Kayım[1], Seda Aras Gürcan[1], Sema Aylan Gelen[1], Kadriye Söyler[1], Mahide İrem Balcı[1], Enes İlyas Kansız[2], Koray Yalçın[1]

[1]Acıbadem Altunizade Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi
[2]Meg Akademi İstatistik Ve Eğitim Danışmanlığı Ltd. Şti

Giriş: Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sürecinde uygulanan yoğun kemoterapi, radyoterapi protokolleri, bağışıklık baskılanması ve gastrointestinal yan etkiler besin alımını azaltarak malnütrisyon riskini artırmaktadır. Pediatrik KİT alanında beslenme durumunu değerlendiren tarama araçları ve antropometrik ölçümlerin korelasyonu ve pratikte kullanımı üzerine çalışmalar sınırlıdır.

Amaç: Çalışma iki basamaklı olarak planlanmıştır. İlk basamakta, pediatrik KİT hastalarında beslenme tarama araçları [SCAN (Childhood Cancer Nutrition Screening Tool) ve STRONGkids] ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır. İkinci basamakta ise KİT öncesi ve sonrası 1. ayda beslenme durumu değişimlerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya pediatrik KİT ünitesinde takip edilen toplam 39 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı ve uyruk bilgileri kaydedildi. Antropometrik değerlendirme kapsamında ağırlık, boy, beden kitle indeksi (BKİ) ve üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ölçümleri yapıldı. Beslenme riskini belirlemek amacıyla SCAN ve STRONGkids anketleri uygulandı ve sonucunda elde edilen her iki skor kaydedildi. Bu tarama araçlarındaki skor artışı malnütrisyon risk artışını tanımlamaktadır. Veriler SPSS v30 programı ile analiz edildi. Değişkenler arasındaki korelasyon Pearson testi ile değerlendirildi. Nakil öncesi ve sonrası değişimler için bağımlı örneklem t-testi ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 39 hastanın %59'u erkek, %41'i kızdı. Hastaların %64,1'i malign, %35,9'u ise non-malign tanılara sahipti. Ortalama yaş 7,6±4,2 yıl idi. SCAN ile STRONGkids arasında güçlü ve anlamlı korelasyon saptandı (r=0,759; p<0,001). Ancak her iki tarama aracı ile antropometrik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ÜOKÇ persentili ile yaşa göre BKİ (r=0,608; p=0,001), ağırlık (r=0,897; p<0,001) ve boy (r=0,671; p<0,001) arasında güçlü korelasyon gözlendi. Alt grup analizlerinde, cinsiyet ve tanıya göre benzer sonuçlar elde edildi. Nakil öncesi-sonrası değerlendirmede (n=25), ağırlık anlamlı olarak azaldı (30,27±14,9 → 29,07±14,3 kg; p=0,001). Yaşa göre BKİ'de de anlamlı düşüş izlendi (-0,29±1,47 → -0,67±1,65; p=0,005). Yaşa göre boyda anlamlı fark görülmedi (p=0,419). SCAN skorları nakil sonrası belirgin şekilde yükseldi

(3,32±2,06 → 6,48±2,45; p<0,001). STRONGkids skorları da anlamlı artış gösterdi (2,72±1,28 → 3,84±1,25; p<0,001). Cinsiyet alt analizinde hem erkek hem kızlarda kilo kaybı gözlenirken, yaşa göre BKİ'deki anlamlı düşüş özellikle erkeklerde belirgindi (p=0,024).Tanıya göre değerlendirildiğinde malign hastalarda nakil sonrası hem ağırlıkta (p=0,006) hem BKİ'de (p=0,011) anlamlı azalma izlendi, non-malign grupta ise bu fark anlamlı bulunmadı. Tanı türü farketmeksizin nakil sonrası SCAN ve STRONGkids skorlarında anlamlı bir artış saptandı (p<0,001). Malign hastalarda SCAN skordaki artış daha tutarlıydı.

Sonuç: Bu çalışma, pediatrik KİT hastalarında beslenme tarama araçları arasında güçlü korelasyon olduğunu, ancak antropometrik ölçümlerle uyumun sınırlı kaldığını ortaya koymuştur. Nakil sürecinin özellikle ağırlık ve BKİ üzerinde olumsuz etkiler yarattığı, bu değişimin malign hastalarda daha belirgin olduğu görülmüştür. Bununla birlikte SCAN ve STRONGkids skorlarının nakil sonrası yükselmesi, beslenme risk düzeylerinin yakından izlendiğini ve erken destek girişimlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, beslenme değerlendirmesinde tek başına antropometrik ölçümlerin yeterli olmadığını, tarama araçlarının düzenli uygulanmasının ve sonuçların multidisipliner yaklaşımla yorumlanmasının zorunlu olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik kemik iliği nakli, beslenme tarama araçları, antropometrik ölçümler, malnütrisyon riski, SCAN ve STRONGkids

Kaynaklar

1- Mehta, N.M.; Corkins, M.R.; Lyman, B.; Malone, A.; Goday, P.S.; Carney, L.; Monczka, J.L.; Plogsted, S.W.; Schwenk, W.F. Defining Pediatric Malnutrition. J. Parenter. Enter. Nutr. 2013, 37, 460–481.

2- Yesilipek, M.A. Hematopoetic stem cell transplantation in children. Turk. Arch. Pediatr. 2014, 49, 91–98.

3- Pedretti, L.; Massa, S.; Leardini, D.; Muratore, E.; Rahman, S.; Pession, A.; Esposito, S.; Masetti, R. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. Nutrients 2023, 15, 710.

4- Liu, P.; Wang, B.; Yan, X.; Cai, J.; Wang, Y. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases. Chin. J. Cancer Res. 2016, 28, 626–633.

5- Murphy, J. D., Symons, H. J., & Cooke, K. R. (2024). Nutritional Support Best Practices in Pediatric Blood and Marrow Transplant Patients: An Integrative Review. Children, 11(6), 637

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-42 Referans Numarası: 213

ERİŞKİN AĞIR HEMOFİLİ A VE B HASTALARINDA EKLEM SAĞLIĞININ KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Pelin Öztürk[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Deniz Palamar Kadıoğlu[3], Tuğçe Özekli Mısırlıoğlu[3], Dilan Muştu[4], Birkan Yenitürk[4], Deniz Özmen İbiş[5], Tuğrul Elverdi[5], Ayşe Salihoğlu[5], Ahmet Emre Eşkazan[5], Zafer Başlar[5], Muhlis Cem Ar[5]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi,hematoloji Kliniği
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa,cerrahpaşa Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Hemofili A (HA) ve B (HB), sırasıyla FVIII ve FIX eksikliğine bağlı, ön planda eklem içi kanamalar ile seyreden nadir kalıtsal kanama bozukluklarıdır. Hemofilik artropati, ağır hemofili hastalarında en önemli uzun dönem morbidite nedenidir. Eklem sağlığının korunması için düzenli profilaktik faktör replasman tedavisi ile eklem içine kanamaların önlenmesi kritik öneme sahiptir. Literatürde klinik kanamaların ve dolayısıyla eklem hasarının ağır HA ve HB hastalarında görülme sıklıkları ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalışmada, söz konusu soruya yanıt aramak amacıyla erişkin ağır HA ve HB hastalarının kanama sıklıkları, yıllık faktör tüketimleri ve eklem sağlıkları karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde faktör düzeyi <%1 olan erişkin ağır hemofili hastaları alınmıştır. Demografik veriler, yıllık kanama sıklığı, yıllık faktör tüketimi, eklem cerrahisi öyküsü ve komorbiditeler hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Eklem sağlığı, HJHS (Haemophilia Joint Health Score) ve HEAD-US (Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Toplam 244 eklem değerlendirilmiş, 26 eklem (2 diz ekleminde protez, 24 ileri kontraktür nedeniyle) istatistiksel değerlendirmelere alınmamıştır. Fiziksel aktivite düzeyleri, IPAQ kısa formu ile ölçülerek düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v25.0 programı ile yapıldı; p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 45 ağır hemofili hastası (30 Hemofili A, 15 Hemofili B) dahil edildi. Yaş ortancası 35 yıl (IQR 29,5–41), BMI ortancası 25,6 kg/m^2 idi. Tüm hastalar inhibitör negatiftir; %95'i profilaksi, %5'i on-demand tedavi almaktaydı. Radyoaktif sinovektomi öyküsü %31, fizik tedavi öyküsü %53, eklem protezi ise yalnızca bir Hemofili B hastasında mevcuttu. Viral seroloji açısından 12 hastada geçirilmiş Hepatit B, 7 hastada Hepatit C öyküsü vardı, HIV hiçbir hastada saptanmadı.Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kilogram başına yıllık faktör tüketimi (IU/kg) ortancası Hemofili A'da 2,55 IU/kg, Hemofili B'de 2,68 IU/kg olup anlamlı fark izlenmedi (p=0,605). Yıllık kanama sıklığı Hemofili A'da ortanca 3,5 [2–24], Hemofili B'de 2 [0–12] idi (p=0,052). Eklem sağlığını değerlendiren HJHS skorları Hemofili A'da ortanca 21,2±13, Hemofili B'de 30±18,7 idi (p=0,115). HEAD-US skorları ise sırasıyla 12±6,1 ve 16,5±15 olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. (p=0,115 ve p=0,437, Tablo:2) Eklem bazında yapılan HEAD-US analizinde de Hemofili A ve B arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo:4)

Korelasyon analizinde HEAD-US ve HJHS skorları arasında tüm grupta güçlü pozitif korelasyon saptandı (ρ=0,652, p<0,001, Tablo:3) Bu ilişki Hemofili A'da (r=0,641; p=0,003) ve Hemofili B'de (r=0,703; p=0,011) de benzer şekilde anlamlıydı. Yıllık kanama sayısı ve faktör tüketimi ile eklem skorları arasında anlamlı ilişki izlenmedi.(Tablo:5)

Yaşam tarzı özelliklerinde hastaların %51'i aktif sigara içicisiydi, %42'si aktif alkol kullanmaktaydı.Fiziksel aktivite düzeyleri IPAQ ile değerlendirildi; tüm grubun %49'u inaktif, %38'i minimal aktif, %13'ü çok aktifti. Hemofili A hastalarının daha inaktif olduğu görüldü (p=0,013).

Tek değişkenli lineer regresyon analizinde HEAD-US skorları ile yalnızca yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (p<0.05). Diğer parametreler ile HEAD-US skorları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Diğer parametreler (ABR, faktör düzeyi, yıllık faktör tüketimi, tedavi şekli, egzersiz kategorisi, D vitamini düzeyi ve BMI) ile HEAD-US arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir

Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında HEAD-US skorları açısından istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,478) Benzer şekilde fizik tedavi öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalar arasında da anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,106). (Tablo:6)

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada profilaksi altında izlenen erişkin ağır hemofili A ve B hastalarının eklem sağlığı, kanama sıklıkları ve fiziksel aktivite düzeyleri karşılaştırılmıştır. FIX eksikliğinin klinikte FVIII eksikliğinden daha az şiddetli seyredebildiği hipotezi, ilk kez Quick tarafından 24 hemofili B hastası üzerinde yaptığı çalışma ile öne sürülmüştür.(1) Daha sonra 2005 yılında Pai ve arkadaşları, 68 hemofili A ve 20 hemofili B hastasında yıllık kanama oranlarını karşılaştırmış; hemofili A hastalarının hasta başına yıllık ortalama 14,4 kanama ile hemofili B'ye kıyasla (8,6 kanama) daha yüksek kanama sıklığına sahip olduklarını ve daha fazla faktör konsantresi tükettiklerini göstermiştir. (2) Almanya'dan 111 ağır hemofili A ve 12 ağır hemofili B hastasında yapılan bir başka çalışmada da Hemofili A'da düzenli profilaksi oranı (%63'e karşılık %25) ve yıllık faktör tüketimi (2109 IU/kg/yıl'a karşılık 1289 IU/kg/yıl) daha yüksek bulunmuştur.(3) Tagariello ve arkadaşlarının 268 hastada 347 eklem artroplastisi girişimini değerlendirdiği çalışmada ise Hemofili A'da eklem artroplastisi geçirme riskinin, hemofili B'ye kıyasla yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(4) Bununla birlikte, literatürde Hemofili B'nin klinik olarak daha hafif seyrettiğini öne süren bu çalışmalara rağmen, Franchini ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde bu görüşü destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığı ve Hemofili B için daha esnek bir takip veya profilaksi yaklaşımının önerilemeyeceği belirtilmiştir.(5)

Bizim çalışmamızda ise eklem sağlığı skorları (HJHS ve HEAD-US), faktör tüketimi ve kanama sıklıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, özellikle ağır hemofili B hastalarının da ağır hemofili A hastaları kadar yakından takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda HJHS ve HEAD-US skorları arasında güçlü korelasyon izlenmesi, ultrasonografi temelli HEAD-US yönteminin, fizik muayene temelli değerlendirmelere değerli bir tamamlayıcı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, hemofili A grubunda fiziksel inaktivite oranının

daha yüksek bulunması dikkat çekici olup, yaşam tarzı ve egzersiz alışkanlıklarının eklem sağlığındaki rolünü vurgulamaktadır

Sonuç olarak, profilaksi altında ağır hemofili A ve B hastalarının eklem sağlığı benzer düzeyde bozulmakta ve her iki grup da yakından izlenmeyi gerektirmektedir. Hem klinik muayene hem de ultrasonografi temelli değerlendirmeler erken eklem hasarının tanınmasında birlikte kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hemophilia A Hemophilia B Arthropathy, Hemophilic, Ultrasonography

Kaynaklar

1.Quick AJ, Hussey CV. Hemofili B (PTC Eksikliği veya Christmas Hastalığı). AMA Archives of Internal Medicine. 1959;103:762–75.

2.[Hemofili A ve hemofili B. Klinik olarak anlamlı farklılıklar var mı?] - PubMed [İnternet]. [Erişim tarihi: 30 Ağustos 2025]. Erişim: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21042678/

3.Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, ve ark. Ağır faktör VIII ve IX eksikliği olan hastalarda eklem artroplastisi oranlarının karşılaştırılması: İki koagülasyon bozukluğunun klinik şiddetlerindeki farklılığın bir göstergesi. Blood. 2009;114:779–84.

4.Den Uijl IEM, Roosendaal G, Fischer K. Hemofili B'de daha az sıkı tedavi önerilmeyeceğine dair yetersiz kanıt? Blood. 2009;114:4907.

Tablo 1 3.sayfa

Eklem içi müdahale (Hyalüronik asit vb)				
Var	9 (%20)	7 (%23)	2 (%13)	0,695 ‡
Yok	36 (%80)	23 (%77)	13 (%87)	
Fizik Tedavi Öyküsü				
Var	24 (%53)	18 (%60)	6 (%40)	0,205**
Yok	21 (%47)	12 (%40)	9 (%60)	
Sigara kullanımı, n (%)				
Hiç Kullanmadı	16 (%36)	12 (%40)	4 (%27)	
Eski Kullanıcı	6 (%13)	4 (%13)	2 (%13)	0,753 ‡
Aktif içici	23 (%51)	14 (%47)	9 (%60)	
Alkol kullanımı, n (%)				
Hiç Kullanmadı	23 (%51)	14 (%47)	9 (%60)	
Eski Kullanıcı	3 (%6)	3 (%10)	0 (%0)	0,556 ‡
Aktif içici	19 (%42)	13 (%43)	6 (%40)	
Egzersiz kategorisi				
Kategori 1:İnaktif	22 (%49)	18 (%60)	4 (%27)	
Kategori 2:Minimal Aktif	17 (%38)	11 (%37)	6 (%40)	**0,013** ‡
Kategori 3: Çok Aktif	6 (%13)	1 (%3)	5 (%33)	

*Mann-Whitney U test, **Ki-kare testi, ‡Fisher'ın kesin testi

Tablo 1 1.sayfa

Tablo 1: Hemofili A ve B hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Tüm Grup(n=45)	Hemofili A (n=30)	Hemofili B (n=15)	p değeri
Yaş (yıl, ort±SS / medyan [IQR])	35,8 ± 9,6 35 [29,5–41]	34,2± 8,2 33[26-40]	39,1 ± 11,7 36 [30-50]	0,201*
BMI (kg/m², ort±SS / medyan [IQR])	25,6 [23,8-28,2]	27,6 ± 7,7 25,7 [23,6–29,5]	24,9 ± 3,38 25,6 [24–27,4]	0,485*
Hastalık süresi (yıl) medyan [IQR])	33 [26,5-40,5]	32,8±8 33 [26-40]	37±12,8 27 [12,8-33]	0,261
Faktör düzeyi (%)		0,4±0,2	0,5±0,3	0,251*
Medyan [IQR]	0,4 [0,3-0,6]	0,4[0,3-0,5]	0,4[0,4-0,9]	
İnhibitör				
Negatif	45 (%100)	30 (%100)	15 (%100)	
Pozitif	0	0	0	
Hemofili Şiddeti				
Ağır	45 (%100)	30 (%100)	15 (%100)	
Tedavi şekli				
On Demand	2 (%5)	0	2 (%13)	0,106 ‡
Profilaksi n (%)	43 (%95)	45 (%100)	13 (87)	
Son 1 yıldaki tüketilen toplam faktör miktarı (IU)				
(Ortalama±SS)	201.000 ± 84.100	210.730 ± 72.095	181.500 ± 104.348	0,392*
Medyan [IQR]		209 [142,5-274,5]	192 [92-248]	

Tablo 1 2.sayfa

Yıllık faktör tüketimi (IU/kg)				0,605*
(Ortalama±SS)	2,53±1,16	2,57 ±0,97	₽,44±1,49	
Medyan [IQR]		2,55[1,54-3,19]	2,68 [1,31-3,06]	
Kanama sıklığı				
(Ortalama±SS)	3 [0,5-17,5]	13,8 ±17	5 ±7	0.052*
Medyan [IQR]		3,5 [2-24]	2 [0-12]	
Komorbidite varlığı, n (%)				
Var	7 (%16)	5 (%17)	2 (%13)	1,000 ‡
Yok	38 (%84)	25 (%83)	13 (%87)	
Vitamin D düzeyi (µg/L)				
<20 (µg/L)	23 (%51)	17 (%56,7)	6 (%40)	0,353*
>20 (µg/L)	22 (%49)	13 (%43,3)	9 (%60)	
Hepatit B				
Var	12 (%27)	8 (%27)	4 (%27)	1,000 ‡
Yok	33 (%73)	22 (%73)	11 (%73)	
Hepatit C				0,670‡
Var	7 (%16)	4 (%13)	3 (%20)	
Yok	38 (%84)	26 (%87)	12 (%80)	
Eklem Replasman Tedavisi				
Var	1 (%2)	0	1 (%7)	
Yok	44 (%98)	30 (%100)	14 (%93)	
Radyoaktif Sinoviyektomi				0,649 ‡
Var	14 (%31)	10 (%33)	4 (%27)	
Yok	31 (%69)	20 (%67)	11 (%73)	

Tablo 2. HJHS ve HEAD-US skorlarının gruplara göre dağılımı

Özellik	Tüm Grup (n)	Tüm Grup ort±s.s. medyan (IQR)	HA (n)	HA ort±s.s. medyan (IQR)	HB (n)	HB ort±s.s. medyan (IQR)	p*
HJHS total	45	24,2±15,53 21 [13–36]	30	21,2 ± 13	15	30 ± 18,7	0,115
HEAD-US total	31	14,26±10,43 12 [6–21]	19	12,8 ± 6,1	12	16,5 ±15	0,437

*Bağımsız gruplar t testi

Tablo 3. HJHS total ile HEAD-US toplam skorları arasındaki korelasyon

Grup	(n)	Korelasyon katsayısı (ρ)	p değeri
Tüm Grup	31	0,652*	**<0,001**
Hemofili A	19	0,641**	**0,003**
Hemofili B	12	0,703**	**0,011**

**Spearman korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı. Eksik HEAD-US verisi olan hastalar analizden dışlanmıştır.*

Tablo 4.Eklem Bazında HEAD-US Skorlarının Hemofili A ve Hemofili B Gruplarında Karşılaştırılması

Eklem	Tüm Grup (n)	Tüm Grup Medyan [IQR]	HA (n)	Hemofili A Medyan [IQR]	HB (n)	Hemofili B Medyan [IQR]	p değeri
Sağ Dirsek	39	2 [0-4]	26	1,5 [0-3]	13	3 [0-5,5]	0,236
Sol Dirsek	38	1 [0-4]	24	1 [0-3,75]	14	3 [0-3,5]	0,411
Sağ Diz	38	1 [0-5]	26	0 [0-5]	12	3,5 [0,25-5,5]	0,118
Sol Diz	40	1 [0-5]	29	1 [0-4]	11	3 [0-6]	0,197
Sağ Ayak Bileği	45	3 [1-5]	30	3 [1-5]	15	2 [0-5]	0,643
Sol Ayak Bileği	45	1 [0-1]	30	1 [0-1,25]	15	1 [0-1]	0,299

Not:Değerler medyan [IQR] olarak verilmiştir. Analizlerde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Eksik (NE) veriler analizden çıkarılmıştır.

Tablo 5.Yıllık kanama sıklığı (ABR) ile HEAD-US ve HJHS skorları arasındaki korelasyon

	Total HJHS	*Total HEAD-US*	*Hemofili A HJHS*	*Hemofili A HEAD-US*	*Hemofili B HJHS*	*Hemofili B HEAD-US*
Kanama Zamanı	n=45	n=31	n=30	n=19	n=15	n=12
r	0,105	-0,031	0,102	0,061	0,237	-0,004
p	0,492	0,868	0,591	0,804	0,395	0,991

r:Spearman korelasyon katsayısı.Eksik HEAD-US verisi olan hastalar analizdan dışlanmıştır.

Tablo 6. Eklem sağlığına yönelik girişimlere göre HEAD-US skorlarının karşılaştırılması

Değişken	*Tüm Grup*	*n*	*Ortalama Sıra (Mean Rank)*	*Mann-Whitney U*	*p değeri*
Eklem İçi Enjeksiyon	Yok	25	15.40	60.0	0.478
	Var	6	18.50		
Fizik Tedavi Öyküsü	Yok	18	13.75	76.5	0,106
	Var	13	19.12		

SS-43 **Referans Numarası: 224**

POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR RİSK FAKTÖRLERİ, KLİNİK ÖZELLİKLERİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞ KALIMI DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mustafa Şentürk[1], Ebru Koca[2], Deniz Arıca[2], Sema Karakuş[2]

[1]Gazimağusa Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gazimağusa, Kktc
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: PTLH solid organ ya da hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası nadir görülen ve prognozu kötü lenfoid ya da plazmasitik proliferasyonlardır. PTLH için uluslararası kabul edilmiş bir prognoz belirleme sistemi yoktur. Bunun nedeni PTLH'ın heterojen hastaları, kurumlar arası ve yıllara göre değişkenlik gösteren tedavi yöntemlerini içermesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın amacı Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Ocak 1985-Nisan 2024 yılları arasında PTLH tanısı almış 53 hastanın klinik, patolojik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak incelemek, aldıkları tedavi yöntemlerini, prognostik faktörleri, tedavilere yanıtlarını değerlendirmek ve genel sağkalımı hesaplamaktır. Ayrıca çalışmamızda pediyatrik ile erişkin ve EBV-negatif ile EBV-pozitif alt gruplar oluşturup bu alt grupları karşılaştırıp aralarındaki prognostik ve klinik farklar ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bulgular: Transplante edilen organlar sırasıyla %52,8 böbrek, %45.3 karaciğer ve %1,9 kombine böbrek-karaciğer idi. PTLH tanısı yaş ortalaması 29,52±19,76 yıl, nakil sonrası tanıya kadar geçen ortanca süre 6.08 yıl idi. Hastaların %32,07 pediyatrik yaş grubundaydı. Hastaların %80.4'ü tedaviye tam yanıt vermişti. Ortalama sağkalım 13,16 yıl olup, cinsiyet, EBV durumu, lenf nodu veya ekstranodal tutulum ve diğer klinik parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ancak albümin değeri 3,5 g/dL'nin altında olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha kısa bulundu (p<0,05). EBV-pozitif hastaların tanı yaşının daha küçük ve lenf nodu tutulumu oranlarının daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05). EBV-pozitif hastalarda, nakil sonrası PTLH tanısına kadar geçen süre daha kısa bulundu (p<0,05). EBV-negatif hastaların izole ekstranodal tutulum ve bcl-6 pozitifliğini daha fazla olduğu saptandı (p<0,05). Pediyatrik ve erişkin hastalar karşılaştırıldığında, pediyatrik hastalarda EBV pozitiflik oranı daha yüksek (p<0,01), nakil sonrası PTLH tanısına kadar geçen süre daha kısa (p<0,001), karaciğer nakli oranı daha fazla (p<0,001), ekstranodal tutulum oranı ise daha düşük (p<0,05) bulundu. Transplantasyon öncesi EBV IgG pozitifliği pediyatrik grupta anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05). Çalışmamız bilgimiz dahilinde Türkiye'deki en fazla PTLH hasta sayısına sahip retrospektif analiz olmuştur.

Sonuç: Çalışma, bilinen prognostik faktörlerden bazılarını doğrularken yeni faktörler tanımlamış ve bazılarını sorgulamıştır. Pediyatrik ve erişkin gruplar ile EBV-negatif ve EBV-pozitif alt gruplar arasındaki farklılıklar da değerlendirilmiştir. Çok nadir görülen ve literatürde hakkında az bilgi bulunan bu hastalığın takip ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH), EBV-pozitif PTLH, PTLH prognostik faktörler.

Resim 1. Pediyatrik ve erişkin hastaların karakteristik özellikleri

	Pediatri <18 (n=17)		Erişkin ≥18 (n=36)		
	Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)		p değeri
Nakil sonrası PTLH tanısına kadar geçen süre	2 (0,33-7,91)		7,7 (0,33-31,08)		**<0,000** [b]
	n	%	n	%	
EBV					
Negatif	1	5,9	15	57,7	**0,001** [c]
Pozitif	16	94,1	11	42,3	
Transplante edilen organ					
Böbrek	1	5,9	27	75,0	**<0,001** [c]
Karaciğer	16	94,1	8	22,2	
Böbrek ve Karaciğer	0	0	1	2,8	
Lenf nodu tutulumu					
Yok	3	17,6	11	30,6	0,506 [c]
Var	14	82,4	25	69,4	
İzole ekstranodal tutulum					
Yok	14	82,4	25	69,4	0,506 [c]
Var	3	17,6	11	30,6	
Ekstranodal tutulum					
Yok	9	52,9	7	19,4	**0,013** [c]
Var	8	47,1	29	80,6	
Ann Arbor evresi					
Evre 1+2	9	52,9	21	58,3	0,712 [c]
Evre 3+4	8	47,1	15	41,7	
ECOG skoru					
ECOG 0+1	16	94,1	30	83,3	0,408 [c]
ECOG 2+3	1	5,9	6	16,7	
IPI skor					
0-2 düşük	15	88,2	29	80,6	0,701 [c]
3-4 yüksek	2	11,8	7	19,4	
NCCN-IPI skor					
0-1 düşük	7	41,2	17	47,2	0,680 [c]
≥2	10	58,8	19	52,8	
Serum LDH					
<220	3	17,6	13	36,1	0,172 [c]
>220	14	82.4	23	63,9	
Albümin					
<3,5	12	70,6	17	47,2	0,111 [c]
≥3,5	5	29,4	19	52,8	
B semptom					
Yok	10	58,8	19	52,8	0,680 [c]
Var	7	41,2	17	47,2	
Transplantasyon öncesi EBV IgG					
Negatif	11	64,7	3	23.1	**0,024** [c]
Pozitif	6	35,3	10	76.9	

Resim 2. Hasta özelliklerine göre sağkalım bilgileri

		n (ex)	Ortalama sağkalım yıl (SE)	%95 CI	Log Rank p
Genel		49/19	13,16 (1,70)	9,97 – 16,65	
Cinsiyet	Erkek	29/13	12,55 (2,18)	8,28 – 16,82	0,505
	Kadın	20/6	11,04 (1,81)	7,48 – 14,59	
Tanı yaşı	<18	16/4	13,41 (1,85)	9,79 – 17,05	0,156
	≥18	33/15	11,26 (2,10)	7,13 – 15,38	
EBV	Negatif	16/7	11,98 (2,99)	6,12 – 17,85	0,350
	Pozitif	26/7	12,80 (1,57)	9,72 – 15,88)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	13/6	10,81 (1,83)	7,22 – 14,40	0,769
	Var	36/13	14,47 (2,04)	10,46 – 18,47	
İzole ekstranodal tutulum	Yok	36/13	14,47 (2,04)	10,46 – 18,47	0,769
	Var	13/6	10,81 (1,83)	7,22 – 14,40	
Ekstranodal tutulum	Yok	15/3	11,65 (2,06)	7,60 – 15,69	0,315
	Var	34/16	12,57 (1,92)	8,79 – 16,35	
PTLH Tanı anında B semptom	Yok	27/11	13,05 (2,47)	8,20 – 17,90	0,605
	Var	22/8	11,83 (1,63)	8,63 – 15,03	
Ann Arbor evresi	Evre 1-2	28/9	11,33 (1,33)	8,71 – 13,94	0,537
	Evre 3-4	21/10	13,12 (2,56)	8,09 – 18,14	
ECOG skoru	ECOG 0+1	42/15	14,06 (1,84)	10,45 – 17,67	0,098
	ECOG 2+3	7/4	6,46 (3,28)	0,02 – 12,89	
R-IPI skor	0-2 (düşük)	41/15	13,20 (1,89)	9,49 – 16,92	0,434
	3-4 (yüksek)	8/4	8,48 (3,27)	2,06 – 14,90	
Serum LDH	<220	15/3	11,06 (1,48)	11,14 – 16,98	0,224
	>220	34/16	12,24 (1,97)	8,37 – 16,10	
Albümin	<3,5	28/13	9,16 (1,49)	6,23 – 12,08	**0,028**
	≥3,5	21/4	17,93 (3,09)	11,86 – 24,0	
NCCN-IPI skor	Düşük (0-1)	22/5	13,24 (1,38)	1,68 – 15,63	0,060
	>2	27/14	11,09 (2,30)	6,58 – 15,61	

SS-44 **Referans Numarası: 234**

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA İLK SIRA TEDAVİDE BV+AVD VE ABVD REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: THD LENFOMA AKADEMİSİ ÇALIŞMA GRUBU

Fatma Keklik Karadağ[1], Merve Yüksel[2], Umut Yılmaz[3], Meral Uluköylü Mengüç[4], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Batuhan Bulan[3], Taner Tan[5], Süreyya Yiğitkaya[6], Hacer Berna Afacan Öztürk[7], Ezel Elgün[8], Deniz Gören[9], Ulviyya Hasanzade[10], Hale Bülbül Dilmen[11], Utku İltar[12], Merve Ecem Erdoğan Yön[13], Güldane Cengiz Seval[2], Ozan Salim[12], Orhan Kemal Yücel[12], Ekin Kırcalı[2], Zafer Serenli Yeğen[14], Haşim Atakan Erol[15], Ayşe Uysal[16], Burak Deveci[17], Ömür Kayıkçı[18], Zehra Narlı Özdemir[11], Esin Oğuz Kozan[19], Mehmet Baysal[20], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[21], Zuhal Demirci[1], İrfan Yavaşoğlu[21], Pelin Aytan[19], Deniz Özmen İbiş[3], Murat Özbalak[10], Fahir Özkalemkaş[8], Ahmet Kürşad Güneş[7], Ömür Gökmen Sevindik[6], Gülsüm Özet[13], Zafer Gülbaş[22], Olga Meltem Akay[5], Muhlis Cem Ar[3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Elif Birtaş Ateşoğlu[23], Burhan Ferhanoğlu[5], Güray Saydam[1], Muhit Özcan[2], Özgür Mehtap[15]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[8]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[9]Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[10]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[11]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
[12]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[13]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[14]Bursa Doruk Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Bursa, Türkiye
[15]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[16]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elâzığ, Türkiye
[17]Antalya Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[18]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[19]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[20]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
[21]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye
[22]Anadolu Sağlık Grubu Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye
[23]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Klasik hodgkin lenfoma (kHL), ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) veya BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon) gibi yaygın olarak kullanılan ve standart kabul edilen tedavi seçenekleriyle yüksek oranlarda kür elde edilen bir hastalıktır. Ancak erken evre hastalarda %10; ileri evre hastalarda ise %30' a varan oranlarda nüks izlenmektedir. Daha az toksisite ile daha yüksek oranlarda kür elde edilmesi hedefiyle anti-CD30 veya anti-PD1 gibi hedefe yönelik ilaçların standart tedaviler ile birlikte kullanıldığı rejimler çok merkezli faz 3 çalışmalarda değerlendirilse de bu tedavilerin standart kullanılan rejimlerle kıyaslandığı gerçek yaşam verileri kısıtlıdır. ECHELON-1 çalışmasında anti-CD30 antikor ilaç konjugatı olan Brentuksimab vedotinin (BV) adriamisin, vinblastin ve dakarbazin ile kombine edildiği BV+AVD tedavisinin standart ABVD tedavisine göre hem progresyonsuz sağ kalım (PS) hem de genel sağ kalım (GS) avantajı sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, gerçek yaşam verisi olarak BV+AVD ve ABVD tedavilerinin etkinlik ve toksisitelerini karşılaştırarak değerlendirmektir.

Gereç ve yöntemler: Geriye dönük dosya taraması olarak verilerin toplandığı çalışmamıza 20 farklı merkezden 18 yaş ve üzerinde olup ilk sıra tedavi olarak BV+AVD tedavisi verilmiş olan kHL tanılı hastalar BV+AVD kolu olarak dahil edildi. Ege Üniversitesi hematoloji kliniğinde takip edilen ve ilk sıra tedavi olarak ABVD almış olan hastalar ise ABVD kolu olarak alındı. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri, tedaviye yanıt durumları ve takip süreleri kaydedildi. Çalışmamızın birincil sonlanım noktası, her iki grupta PS; ikincil sonlanım noktası ise yanıt oranları, toksisite ve ileri evre hastalarda PS olarak belirlenmiştir. Sağkalım sonuçlarını değerlendirmek için Kaplan-Meier analizi ve Cox regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda BV+AVD kolunda ortanca yaşın 46 (18-83) olduğu 123; ABVD kolunda ortanca yaşın 39 (18-81) olduğu 152 hasta vardı. İleri evre hastalığı olan [%90 (110) vs %68 (104); p<0.001], B semptomu olan [%59 (72) vs %44.7 (68); p=0.019] ve kemik iliği tutulumu olan [% (30)

vs %(18); p=0.006] hasta oranı BV+AVD kolunda daha fazlaydı (Tablo 1). Her iki grupta cinsiyet, ECOG performans skorları ve kHL histopatolojik alt grup dağılımı benzerdi. Ortanca takip süresi BV+AVD kolunda 1.4 yıl; ABVD kolunda 4.9 yıldı. İki yıllık PS ve GS BV+AVD kolunda daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla %83.5 vs %78.4, HR:1.12, 95% CI: 0.63-1.97, p=0.7 ve %96.7 vs %89.1; HR:2.3, %95 CI: 0.84-6.29, p= 0.1) (Şekil 1A ve 2A). İleri evre olan hastalar karşılaştırıldığında ise 2 yıllık PS her iki kolda benzer (%81.8 vs %66.7; HR:1.75 95% CI:0.92-3.33, p=0.08)(Şekil 1B) bulunurken 2 yıllık GS BV+AVD kolunda anlamlı olarak daha yüksek (%95.6 vs %81.8; HR:3.97 95% CI:1.3-12.1, p=0.015)(Şekil 2B) saptandı. Tedavi ilişkili toksisiteler değerlendirildiğinde nöropati ve derece 3-4 hematolojik yan etkiler BV+AVD kolunda daha sık olarak izlenmiştir. Granülosit koloni uyarıcı faktör kullanımı yine BV+AVD kolunda daha fazladır [%77.2 (95) vs %41.1 (63); p<0.001].

Sonuç: Çok merkezli gerçek yaşam verisinin sunulduğu çalışmamızda, ileri evre ve kötü prognostik özellikleri olan hastalarda BV+AVD tedavisinin daha sık kullanıldığı görüldü. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde BV+AVD tedavi rejimi ile elde edilen 2 yıllık PS ve GS oranları standart olarak kullanılan ABVD tedavi rejimine benzer olsa da; ileri evre hastalarda BV+AVD tedavisinin GS avantajı sağladığı gösterilmiştir.

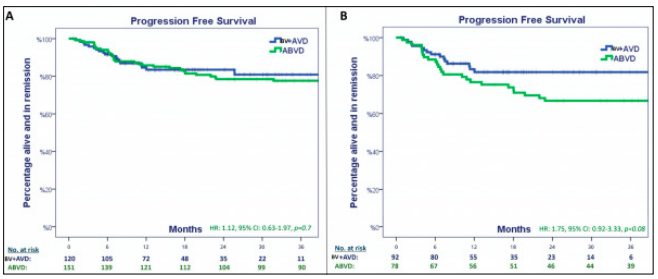
Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, Brentuksimab vedotin, ABVD, sağ kalım

Kaynaklar

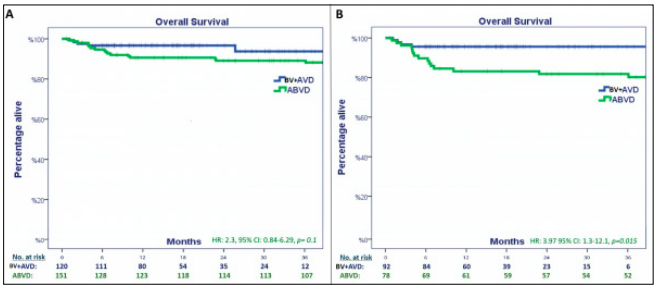
1. 5. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021 Jun;8(6):e410-e421.
2. 3. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al. LYSA-FIL-EORTC Intergroup. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):327-335.
3. Jackson T. Bowers, Jacob Anna, Steven M. Bair, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for Hodgkin lymphoma: incidence and management of peripheral neuropathy in a multisite cohort. Blood Adv 2023; 7 (21): 6630–6638

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	BV+AVD Kolu (n:123)	ABVD Kolu (n:152)
Yaş, Medyan (aralık)	46 (18-83)	39 (18-81)
Cinsiyet		
Kadın	53 (43)	70 (46)
Erkek	70 (56.9)	82 (53.9)
Histolojik alt grup		
Nodüler sklerozan	57 (46.3)	88 (57.8)
Miks sellüler	33 (26.8)	48 (31.5)
Lenfositten zengin	9 (7.3)	8 (5.2)
Lenfositten fakir	1 (0.8)	0
Ann-Arbor Evre		
I	7 (5.6)	9 (5.9)
II	23 (18.6)	65 (42.7)
III	28 (22.7)	26 (17.1)
IV	65 (52.8)	52 (34.2)
Bulky hastalık, n (%)		
Var	14 (11.3)	4 (2.6)
Yok	108 (87.8)	146 (96)
Kemik iliği tutulumu, n (%)		
Var	30 (24.3)	18 (11.8)
Yok	93 (75.6)	134 (88.1)
Ekstranodal tutulum, n (%)		
Var	59 (47.9)	44 (28.9)
Yok	64 (52)	108 (71)
ECOG performans durumu		
0	52 (42.2)	112 (73.6)
1	55 (44.7)	32 (21)
2	7 (5.6)	8 (5.2)
B semptomu, n (%)		
Var	72 (59)	68 (44.7)
Yok	50 (41)	84 (55.3)



Şekil 1A. Progresyonsuz sağ kalım analizi;
Şekil 1B. İleri evre hastalarda progresyonsuz sağ kalım analizi.



Şekil 2A. Genel sağ kalım analizi.
Şekil 2B. İleri evre hastalarda genel sağ kalım analizi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-45 **Referans Numarası: 240**

ADAPTOADULT(ATA) ANDROİD/İOS UYGULAMASININ ERGENLİKTEN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ DÖNEMİNDEKİ HEMOFİLİ OLGULARINDA GEÇİŞ SÜRECİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Fatma Burcu Belen Apak[1,9], Ayşegül Ünüvar[2,9], Melike Sezgin Evim[3,9], Serap Karaman[2,9], Dilek Çökeliler[4], Pamir Işık[1], Özlem Akbulut[5], Eylem Gül Ateş[6], Aydan Akdeniz[7,9], Hasan Mücahit Özbaş[8,9]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd, Ankara
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd, İstanbul
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bd, Bursa
[4]Başkent Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bd, Ankara
[5]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Ergen Sağlığı Birimi, Ankara
[6]Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kurumsal Büyük Veri Yönetimi Koordinatörlüğü, Ankara
[7]Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Mersin
[8]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd, Giresun
[9]Türk Hematoloji Derneği, Hemofili Bilimsel Alt Komitesi

Giriş ve Amaç: Hemofilide ergenlikten erişkinliğe geçiş süreci, hem hasta ve ailesi hem de tedavi merkezleri açısından zorlu bir dönemdir. Bu dönemde hastaların tedavi sorumluluğunu üstlenmeleri ve pediatrik izlemden erişkin ünitelerine geçmeleri gerekmektedir. Çalışmamızda, bu süreci kolaylaştırmak amacıyla geliştirilen "AdapToAdult" isimli Android/IOS uyumlu mobil uygulamanın etkinliği değerlendirilmiştir.

Yöntem: Uygulama, Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı ve Türk Hematoloji Derneği Hemofili BAK işbirliği ile, THD Bilimsel Proje Desteği (2023-7) kapsamında geliştirilmiştir. Uygulamanın içeriğinde bilgilendirme videoları, spor, beslenme, okul ve seyahat konularında rehber bilgiler, ilaç dozu hatırlatma modülü ile bilgi-tutum anketleri yer almaktadır (Şekil 1). Ayrıca hekimler için hasta anket sonuçlarını görüntüleyebilecekleri bir ara yüz oluşturulmuştur. Çalışmaya İstanbul ve Uludağ Üniversiteleri'nden 35 inhibitörsüz hemofili A olgusu (29 ergen, 6 genç erişkin) dahil edilmiştir. Hastalar üç ay süreyle uygulamadan eğitim alan çalışma (hasta) grubu ve standart izlem yapılan kontrol grubuna randomize edilmiştir. Tüm katılımcılara 0. ve 3. ayda hemofili bilgi düzeyi anketi, yaşam kalitesi ölçekleri [ergenlerde Haemo-QoL, erişkinlerde Hem-A-QoL] ve General Self-Efficacy (GSE) uygulanmıştır. Uygulamayı kullananlara ek olarak memnuniyet anketi yapılmış, veriler SPSS v28.0 ile analiz edilmiştir.

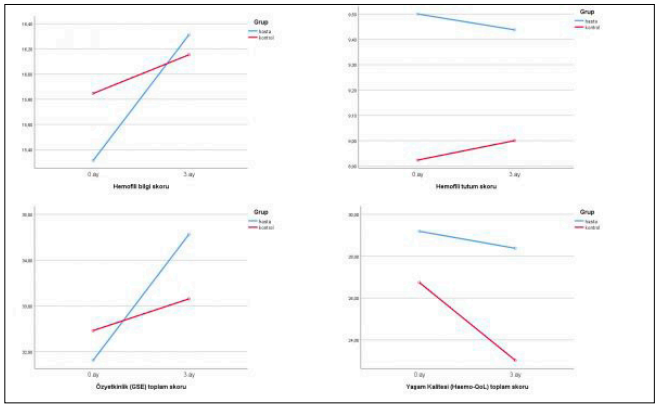
Bulgular: Ergen grubunda (n=29), bilgi skorları eğitim grubunda 15.31±3.18'den 16.31±2.96'ya yükselmiş, kontrol grubunda 15.85±2.73'ten 16.15±2.34'e çıkmıştır. Tutum skorlarında anlamlı değişim olmamıştır. GSE eğitim grubunda 31.81±5.26'dan 34.56±5.49'a artarken, kontrol grubunda 32.46±5.27'den 33.15±5.94'e yükselmiştir. Haemo-QoL skorları eğitim grubunda 29.18±15.74'ten 28.38±18.45'e, kontrol grubunda 26.74±12.91'den 23.03±11.63'e gerilemiştir . Düşük skor daha iyi yaşam kalitesi anlamına gelmekle birlikte, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Korelasyon analizinde bilgi düzeyi ile GSE arasında pozitif (r=0.49; p=0.048), bilgi düzeyi ile Haemo-QoL arasında güçlü negatif korelasyon (r=-0.76; p<0.001) saptanmıştır (Şekil 2). Genç erişkin grubunda (n=6) hasta sayısının az olması nedeniyle yalnızca tanımlayıcı analiz yapılmıştır. Memnuniyet anketine katılan 14 olgunun tümü (%100), uygulamanın bilgi düzeylerini artırdığını, geçiş sürecine katkı sağladığını ve akranlarına tavsiye edeceklerini bildirmiştir. Bilgilendirme videoları ve geçiş anketi %100 oranında faydalı bulunurken, ilaç hatırlatma modülü %71 oranında yararlı değerlendirilmiştir.

Sonuç: Mobil uygulama tabanlı eğitim, hemofili hastalarının bilgi ve özyetkinlik düzeylerini artırmış, yaşam kalitesinde iyileşme eğilimi göstermiştir. Ancak, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, çalışmaya dahil edilen merkezlerin ergenlikten erişkinliğe geçiş döneminde halihazırda güçlü destek sağlamasından kaynaklanıyor olabilir. Bulgular, dijital araçların özellikle ergenlerde geçiş sürecinde etkili tamamlayıcı stratejiler olabileceğini göstermektedir.

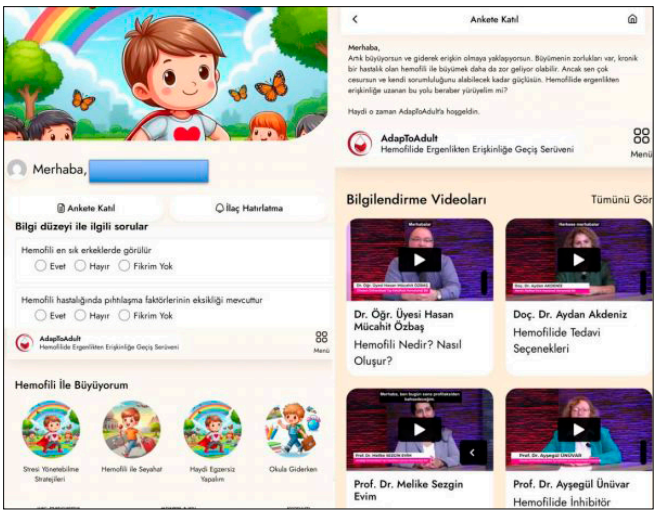
Anahtar kelimeler: ergenlik, hemofili, yaşam kalitesi, aplikasyon

Kaynaklar

1. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. Haemophilia. 2010;16(6):848-57.
2. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. Haemophilia. 2013;19(3):355-61.
3. Arnold E, Lane S, Webert KE, Chan A, Walker I, Tufts J, et al. What should men living with haemophilia need to know? The perspectives of Canadian men with haemophilia. Haemophilia. 2014;20(2):219-25.
4. Institute of Medicine (US) Committee on the Crossing the Quality Chasm: Next Steps Toward a New Health Care System. The 1st Annual Crossing the Quality Chasm Summit: A Focus on Communities. Adams K, Greiner AC, Corrigan JM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. PMID: 25009886.
5. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Hanehalkı Bilişim Teknolojileri (BT) Kullanım Araştırması 2021 [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-(BT)-Kullanim-Arastirmasi-2021-37437
6. Kushniruk AW, Patel VL. Cognitive and usability engineering methods for the evaluation of clinical information systems. J Biomed Inform. 2004;37(1):56-76.
7. Mulvaney SA, Rothman RL, Wallston KA, Lybarger C, Dietrich MS. An internet-based program to improve self-management in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(3):602-4.
8. Haemo-QoL Group. Haemo-QoL questionnaire [Internet]. [cited 2025 Aug 24]. Available from: https://haemoqol.de/
9. Sherer M, Maddux JE. The Self-Efficacy Scale: Construction and validation. Psychological Reports. 1982;51(2):663-71.
10. Basol G, et al. Validity and reliability of Turkish form of children's self-efficacy scale on Turkish primary school students. Procedia Soc Behav Sci. 2010;2(2):4082-6.



Şekil 2. Ergenlerde hasta ve kontrol gruplarının 0.ve 3.ay skorlarının zamanla değişimi



Şekil 1. AdapToAdult uygulamasının görünümü

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-46 **Referans Numarası: 242**

ELTROMBOPAG DİRENÇLİ BİRİNCİL İMMÜN TROMBOSİTOPENİ ERİŞKİN HASTALARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI - TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ HEMOSTAZ-TROMBOZ USTALIK SINIFI ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMASI

Merve Gökçen Polat[1], Mehmet Can Uğur[2], Şeyma Yavuz[3], Vildan Gürsoy[3], Vildan Özkocaman[3], Fahir Özkalemkaş[3], Ebru Kavak Yavuz[4], Orhan Ayyıldız[4], Neşe Varlı[5], Fehmi Hindilerden[5], Emine Gültürk[5], Eren Arslan Davulcu[5], Ceren Uç[6], Deniz Özmen[6], Ahmet Yiğitbaşı[7], Ahmet Muzaffer Demir[7], Rafiye Çiftçiler[8], Kübra Oral[9], Ayşe Uysal[9], Ahmet Mert Yanık[10], Sevil Sadri[10], Semih Con[11], Pınar Tarkun[11], Cenk Sunu[12], Gül Yavuz[13], Taha Ulutan Kars[14], Abdulkerim Yıldız[16], Samet Yaman[16], Ferda Can[15], Anıl Tombak[17], Kemal Aygün[18], Serkan Güven[19], Hasan Göze[21], Abdi İbrahim Halil Sönmez[22], Mehmet Baysal[20], Elif Gülsüm Ümit[7]

[1]Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi
[2]İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi
[3]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[4]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]İstanbul Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[6]İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[7]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]Bursa Şehir Hastanesi
[11]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[12]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
[13]Ankara Sbü Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi
[14]Konya Şehir Hastanesi
[15]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[16]Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[17]Mersin Medikal Park Hastanesi
[18]İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
[19]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[20]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
[21]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
[22]Hatay Eğitim Araştırma Hastanesi

Giriş: İmmün trombositopeni (İTP), izole trombositopeni ile karakterize edilen, artmış trombosit yıkımı ve azalmış trombosit üretimine bağlı edinsel otoimmün bir hastalıktır Son yıllarda trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA'lar), özellikle birinci basamak tedavilere (kortikostreoide tedavisi) refrakter hastalarda tedavi algoritmalarında önemli bir yer edinmiştir. Ancak, eltrombopag gibi TPO-RA'lara yanıtsızlık (refrakterlik), klinik pratikte önemli bir tedavi sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, refrakter İTP hastalarında demografik ve klinik özelliklerin yanı sıra çok basamaklı tedavilere verilen yanıtlar incelenmiş; ayrıca retrospektif olarak eltrombopag refrakterliğinin sıklığı, ilişkili faktörler ve klinik sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2010-Aralık 2024 tarihleri arasında 21 ayrı merkezde, en az 6 ay takip edilmiş, erişkin ITP tanılı ve en az 8 hafta süreyle eltrombopag tedavisi almış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları elektronik sağlık kayıtlarından retrospektif olarak toplanmıştır. Eltrombopag refrakterliği, maksimum dozda (75 mg/gün) en az 8 haftalık tedaviye rağmen trombosit sayısının $<30\times10^9$/L'de kalması veya klinik kanamanın devam etmesi olarak tanımlanmıştır.Veriler SPSS 25.0 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma veya median (min–maks) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi veya Fisher's exact test kullanıldı.Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kuruldu. Yanıta kadar geçen süre Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi. Splenektomi ve diğer prognostik faktörlerin bağımsız etkilerini belirlemek için Cox regresyon analizi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 119 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 74'ü kadın (%62,2) olup, medyan yaş 47 yıl olarak saptanmıştır. En sık başvuru semptomu mukozal kanama (%38,5) idi. Olguların %56,3'ünde ek hastalık bulunmazken, en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%38), diabetes mellitus (%8) ve koroner arter hastalığı (%3,4) idi. Tanı anındaki ortalama trombosit sayısı 14.1±11.5/mm^3 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %75'ine kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Hastaların %48'ine splenektomi uygulanmış olup, bu yöntem en sık ikinci ve üçüncü basamakta tercih edilmiştir.

Tedavi basamakları ayrı ayrı incelendiğinde; Birinci basamakta en sık kortikosteroid (%86,6), ikinci ve üçüncü basamakta Eltrombopag (%40,3 ve %37,0) kullanıldığı görülmüştür. Daha ileri basamaklarda Romiplostim, Azatiyoprin, Mikofenolat Mofetil, Siklosporin, gibi tedaviler tercih edilmiştir.(Tablo-1)

Çoklu basamak tedavi sonrası 43 (%36,1) hasta son vizitte tedaviye yanıtsızdır. Ayrıca her basamaktaki tedavi yanıtları incelenmiştir.(Şekil-1) Tedavi yanıtını öngördürücü faktörler açısından yapılan çok değişkenli analizde; yaş, cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısı, ANA pozitifliği ve splenektomi öyküsü ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kaplan–Meier eğrileri incelendiğinde hem cinsiyet hem de splenektomi durumunun yanıta kadar geçen süre üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kadın hastalar ve splenektomi yapılanlar, karşı gruplara kıyasla daha refrakterdir (Şekil 2-3)

Eltrombopag'ın kullanıldığı ikinci ve üçüncü basamaklarda yanıt oranları %43 ve %45 olarak bulunmuştur. Romiplostim'in daha sıklıkla uygulandığı dördüncü ve altıncı basamaklarda ise yanıt oranı %66 ve %68 olarak saptanmıştır. Eltrombopag'a dirençli hastalarda Romiplostim yanıt oranı %39'dur. Eltrombopag ve Romiplostim tedavilerinin birbirlerine daha yakın oranlarda kullanıldığı 4. basamak tedavi yanıtları değerlendirildi. Splenektomi yapılan ve yapılmayan hastalarda TPO-RA yanıtları karşılaştırıldığında Eltrombopag kullananlarda yanıt oranı splenektomi yapılanlarda %83, yapılmayanlarda %44 olarak saptandı (p=0,061; OR: 6,25; %95 GA: 0,84–46,6). Romiplostim kullananlarda ise yanıt oranı splenektomi yapılanlarda %33, yapılmayanlarda %77 idi. (p=0,14). Diğer basamaklarda tedavi yanıtları istatistiksel anlamlı saptanmadı .(p>0,05)

Yan etkiler incelendiğinde, en sık yan etkiler Eltrombopag grubunda izlenmiştir.Tromboz(4), miyelofibroz (1), toksik hepatit (1) hastada gelişmiştir. Çalışma süresince 9 hasta (%7,6) exitus olmuştur. Ölüm nedenleri arasında intrakraniyal kanama, serebral tromboz, pnömoni ve glioblastoma multiforme yer alırken, 5 hastada ölüm nedeni belirlenememiştir.

Sonuç: Bu çok merkezli çalışmamız, refrakter İTP'nin heterojen durumunu ve tedavi yaklaşımlarını ortaya koymaktadır Çalışmamızın en önemli bulgusu, Eltrombopag'ın splenektomi yapılan hastalarda daha yüksek yanıt oranı ile ilişkili olması ve eltrombopag dirençli hastalarda romiplostim yanıtının literatürle uyumlu olarak %30 ların üzerinde olduğu görülmüştür. Bu durum, TPO-RA'ların etkinliğinin yalnızca ilaç özellikleriyle değil, aynı zamanda hastanın tedavi geçmişi ve immünolojik profili ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. CARMEN-Francsız kayıt çalışmasında TPO-RA tedavisi alan hastalarda yanıt oranları %60'ın üzerinde bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer oranlar elde edilmiştir. Kuter ve ark. tarafından bildirilen uzun dönem takip sonuçlarında Romiplostim'in refrakter İTP'de kalıcı yanıt sağladığı gösterilmiştir. Uluslararası klavuzlarda da TPO-RA'ların splenektomi öncesi veya sonrası kullanımında benzer etkinlik gösterdiği ve yanıt oranlarının %50–70 aralığında olduğu belirtilmiştir. Bizim verilerimiz de bu bulgularla uyumludur ve özellikle splenektomi yapılmamış grupta Romiplostimin istatistiksel olarak anlamli olmasa da daha yüksek yanıt oranı elde edilmesi, TPO-RA'ların erken dönemde kullanımının avantajını düşündürmektedir.

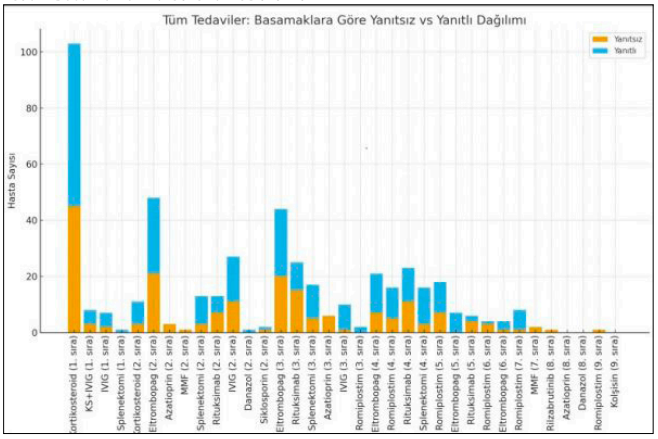
Bu bulgular, refrakter İTP'nin tedavi algoritmasının kişiselleştirilmiş yaklaşımlar gerektirdiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Refrakter ITP, Eltrombopag, TPO-RA, Romiplostim

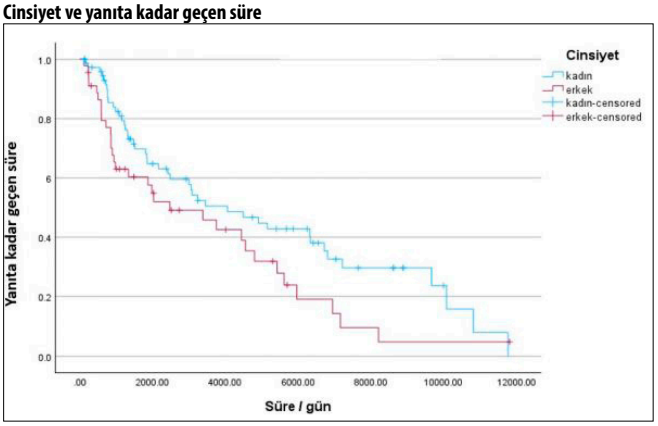
Kaynaklar

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780–3817.
2. Godeau B, Michel M, Bussel JB, et al. Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: prevalence and burden. Results from the CARMEN-France registry. Am J Hematol. 2021;96(10):1181–1191.
3. Al-Samkari, Hanny, Alexandra Schifferli, and Tomas J. Gonzalez-Lopez. "The problem of immune thrombocytopenia refractory to both eltrombopag and romiplostim." British Journal of Haematology 204.4 (2024): 1143-1145.
4. Kuter DJ, Arnold DM, Ghanima W, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia: final report from a pivotal phase 3 study. Lancet Haematol. 2019;6(8):e456–e467.

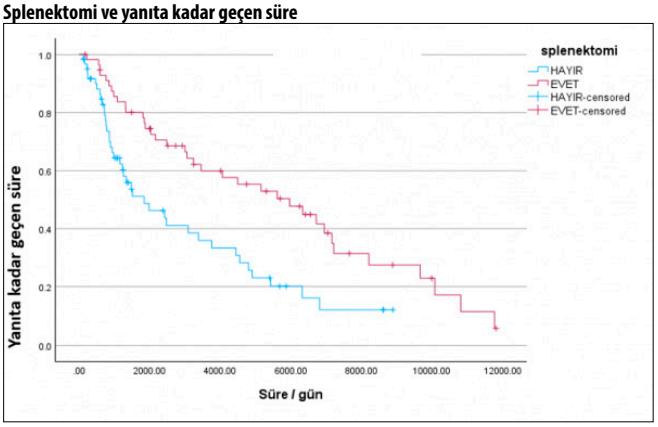
Tedavi Basamaklarina Göre Yanit Durumu



Cinsiyet ve yanıta kadar geçen süre



Splenektomi ve yanıta kadar geçen süre



Tablo 1. Basamaklara Göre Tedavi Dağılımı

Tedavi Basamağı	*En Sık Kullanılan Tedaviler (n,%)*	*Toplam (n)*
1. basamak	Kortikosteroid: 103 (%86,6); KS+IVIG: 8 (%6,7); IVIG: 7 (%5,9); Splenektomi: 1 (%0,8)	119
2. basamak	Eltrombopag: 48 (%40,3); IVIG: 27 (%22,7); Rituksimab: 13 (%10,9); Splenektomi: 13 (%10,9); Kortikosteroid: 11 (%9,2)	119
3. basamak	Eltrombopag: 44 (%37,0); Rituksimab: 25 (%21,0); Splenektomi: 17 (%14,3); IVIG: 10 (%8,4); Azatioprin: 6 (%5,0)	117
4. basamak	Rituksimab: 23 (%19,3); Eltrombopag: 21 (%17,6); Romiplostim: 17 (%14,3); Splenektomi: 17 (%14,3); Azatioprin: 6 (%5,0)	105
5. basamak	Romiplostim: 22 (%34,4); Eltrombopag: 8 (%12,5); MMF: 7 (%10,9); Rituksimab: 6 (%9,4); Splenektomi: 6 (%9,4)	64
6. basamak	Romiplostim: 10 (%29,4); Eltrombopag: 6 (%17,6); MMF: 3 (%8,8); Azatioprin: 2 (%5,9); Rituksimab: 2 (%5,9)	34
7. basamak	Romiplostim: 3 (%18,8); Dapson: 2 (%12,5); MMF: 2 (%12,5); Efgartigimod: 1 (%6,3); Siklosporin: 1 (%6,3)	16
8. basamak	Rilzabrutinib: 1 (%25,0); Eltrombopag+IVIG: 1 (%25,0); Azatioprin: 1 (%25,0); Danazol: 1 (%25,0)	4
9. basamak	Romiplostim;2;(%66)Kolşisin (1)(%33)	3

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-47 **Referans Numarası: 245**

MULTİPL MİYELOMDA ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRME

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

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Giriş: Multipl miyelom (MM), tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen halen tam şifa sağlanamayan heterojen bir hematolojik malignitedir. Ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD), tedavi yanıtının derinliğini değerlendirmede önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2024 yılında MRD'nin klinik çalışmalarda progresyonsuz sağ kalımı gösteren (PSK) vekil bir sonlanım noktası (dolaylı ölçüt) olarak kabul edildi. Ancak MM hastalığında MRD'nin klinik olarak etkisini gösteren gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamıza merkezimizde takip edilen MM hastalarında MRD durumunun klinik seyir ve tedavi yanıtına etkisini retrospektif olarak analizini gerçekleştirdik.

Yöntem: Çalışmamıza Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2015-2025 yılları arasında MM tanısı alan ve akım sitometrik olarak en az bir MRD değerlendirmesi yapılmış hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki klinik bulgular, sitogenetik anomaliler, uygulanan tedavi rejimleri, otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) ve MRD sonuçları kaydedildi. Kemik iliği aspiratları, plazma hücrelerinin akım sitometrik immünfenotipik analizi için DURAClone RE PC (B80394, Beckman Coulter) kuru reaktif tüpleri kullanılarak boyandı. Hücreler fiksatif içermeyen eritrosit lizisi (VersaLyse Solution, Beckman Coulter) sonrasında CD138-APC, CD38-PB, CD56-APC-A750, CD19-PC5.5, CD45-KrO, CD200-PC7, CD81-FITC ve CD27-PE antikorlarını içeren panel ile tek tüpte yüzey boyamasına tabi tutuldu. Örnekler Navios akım sitometri cihazı (Beckman Coulter, ABD) ile okundu. Kapılama stratejisinde debris ve çiftler dışlandıktan sonra CD138 ve CD38 ekspresyonuna göre plazma hücreleri belirlendi; ardından CD19, CD27, CD81, CD45, CD56 ve CD200 ekspresyonları değerlendirilerek normal (CD45+, CD19+, CD27+, CD81+) ve anormal fenotipik hücreler (örn. CD19/CD27/CD81 azalması; CD56/CD200 artışı) karşılaştırıldı. MRD düzeyi, anormal plazma hücrelerinin toplam olaylara oranı olarak hesaplandı. Minimum 50 olay ve 10^{-5} üstü oranında pozitif olay varlığı MRD pozitif olarak raporlandı. İstatistiksel analizlerde progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) üzerine MRD'nin etkisi, Kaplan Meier analizi ve Cox regresyon modeli ile incelendi.

Bulgular: Çalışmaya ortanca yaşı 62 (31-82) olan toplam 91 hasta dahil edildi. (45 (%49.5) erkek, 46 (%50.5) kadın). Tanı sonrası birinci basamakta verilen tedavi rejimleri ile %20.8 (n=19) hastada tam yanıt, %43.9 (n=40) hastada çok iyi kısmi yanıt, %25.3 (n=23) hastada kısmi yanıt, %7.8 (n=7) hastada stabil hastalık ve %2.2 (n=2) hastada ilerleyici hastalık şeklinde yanıt alındı. OHKHN 62 hastada (%68.1) uygulanırken, OHKHN sonrası tüm hastalar lenalidomid 10 mg idame tedavisi aldı. OHKHN öncesi veya birinci basamak tedavi sonrası dönemde MRD bakılan 70 hastada %55.7 MRD-negatif, %44.3 MRD-pozitif saptandı. OHKHN sonrası +2. ayda yapılan analizde OHKHN uygulanmış 62 hastanın %58.1 (n=36)'i MRD-negatif, %41.9 (n=26)'u MRD-pozitif saptandı. Hastaların klinik ve tedavi ile ilgili bilgileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Hastaların ortanca takip süresi 40 aydı. Tüm hastalar için ortanca genel sağkalım 72.3 ay (%95 CI: 54.8-89.8), median progresyonsuz sağkalım ise 38.6 ay (%95 CI: 29.4-47.8) olarak saptandı. OHKHN uygulanan hastalarda OHKHN sonrası PSK tüm hastalarda 46.2 ay (%95 CI: 37.8-54.6) olarak saptandı. OHKHN öncesi dönemde yapılan MRD analizinde pozitif veya negatif saptanması arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı. (Resim-1) (MRD-poz GSK: 63.8 ay, MRD-neg GSK: 78.2 ay; p=0.4188). Yine aynı şekilde nakil öncesi MRD durumu ile progresyonsuz sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen MRD negatif grup için daha iyi PSK süreleri yönünde bir eğilim olduğu görüldü.(Resim-2) (MRD-poz PSK: 31.5 ay, MRD-neg PSK: 42.3 ay; p=0.0609). OHKHN uygulanmış hastalarda nakil sonrası MRD pozitifliğinin hem daha kötü GSK hem de daha kötü PSK süreleri ile ilişkili olduğu saptandı. (Resim-3 ve Resim-4) (MRD-poz GSK: 48.3 ay, MRD-neg GSK: 89.6 ay; p=0.0065 ve MRD-poz PSK: 26.4 ay, MRD-neg PSK: 51.7 ay; p=0.0091) Hastaların MRD ve sağkalım sürelerine ilişkin bilgiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

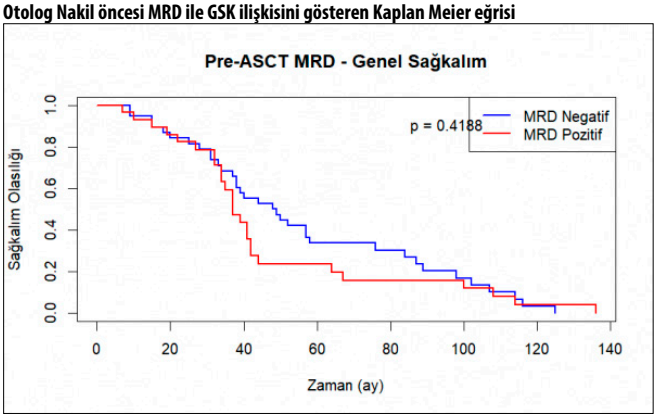
Tartışma: Akım sitometrisi veya yeni nesil sekanslama (NGS) ile yapılabilecek ölçülebilir kalıntı hastalık analizi akut lenfoblastik lösemideki kullanımında olduğu gibi multiple myelomda rutin olarak klinik karar verme algoritmaları için standardize edilmemiştir. Buna rağmen prognostik etkisini gösteren çalışmalar neticesinde prediktif yönünü ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. [1] MRD analizinin daha standardize edilmesiyle nakil sonrası uzun süre hastalıksız seyredecek veya hızlı progresyon gösterecek hastaların erken dönemde ayırt edilmesi ve bu sayede idame tedavi veya nüksün erken belirtilerinde tedavi seçeneklerini kişiselleştirmeye yarayacak bir yöntem olarak kullanılması üzerine bilgi birikimimiz artmalıdır. Bu çalışmada da özellikle OHKHN sonrası MRD durumunun hem PSK hem de GSK üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçları MRD analizinin literatürdeki sonuçlarını desteklemekle birlikte, rutin klinik pratikte uygulanabilirliğini ve tedavi kararı vermedeki rolünü güçlendirmektedir. Çalışmamızın limitasyonları olarak retrospektif dizaynı, uzun zaman dilimi içermesinden ötürü heterojen birinci basamak tedavi rejimleri içermesi ve çoğu hastanın güncel klavuzlarda önerilen tedavi rejimlerini (VRD, Dara-VRD) almamış olması sayılabilir. Bu çalışmada gösterilen eğilim neticesinde daha homojen bir hasta popülasyonundan elde edilecek sonuçlarda nakil öncesi MRD analizinin de anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, akım sitometri

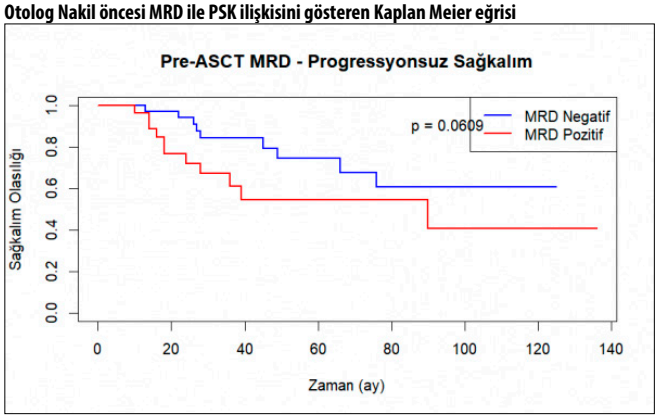
Kaynaklar

1- Terpos E. et al. Sustained bone marrow and imaging MRD negativity for 3 years drives discontinuation of maintenance post-ASCT in myeloma. Blood 2025; 145 (20): 2353–2360

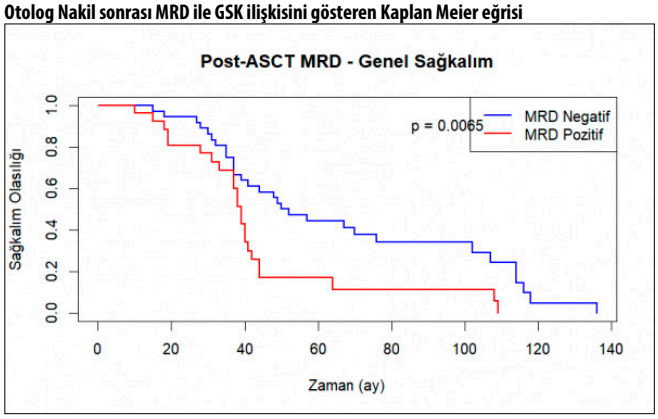
Otolog Nakil öncesi MRD ile GSK ilişkisini gösteren Kaplan Meier eğrisi



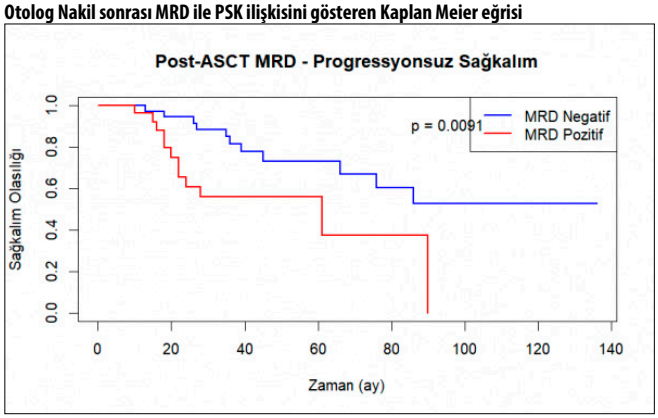
Otolog Nakil öncesi MRD ile PSK ilişkisini gösteren Kaplan Meier eğrisi



Otolog Nakil sonrası MRD ile GSK ilişkisini gösteren Kaplan Meier eğrisi



Otolog Nakil sonrası MRD ile PSK ilişkisini gösteren Kaplan Meier eğrisi



Tablo 1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Özellik	*Sayı (n)*	*Yüzde (%)*
Cinsiyet		
Erkek	45	49,5
Kadın	46	50,5
Hastalık alttipi		
IgG	48	52,7
IgA	23	25,3
Hafif Zincir	17	18,7
Sekretuar olmayan	3	3,3
Tutulum/CRAB		
Ekstramedüller tutulum	19	20,8
Böbrek hasarı	24	26,4
Litik kemik lezyonu	68	74,7
ISS evre		
I	19	20,8
II	41	45,1
III	31	34,1
R-ISS		
I	17	18,7
II	61	67
III	13	14,3
R-ISS2		
I	17	18,7
II	42	46,2
III	29	31,8
IV	3	3,3
Birinci Basamak Tedavi		
VCD	77	84,5
VRD	7	7,8
VTD-PACE	5	5,5
VMP	2	2,2
Birinci Basamak tedaviye yanıt		
Tam Yanıt	19	20,8
Çok iyi kısmi yanıt	40	43,9
Kısmi Yanıt	23	25,3
Stabil Hastalık	7	7,8
İlerleyici Hastalık	2	2,2
OHKHN öncesi MRD değerlendirilmesi (n=70)		
Negatif	39	55,7
Pozitif	31	44,3
OHKHN sonrası MRD değerlendirilmesi (n=62)		
Negatif	36	58,1
Pozitif	26	41,9

Tablo 2. MRD durumuna göre sağkalım süreleri

MRD durumu	*Ortanca (ay)*	*%95 CI*	*p*
Tüm hastalar GSK	72.3	54.8-89.8	
Tüm Hastalar PSK	38.6	29.4 - 47.8	
OHKHN öncesi MKH pozitif GSK	63.8	45.2 - 82.4	0.4188
OHKHN öncesi MKH negatif GSK	78.2	62.1 - 94.3	0.4188
OHKHN sonrası MKH pozitif GSK	48.3	32.7 - 63.9	0.0065
OHKHN sonrası MKH negatif GSK	89.6	74.3 - 104.9	0.0065
OHKHN öncesi MKH pozitif PSK	31.5	22.8 - 40.2	0.0609
OHKHN öncesi MKH negatif PSK	42.3	33.5 - 51.1	0.0609
OHKHN sonrası MKH pozitif PSK	26.4	18.1 - 34.7	0.0091
OHKHN sonrası MKH negatif PSK	51.7	42.9 - 60.5	0.0091

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-48 **Referans Numarası: 246**

TÜRKİYE'DE KALITSAL FAKTÖR X EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK ÇOK MERKEZLİ KAYIT SONUÇLARI

Cemile Selimoğlu Osmanov[1], Tekin Güney[1], Orhan Ayyıldız[2], Nihal Karadaş[3], Özlem Terzi[4], Zeliha Güzelküçük[5], Sayime Başak Koç Şenol[6], Murat Yıldırım[7], Ali Doğan[8], Fahri Şahin[9], Ramazan Kaan Kavaklı[3], Elif Güler Kazancı[10], Namık Yaşar Özbek[5], Bülent Zülfikar[6], Selim Sayın[7], Sevil Sadri[11], Aysun Şentürk Yılmaz[12], Gülsüm Akgün Çağlayan[13], Zeynep Canan Özdemir[14], Rafiye Çiftçiler[15], Elif Gülsüm Ümit[16], Şule Mine Bakanay Öztürk[17]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
[3]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eah, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği , Ankara, Türkiye
[8]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye
[9]Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı , İzmir, Türkiye
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye
[11]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa, Türkiye
[12]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli, Türkiye
[13]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
[14]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
[15]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[16]Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[17]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı Türkiye'de nadir görülen bir koagülasyon faktör eksiklikliği olan FX eksikliği bulunan çocuk ve erişkinlerin, klinik bulgularını, laboratuvar verilerini, tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirmektir.

Materyal ve Yöntemler: E2-23-5847 no'lu etik kurul onayı alınarak Türk Hematoloji Derneği-Nadir Hastalıklar Bilimsel Alt Komitesi tarafından tasarlanan projeiçin tüm dernek üyelerine web üzerinden duyuru yapılmıştır. 01.02.2024 - 31.12.2024 tarihleri arasında yanıt veren merkezlerle iletişime geçilmiş ve Microsoft Excel hasta kayıt dosyası merkezlere iletilmiştir. Hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi bilgileri geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 30.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için medyan ve çeyrekler arası açıklık (IQR) tanımlayıcı değer olarak verildi.

Bulgular: Çalışmaya, 16 merkezden toplam 85 hasta dahil edildi. Hastaların 67'si (%78.8) ağır Faktör X eksikliği, 17'si (%20) orta Faktör X eksikliği, 1'i (%1.2) hafif Faktör X eksikliği sınıfında idi. Hastaların %51.8'i kadın, %48.2'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması 23.6 (±14.86), tanı yaş ortalaması 11.1 (±14.10) idi. Ebeveynler arası akraba evliliği oranı %51.8 idi. Moleküler tanı, 85 hastadan sadece 41'inde yapılabilmişti, 20 hastada FX geninde mutasyon tespit edildi. Hastalar Avrupa Nadir Kanama Bozuklukları Ağı (EN-RBD) sınıflamasına göre, klinik kanama olayları, kanamanın yeri, olası klinik etkisi ve kendiliğinden olup olmamasına bağlı olarak dört farklı şiddet kategorisine ayrıldı. Hastaların 48'i (%56.5) Grade-2 (spontan minör kanama) grubunda idi. Hastalarda en sık görülen başlangıç kanama bulguları sırasıyla travmatik cilt kanamaları, epistaksis ve oral kavite kanamaları idi. Spontan majör kanama saptanan 29 hastanın tamamında ağır Faktör X eksikliği mevcuttu. Profilaktik tedavi (cofact, apcc, veya tdp) alan hasta sayısı 39 (%45.9), ihtiyaç halinde tedavi alan hasta sayısı 19 (%22.4) idi. Profilakside en sık kullanılan ürün ortalama haftalık 1205.1 IU (±534.57) ile dörtlü koagülasyon faktör konsantresi idi. Tedavide en sık kullanılan ürünler sırası ile, ülkemizde saf Faktör X konsantresi bulunmadığından 4 koagülasyon faktör konsantresi (COFACT) (%54.1), aPCC (%23.5), TDP (%20), diğer (%2.4) idi.

Sonuç: Çok merkezli ulusal kayıt sisteminin verileri Türkiye'de kalıtsal FX eksikliği bulunan bireylerde FX aktivite seviyesi ile klinik kanama şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ciddi kanama semptomlarıyla teşhis edilen FX eksikliğinde yüksek oranda profilaksi uygulanması önemli bir yaklaşımdır. Ağır klinik seyri olan, F X eksikliği olan hastaların tedavi ve profilaksisinde henüz ülkemizde bulunmayan saf F X konsantresinin önemli yeri olduğu aşikardır.

Anahtar kelimeler: Faktör X eksikliği, Nadir koagülasyon eksiklikleri, Klinik bulgular, Laboratuvar verileri

Kaynaklar

1.Flora Peyvandi, Guenter Auerswald, Steven K. Austin, Ri Liesner, Kaan Kavakli, Maria Teresa Alvarez Roman, Carolyn M. Millar. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Reviews 50 (2021) 100833.

2. Jeanette Payne, Glaivy Batsuli, Andrew D.Leavitt, Mary Mathias, Catherine E.McGuinn. A review of the pharmacokinetics, efficacy and safety of high-purity factor X for the prophylactic treatment of hereditary factor X deficiency. Haemophilia. 2022;28:523–531.

3. Miguel A. Escobar, Kaan Kavakli. Plasma-derived human factor X concentrate for the treatment of patients with hereditary factor X deficiency. Haemophilia. 2023;1–9.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-49 **Referans Numarası: 249**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE METABOLOMİK PROFİLLEME VE BİYOANALİZ: TEDAVİ YANITI VE HASTALIK İZLEMİ İÇİN BİYOBELİRTEÇLERİN BELİRLENMESİ

Selim Sayın[1], Murat Yıldırım[1], Batuhan Erdoğdu[1], Ozan Kaplan[2], Emine Koç[2], Tuba Bulduk[1], Melda Cömert[1], Mustafa Güney[3], Mustafa Çelebier[2], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara
[3]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kan Bankası, Ankara

Giriş: Kronik Miyeloid Lösemi (KML), t(9;22) translokasyonu (Philadelphia kromozomu) yoluyla oluşan BCR::ABL1 füzyon geni tarafından tetiklenen klonal miyeloproliferatif bir neoplazmdır. BCR::ABL1 füzyon geni, KML'nin patogenezinde merkezi rol oynayan, yapısal olarak aktif bir tirozin kinazı kodlar. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedavi, KML hastalarında önemli başarılar sağlamış ve derin moleküler yanıt (DMY) elde etmek tedavi başarısının önemli bir göstergesi haline gelmiştir (1). Lösemik hücrelerin metabolik özellikleri, hastalık progresyonu ve tedavi yanıtı üzerinde etkilidir (2,3). Bu çalışmanın amacı, KML hastaları ve sağlıklı bireyler arasındaki metabolomik profil değişikliklerini karakterize etmek ve tedavi yanıtıyla ilişkili potansiyel biyobelirteçleri belirlemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, 51 kronik faz KML hastası ve 24 sağlıklı kontrolü içermektedir. Hastalar, derin moleküler yanıt (MR 4.5) gösteren T1 grubu ve daha kötü moleküler yanıt gösteren T2 grubu olarak sınıflandırılmıştır. Metabolit ekstraksiyonu metanol-su çözeltisi kullanılarak yapılmış, analizler ise Kuadrupol Uçuş Zamanlı (Q-TOF) ve Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC/MS) sistemi ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS, MZmine 2.53 ve MetaboAnalyst 6.0 yazılımları kullanılarak Kısmi En Küçük Kareler Diskriminant Analizi (PLS-DA) ve Projeksiyondaki Değişken Önemi (VIP) skorları değerlendirilmiştir (4).

Bulgular: KML hastaları ve sağlıklı kontrollerin laboratuar ve T1, T2 gruplarının klinik ve laboratuar verileri tablo 1-2'de verilmiştir. Çalışma, KML hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ve T1 ile T2 grupları arasında belirgin metabolomik profil farklılıkları olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 1). KML hastalarında ve sağlıklı kontrollerde farklı metabolomik profiller gözlemlenmiştir (Şekil 2a). Ayrıca, T1 ve T2 grupları arasında da farklı metabolomik profiller belirlenmiştir (Şekil 2b). Glutamat, hipoksantin ve D-galaktonik asit gibi metabolitler, VIP skorları 1.5'in üzerinde olup, gruplar arasında ayırt edici anahtar metabolitler olarak saptanmıştır. Özellikle T2 grubunda malat ve 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotid seviyelerinde önemli artışlar gözlemlenmiştir. Bu artışlar, pürin metabolizması, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ve amino asit metabolizmasındaki bozulmaları yansıtmaktadır (Şekil 3). Yolak zenginleştirme analizi, KML hastalarında enerji metabolizması, nükleotid sentezi ve amino asit biyosentezinde önemli değişiklikler olduğunu vurgulamıştır (Şekil 4). Bu bulgular, KML patogenezinde ve tedavi yanıtında metabolik değişikliklerin kritik rolünü desteklemektedir.

Tartışma: Bu çalışma, KML hastalarında, özellikle de tedavi yanıtına bağlı olarak, enerji ve nükleotid metabolizmasında belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir. PLS-DA analizi, KML hastaları ile sağlıklı kontroller ve farklı moleküler yanıt grupları (T1 ve T2) arasında metabolomik

profillerde net bir ayrım olduğunu ortaya koymuştur. Glutamat, hipoksantin ve D-galaktonik asit gibi metabolitlerin ayırt edici rolü, bu metabolitlerin KML patogenezinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle T2 grubunda gözlemlenen malat ve 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotid seviyelerindeki artışlar, pürin metabolizması, TCA döngüsü ve amino asit metabolizmasındaki bozulmaların, daha kötü moleküler yanıtla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgular, lösemik hücrelerin artan enerji ve biyosentetik ihtiyaçlarını karşılamak için metabolik yolları yeniden programladığına dair önceki çalışmalarla uyumludur (5,6,7).

Metabolik değişikliklerin tedavi yanıtıyla ilişkisi, KML tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesi için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Örneğin, imatinib gibi TKI'lerin, BCR::ABL1+ hücrelerde sitoplazmik glikolizi azaltarak glikoz metabolizmasını mitokondriyal yollara kaydırdığı bilinmektedir (8). Bu çalışma, metabolomik profillemenin, TKI direncini aşmak ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek için yeni terapötik hedefler belirlemede değerli bir araç olabileceğini göstermektedir. Metabolitlerin tedavi etkinliğini izlemek ve sonuçları tahmin etmek için potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılması, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, bu bulgular KML biyolojisine yeni bakış açıları sunarak, hastalığın altında yatan metabolik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Bu, sadece hastalığın ilerlemesini ve tedavi yanıtını anlamakla kalmayıp, aynı zamanda TKI direncini aşmak için yeni terapötik hedefler ve stratejiler belirleme potansiyeline de sahiptir.

Sonuç: Bu çalışma, Kronik Miyeloid Lösemi hastalarında, özellikle enerji ve nükleotid metabolizmasında tedavi yanıtıyla ilişkili belirgin metabolik değişiklikler olduğunu göstermiştir. Elde edilen bulgular, KML biyolojisine dair yeni bilgiler sunmakta ve tedavi etkinliğini izlemek, sonuçları tahmin etmek ve tirozin kinaz inhibitör direncini aşmak için potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler önermektedir. Metabolomik profilleme, KML tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi ve daha etkili tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemli bir potansiyele sahiptir.

Anahtar kelimeler: kronik miyeloid lösemi; metabolomik; moleküler yanıt; tirozin kinaz inhibitörleri; LC/MS

Kaynaklar

1-Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Saussele, S.; Castagnetti, F.; Cervantes, F.; Clark, R.E.; Guilhot, F.; Guilhot, J.; Hjorth-Hansen, H.; Hughes, T.P.; et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017, 28, iv41–iv51.

2-Sriskantharajah, S.; Khawaja, A. Metabolic alterations in acute myeloid leukemia. Blood Rev. 2020, 41, 100643.

3-Wang, Y.; Li, X.; Li, Y.; Li, S.; Wang, X.; Liu, J.; Zhang, Y.; Li, Y.; Zhao, M.; Liu, H. Metabolic reprogramming in chronic myeloid leukemia. Front. Oncol. 2022, 12, 936745.

4-Pang, Z.; Chong, J.; Li, S.; Hai, Y.; Hu, J.; Zhou, G.; et al. MetaboAnalyst 6.0: A comprehensive web-based platform for metabolomics data analysis. Nucleic Acids Res. 2023, 51, W100–W108.

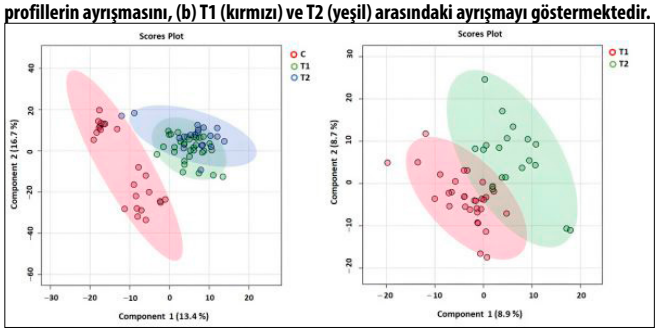
5-Warburg, O. On the origin of cancer cells. Science 1956, 123, 309–314.

6-Caro, P.; Harris, I.S.; Ross, K.N.; Trinh, L.A.; Boehm, M.; Kowalik, U.; Ayres, M.; Lopez, B.; Maltez, N.; Taylor, B.S.; et al. Metabolic hallmarks of oncogene-addicted cells. Cell Metab. 2012, 16, 203–214.

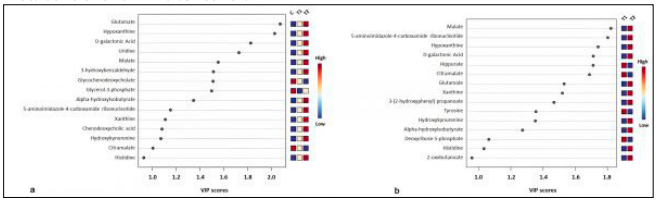
7-Wise, D.R.; Thompson, C.B. Glutamine addiction: A new therapeutic target in cancer. Trends Biochem. Sci. 2010, 35, 427–433.

8-Pellicano, F.; Riera-Domingo, C.; Chyla, M.; Sadowski, P.E.; El-Bahrawy, M.; Lathrop, J.T.; Vlahos, J.; Patel, R.; Patel, S.; Patel, S.; et al. Imatinib reduces cytoplasmic glycolysis in BCR-ABL1+ cells, shifting glucose metabolism toward mitochondrial pathways. Blood 2014, 124, 2734–2744.

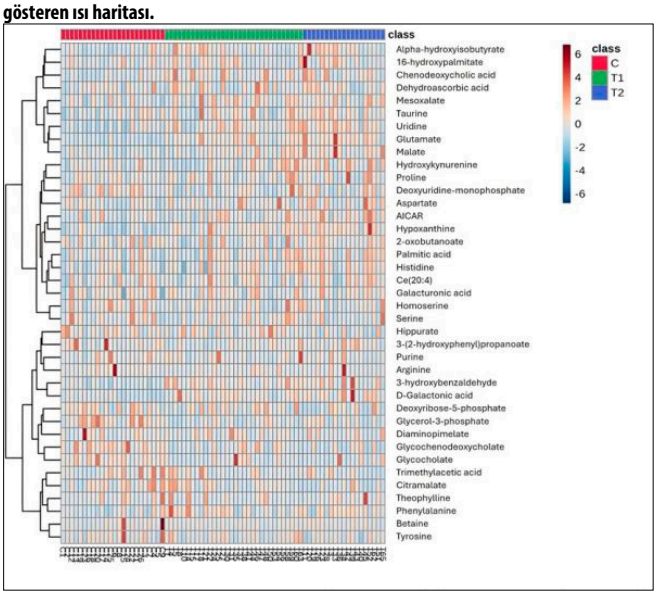
PLS-DA grafiği, (a) sağlıklı kontrol grubu (C, kırmızı), daha derin moleküler yanıt grubu (T1, yeşil) ve daha kötü moleküler yanıt grubu (T2, mavi) arasındaki metabolomik profillerin ayrışmasını, (b) T1 (kırmızı) ve T2 (yeşil) arasındaki ayrışmayı göstermektedir.



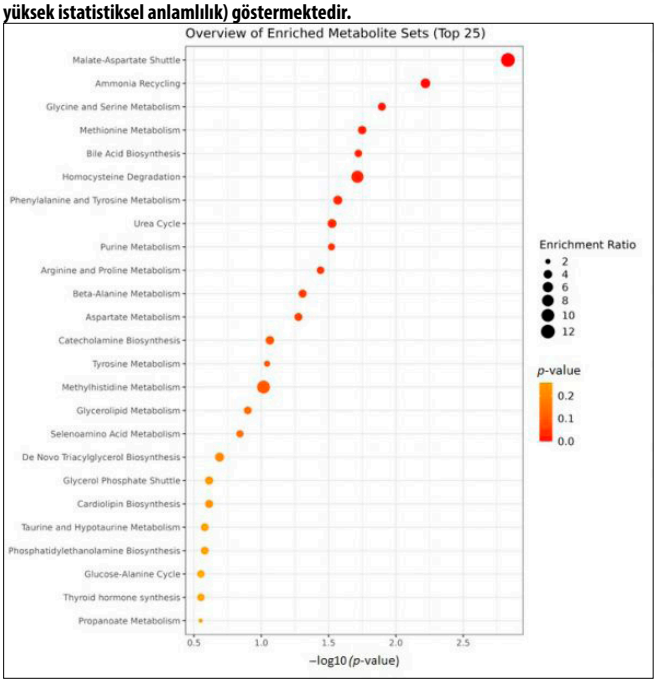
VIP puan grafikleri (a) Sağlıklı kontrol grubu, daha derin moleküler yanıt (T1) ve daha kötü moleküler yanıt (T2) (b) T1 ve T2 grupları arasındaki farklılaşmaya en önemli katkıyı sağlayan metabolitleri göstermektedir. VIP puanı 1,5'ten büyük olan metabolitler önemli kabul edildi.



Sağlıklı kontrol grubu (C, kırmızı), daha derin moleküler yanıt grubu (T1, yeşil) ve daha kötü moleküler yanıt grubu (T2, mavi) arasında metabolitlerin göreceli sıklığını gösteren ısı haritası.



Sağlıklı kontrol grubu ile KML grubunu karşılaştıran yolak zenginleştirme analizi. Grafik, en önemli metabolik yolakları vurgulamaktadır; daha büyük daireler yolak etkisinin daha yüksek olduğunu, daha koyu renkler ise daha düşük p değerlerini (daha yüksek istatistiksel anlamlılık) göstermektedir.



Tablo 1. KML hastaları ve sağlıklı control grubu demografik veriler ve laboratuar sonuçları

	Kontrol (n = 24)	KML (n = 51)	*p*-değeri
Yaş ortalaması (yıl) ± SS	48.7 (±7.8)	51.1 (±14.8)	0.460
Cinsiyet (n) (%)			
Erkek	13 (54.2%)	31 (60.8%)	0.487
Bayan	11 (45.8%)	20 (39.2%)	
Lökosit Ortalama±SS (mm^3)	7204.6 (±1649.1)	6781.8 (±1934.0)	0.374
Hemoglobin Ortalama±SS (gr/dL)	14.2 (±1.1)	13.5 (±1.2)	0.017
Platelet Ortalama±SS (mm)3	261827.5 (±54621.2)	250745.1 (±101660.4)	0.656

SS: Standart Sapma

Tablo 2. KML hastalarının BCR::ABL1 IS düzeyine göre T1 ve T2 olarak gruplanması ve bu grupların, klinik, tedavi ve laboratuar bulgularının karşılaştırılması

	T1	T2	*p*-değeri
	32 (≤0.0032)	19 (>0.0032, <1)	
Tanı anı BCR::ABL1 IS düzeyi (%)	92.9 ± 106.2	84.8 ± 64.6	0.707
Ortalama KML tanı süresi (yıl) ±SS	9.1 ± 6.2	3.1 ± 2.4	**0.000**
Tedavi Hat (n) (%)			
1 hat	21 (65.6)	14 (73.7)	0.472
2 hat	7 (21.9)	3 (15.8)	
3 hat	4 (12.5)	2 (10.5)	
TKI (n) (%)			
İmatinib	22 (68.8)	13 (68.4)	0.76
Dasatinib	4 (12.5)	2 (10.5)	
Nilotinib	5 (15.6)	3 (15.8)	
Bosutinib	1 (3.1)	1 (5.3)	
Risk Kategorisi (ELTS skor) (n) (%)			
Düşük	4 (12.5)	2 (10.5)	0.69
Orta	19 (59.4)	10 (52.6)	
Yüksek	9 (28.1)	7 (36.9)	

KML: Kronik Myeloid Lösemi, TKI: tirozin kinaz inhibitör, ELTS: EUTOS uzun dönem sağkalım skoru.

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-51 **Referans Numarası: 257**

YOĞUN İNDÜKSİYONA UYGUN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA HİPOMETİLE EDİCİ İLAÇ-VENETOKLAKS İLE İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Uğur Çalış[1], Uğur Şahin[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 ve Amaç: Hipometile edici ilaç (HMİ) ve venetoklaks (VEN) protokolü yaşlı ve kırılgan akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında standart indüksiyon tedavisi olarak kabul görmüştür. Ancak bu yaklaşımın genç ve fit hastalarda standart tedavi olan 3+7 indüksiyonu yerine kullanımını araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Bu hasta grubunda allojeneik nakil yüksek oranda endikedir ve küratif potansiyele sahiptir. Bu çalışmada bu grup hastalarda HMİ+VEN indüksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini retrospektif ve gözlemsel olarak gerçek yaşam verileri ile ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: 01 Ocak 2019 – 01 Temmuz 2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı almış ve takipleri olan 227 AML hastası geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 72'sinin HMİ+VEN indüksiyonu aldığı görüldü. ECOG performans skoru, beş faktörlü modifiye kırılganlık ölçeği (mFI-5), Charlson komorbidite indeksi retrospektif olarak hesaplandı. Yaş, klinik performans, komorbidite ve kırılganlık açısından kriterleri uygun olan 21 hasta tespit edildi. Risk sınıflaması, Avrupa Lösemi Ağı (European LeukemiaNet, ELN) 2024 kriterlerine göre yapıldı. Bu hastaların demografik özelikleri, hastalık ve tedavi ilişkili parametreleri, sağkalım süreleri ve tedavi ilişkili mortalite oranları istatistiksel olarak analiz edildi. Sağkalım analizleri indüksiyon tedavisinin başlangıcından son kontrol tarihi, nüks tarihi, ölüm tarihi ve/veya alljeneik nakil tarihine kadar geçen süreler göz önünde bulundurularak hesaplandı.

Bulgular: Tanı anındaki ortanca yaş 65 (52–68) idi. Hastaların 9'u (%42,9) erkekti. Ortanca takip süresi 12,2 ay (1,87-46,6) olarak bulundu. Tüm hastaların ECOG performans skoru 1 veya 2, mFI-5 değeri ise <2 bulundu. ELN 2024 risk sınıflamasına göre 16 hasta (%76,2) orta, 4 hasta (%19,0) kötü ve 1 hasta (%4,8) iyi risk grubunda yer aldı. En sık kullanılan hipometile edici ilaçlar sırasıyla azasitidin 7 gün, azasitidin 5 gün, desitabin 5 gün rejimleriydi. VEN tedavi süresi ortanca 21 gün (14-28), ortanca doz 100 mg/gün (100-400) olarak saptandı. Tüm hastalara posakonazol profilaksisi verildi.

Hastalar en iyi yanıta göre değerlendirildiğinde 2 hasta (%9,5) tam remisyon (CR), 9 hasta (%42,9) tam olmayan hematolojik iyileşme ile tam remisyon (CRi) ve 6 hasta (%28,6) morfolojik remisyon (MLFS) elde etti. Dört hasta (%19,0) yanıtsız kaldı. Toplam yanıt oranı (CR + CRi + MLFS) %81,0 (17/21) bulundu. Yanıt elde eden 14 hasta (%82,4) MRD pozitifti. En iyi yanıta ulaşma süresi ortanca 39 gün (23–119), gerekli kür sayısı ise ortanca 2 (1–3) idi. Hastaların aldığı toplam kür sayısı ortanca 2 (1–6) olarak hesaplandı.

Hastaların 13'ü (%61,9) allojeneik nakle ilerledi. Nakil uygulanamayan olguların nedenleri incelendiğinde; progresif hastalık (n=4), hasta tercihi (n=2) ve tedavi ilişkili mortalite (n=2) görüldü.

Yan etki açısından; tüm hastalarda grade 3–4 nötropeni izlendi. Ayrıca %70'inde grade 3–4 trombositopeni, %73,7'sinde grade 3–4 febril nötropeni, %55'inde grade 4 sepsis ve %15'inde belgelenmiş invaziv fungal enfeksiyon (IFI) saptandı.

Tüm kohort için ortanca genel sağkalım (OS) 31 ay (95% CI: 10.6 – NA) olarak bulundu. On iki aylık OS oranı %66 (95% CI: 45,1–97,7) idi. Ortanca olaysız sağkalım (EFS) 12,4 ay (95% GA: 7,2–NA), 12 aylık EFS oranı ise %51 (95% GA: 26–100) olarak hesaplandı. Tek değişkenli analizde OS üzerine anlamlı etkisi olan parametreler ELN 2024 risk grubu ve en iyi yanıt durumu olarak belirlendi.

Tedaviye bağlı mortalite oranı %14,3 olup, ilk 30 günde mortalite izlenmedi. En iyi yanıta ulaşma süresi ile tedavi şekli, süresi ve dozu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı şekilde, tedavi süresi ve dozu ile sağkalım veya yan etkiler arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: HMİ+VEN indüksiyon tedavisi, görece orta–ileri yaşta ancak fit olan ve çoğunluğu orta–yüksek riskli AML tanılı seçilmiş hasta grubunda, yüksek CR ve allojeneik nakle ilerleme oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, tedavi ilişkili mortalite oranının ve grade 3–4 yan etkilerin yüksekliği, antifungal profilaksiye rağmen %15 oranında belgelenmiş IFI saptanması ve yüksek yanıt oranlarına karşın MRD pozitifliğinin sık görülmesi dikkat çeken olumsuz bulgulardır. Çalışmanın retrospektif tasarımı, sınırlı hasta sayısı ve takip süresi nedeniyle, yanıt derinliğinin allojeneik nakil sonrası sağkalım üzerindeki etkisi hakkında güvenilir bir yorum yapılamamaktadır. Bu konunun daha net aydınlatılabilmesi için, randomize kontrollü ve uzun dönem takip verilerine sahip klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, hipometile edici ilaç, azasitidin, venetoklaks, retrospektif çalışma

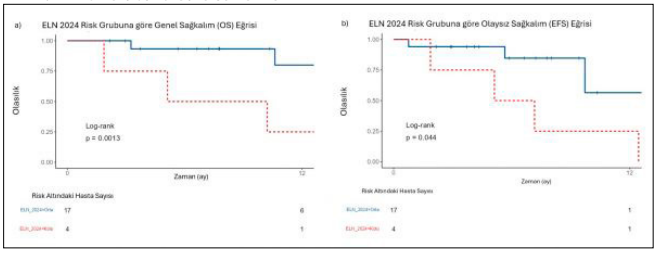
Kaynaklar

DiNardo, C. D., Jonas, B. A., Pullarkat, V., Thirman, M. J., Garcia, J. S., Wei, A. H., Konopleva, M., Döhner, H., Letai, A., Fenaux, P., Koller, E., Havelange, V., Leber, B., Esteve, J., Wang, J., Pejsa, V., Hájek, R., Porkka, K., Illés, Á., Lavie, D., … Pratz, K. W. (2020). Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine, 383(7), 617–629. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971

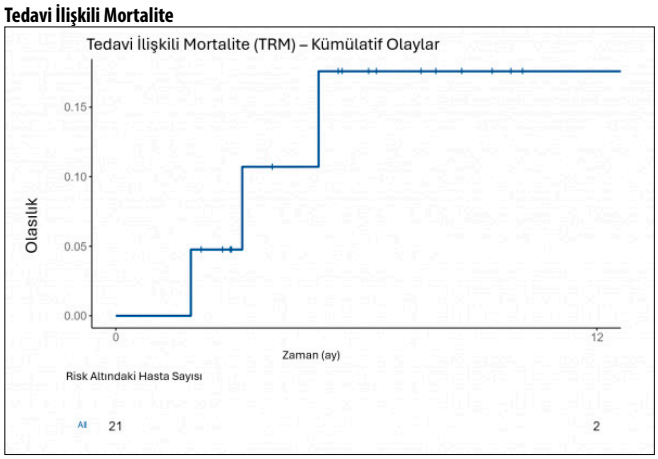
Döhner, H., DiNardo, C. D., Appelbaum, F. R., Craddock, C., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., Tien, H. F., Wang, J., … Löwenberg, B. (2024). Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood, 144(21), 2169–2173. https://doi.org/10.1182/blood.2024025409

Wei, A. H., Loo, S., & Daver, N. (2025). How I treat patients with AML using azacitidine and venetoclax. Blood, 145(12), 1237–1250. https://doi.org/10.1182/blood.2024024009

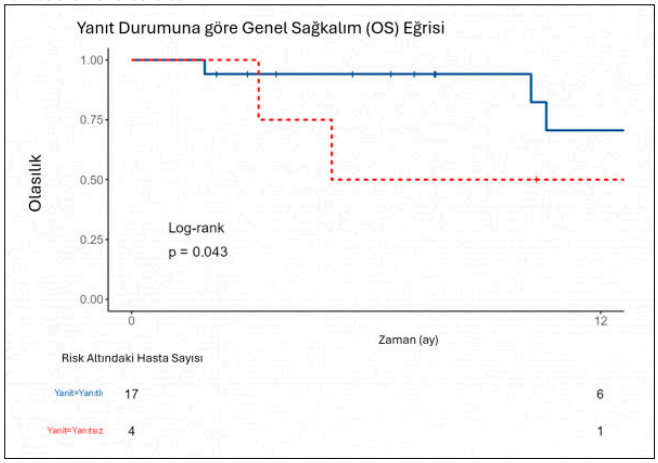
ELN 2024 Risk Grubuna Göre OS ve EFS



Tedavi İlişkili Mortalite



Yanıt Durumuna Göre OS



Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile yanıt durumu

Değişken	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	9 (42,9)
Kadın	12 (57,1)
MFI-5 Puanı	
0	15 (71,4)
1	6 (28,6)
ECOG	
1	19 (90,5)
2	2 (9,5)
AML Tipi	
De novo	7 (33,3)
MDS ilişkili	9 (42,9)
MPN ilişkili	2 (9,5)
Sitotoksik tedavi sonrası	3 (14,3)
ELN 2024 Risk Grubu	
İyi	1 (4,8)
Orta	16 (76,2)
Kötü	4 (19,0)
Hipometile Edici İlaç Tipi-Gün Sayısı	
AZA-5	3 (14,3)
AZA-7	16 (76,2)
DEC-5	2 (9,5)
Venetoklaks Gün Sayısı	
14	9 (42,9)
21	10 (47,6)
28	2 (9,5)
En İyi Yanıt	
CR	2 (9,5)
CRi	9 (42,9)
MLFS	6 (28,6)
Yanıtsız	4 (19,0)
MRD Durumuna Göre Yanıt	
MRD Negatif Tam Yanıt	3 (14,3)
MRD Pozitif Tam Yanıt	14 (66,7)
Yanıtsız	4 (19,0)
Yanıt Kür Sayısı	
1	8 (47,1)
2	5 (29,4)
3	4 (23,5)
Toplam Kür Sayısı	
1	1 (4,8)
2	11 (52,4)
3	6 (28,6)
4	1 (4,8)
6	2 (9,5)
Allojeneik Kök Hücre Nakli	
Var	13 (61,9)
Yok	8 (38,1)
Nakil Öncesi Yanıt	
MRD Pozitif	12 (92,3)
MRD Negatif	1 (7,7)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-52 **Referans Numarası: 259**

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ ERİŞKİNLERDE EŞDEĞER ELTROMBOPAG (ROMPAG®) VE ÖZGÜN ELTROMBOPAG (REVOLADE®) KARŞILAŞTIRMASI: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Serhat Çelik[1,2], Zeynep Tuğba Karabulut[3], Cem Selim[4,5], Rafiye Çiftçiler[5], Abdulkerim Yıldız[6], Samet Yaman[6], İbrahim Ethem Pınar[7], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[8], Nurcan Acar[9], Aysun Şentürk Yıkılmaz[10], Vehbi Demircan[11], Dilek Keskin[12], İbrahim Halil Acar[13], Ekin Kırcalı[14], Meltem Kurt Yüksel[2]

[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Adana
[4]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa
[5]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[6]Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Çorum
[7]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Isparta
[8]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın
[9]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[10]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli
[11]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır
[12]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul
[13]Osmaniye Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Osmaniye
[14]Ankara Medicana Uluslararası Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Giriş: İmmün trombositopeni (İTP), bağışıklık aracılı mekanizmalarla gelişen, trombosit yıkımı ile trombosit üretiminde yetersizliğin birlikte görüldüğü bir kan hastalığıdır. Tedavinin temel amacı kanamayı önlemek, güvenli trombosit düzeyini sağlamak ve yaşam kalitesini korumaktır.

İlk basamakta kortikosteroidler ve/veya damardan bağışıklık serumu (IVIG) kullanılmaktadır. Ancak hastaların yaklaşık %80'i ikinci basamak tedaviye gereksinim duyar (1). Bu aşamada splenektomi, rituksimab ve trombopoietin alıcı uyarıcıları (TPO-RA) öne çıkmaktadır. TPO-RA'lar, dirençli olgularda etkinlikleri ve ağızdan kullanım kolaylığı nedeniyle giderek daha çok tercih edilmektedir.

Eltrombopag, küçük moleküllü bir TPO-RA olup, kemik iliğinde megakaryosit çoğalmasını uyararak trombosit üretimini artırır. Özgün eltrombopag (Revolade®) ile yapılan çok sayıda çalışma (RAISE, EXTEND) etkinlik ve güvenliğini göstermiştir (2,3). Patent süresinin dolmasıyla birlikte eşdeğer ilaçlar (Rompag® gibi) kullanıma girmiştir. Ancak eşdeğer ve özgün biçimlerin karşılaştırıldığı çok merkezli ileriye dönük çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, erişkin İTP olgularında Revolade® ve Rompag®'ın etkinliği, güvenliği ve yaşam kalitesine etkileri karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Ocak 2024–Ocak 2025 arasında Türkiye'deki 10 hematoloji merkezinde ileriye dönük olarak yürütüldü. Toplam 104 erişkin hasta (≥18 yaş) çalışmaya alındı. Ölçütler: primer İTP tanısı, yineleyen/dirençli hastalık ve eltrombopag başlanmış olması veen az 3 aylık izlem olmasıdır. Eşlik eden kanser, ikincil trombositopeni, daha önce eltrombopag kullanımı ve romiplostim gibi başka TPO-RA tedavileri dışlama ölçütüydü.

Hastaların 69'u (%66,3) Revolade®, 35'i (%33,7) Rompag® aldı. Başlangıç dozu ve ayarlamalar ulusal İTP kılavuzlarına göre yapıldı. Yorgunlukla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirmesi–Yorgunluk (FACIT-Yorgunluk) ölçeği kullanılarak yapıldı. Etik kurul onayı (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 20.12.2023, E-2023-70) numarası ile alındı.

Birincil sonlanım noktası: Kurtarma tedavisi ya da kan ürünü gereksinimi olmadan ≥50×10^9/L trombosit sayısı ve başlangıca göre ≥2 kat artış. İkincil sonlanımlar: Kanama oranları, FACIT-Yorgunluk ölçeği ile yorgunluk, yan etkiler ve kurtarma tedavisi ihtiyacı.

Bulgular: Temel özellikler: Revolade kümesinin ortanca yaşı 53, Rompag'ın ise 46 yıl idi (p=0.31). Kadın oranları sırasıyla %62,3 ve %54,3'tü (p=0.43). Başlangıç trombosit sayıları 11×10^9/L ve 9×10^9/L idi (p=0.09). Kanama bulguları başlangıçta Revolade'de %61, Rompag'da %71 hastada vardı (p=0.5, çizelge-1).

Birincil sonlanım: Revolade kümesinde %94.2 (n=65), Rompag kümesinde %85.7 (n=30) yanıt elde edildi (p=0.16, şekil-1). Takip boyunca ≥30×10^9/L yanıt oranları %95.7 ve %88.6 idi (p=0.22). Trombosit artışı 2. haftadan itibaren belirgin olup 3. ayda ortanca değer Revolade için 123×10^9/L, Rompag için 122×10^9/L idi (her iki küme için de p<0.001, şekil-2).

Kanama: Revolade kümesinde başlangıçta %56.5 olan kanama oranı 3. ayda %2.9'a, Rompag kümesinde %62.9'dan %2.9'a düştü (her iki küme p<0.001). Hiçbir hastada ağır yaşamı tehdit eden kanama olmadı (şekil-3).

Yaşam kalitesi (FACIT-Yorgunluk): Revolade kümesinde ortalama skor 23.0'dan 31.5'e, Rompag kümesinde 21.3'ten 33.7'ye yükseldi (her ikisi de p<0.001) (şekil-4).

Yan etkiler: Revolade'de %30.4 (n=21), Rompag'da %42.9 (n=15) hastada gözlendi (p=0.22). En sık baş ağrısı (%17.3), eklem ağrısı (%14.4), kas-iskelet ağrısı (%9.6). Rompag kümesinde eklem ağrısı (%28.6 vs. %7.2; p=0.01) ve kusma (%11.4 vs. %0; p=0.008) anlamlı olarak fazlaydı. Sadece bir Rompag hastasında evre 3 karaciğer hasarı gelişti (çizelge-2).

Kurtarma tedavisi: Revolade'de %14,5 (n=10), Rompag'da %20 (n=7) hasta ek tedavi aldı (p=0.47). En sık rituksimab (%41,2), kortikosteroid (%35,3) ve IVIG (%29,4) uygulandı. Splenektomi yalnızca 3 hastada yapıldı.

Tartışma: Çalışmamız, erişkin yineleyen/dirençli İTP hastalarında eşdeğer eltrombopag (Rompag®) ile özgün eltrombopag'ın (Revolade®) etkinlik ve güvenilirliğini doğrudan karşılaştıran ilk araştırmadır. Bulgularımız, her iki ilacın da benzer trombopoietik yanıt sağladığını, kanama sıklığını anlamlı biçimde azalttığını ve yorgunlukla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir. Primer sonlanım noktasında ya da ciddi yan etki sıklığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Faz III randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda eltrombopag ile trombosit yanıtı %59–79 arasında bildirilmiş, plasebo kollarında bu oran %16–28'de kalmıştır (2). Çin'de yapılan faz III çalışmada yanıt %57.7 bulunurken (4), 12.5 mg gibi düşük dozla da %60'lık yanıt oranı bildirilmiştir (3). Uzun süreli EXTEND çalışmasında yanıt %85 civarında iken (3), gerçek yaşam verilerinde bu oran %81–94'e ulaşmıştır (5). Çalışmamızda Revolade® ile %94.2, Rompag® ile %85.7 yanıt elde edilmesi, bilimsel yazınla uyumludur. Ayrıca trombosit artışının 2. haftada belirginleşip 3. aya kadar sürmesi, önceki raporlarla benzerlik göstermektedir (2,6).

Kanamanın önlenmesi İTP tedavisinde temel hedeftir. Bussel ve ark. çalışmasında kanama %61'den %39'a, RAISE çalışmasında %79'dan %33'e, EXTEND'de %57'den %16'ya düşmüştür (2,6,7). Çalışmamızda her iki kolda da 3. ay sonunda kanama oranı %2.9'a gerilemiştir. Bu hızlı ve belirgin düşüş, hasta popülasyonunda ağır kanamalı olguların azlığı ile açıklanabilir.

Yorgunluk, İTP'de sık görülen ancak klinisyenlerce sıklıkla göz ardı edilebiln bir. Dünya İTP Etki Araştırması'nda hastaların %50'si tanı anında ve beş yıl sonra yorgunluk bildirmiştir (8). FACIT-Yorgunluk ölçeği, birçok çalışmada kullanılmış güvenilir bir araçtır. RAISE çalışmasında anlamlı fark elde edilememişken (2), CITE çalışmasında belirgin iyileşme saptanmıştır (5). Bulgularımızda her iki kolda yorgunluk skorlarında sürdürülebilir düzelme olduğunu göstermektedir.

Yan etki oranları bilimsel yazında %21.8–92 arasında değişmektedir (2-5). En sık baş ağrısı, bulantı, karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Hastalarımızda baş ağrısı (%17,3) en sık yan etkiydi ve bu durum RAISE (%30) ve EXTEND (%28) çalışmalarıyla uyumludur (2,3). Rompag® kümesinde eklem ağrısı ve kusma daha yüksek bulunmuş, ancak çoğunluğu hafif–orta şiddette seyretmiştir. Bu fark, hazırlanış farklılıkları veya sınırlı örneklem büyüklüğü ile açıklanabilir.

Son olarak, kurtarma tedavisi ihtiyacı EXTEND'de %28, RAISE'de %18, diğer iki gerçek yaşam serisinde %14–16 olarak bildirilmiştir (2,5). Çalışmamızda oranlar Revolade® için %14,5, Rompag® için %20 olup anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, Rompag® ve Revolade®'ın etkinlik ve güvenlik açısından benzer olduğu; her iki tedavinin de trombosit yanıtı sağladığı, kanama oranlarını düşürdüğü ve yorgunluğu iyileştirdiği gösterildi. Rompag grubunda eklem ağrısı ve kusma daha sık görülse de genel olarak kabul edilebilirdi. Bulgular, eşdeğer eltrombopag'ın özgün biçime uygun bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Sonuçların uzun süreli ve geniş hasta serileriyle doğrulanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: eltrombopag, eşdeğer, immun trombositopeni, özgün

Kaynaklar

1. Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice. Journal of Blood Medicine. 2021:653-64.

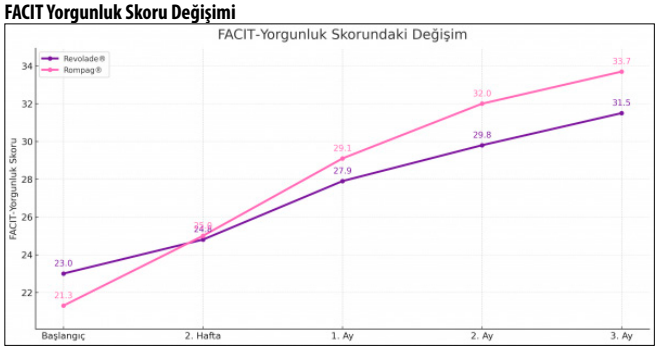
2. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. The Lancet. 2011;377(9763):393-402.

3. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(5):799-806.

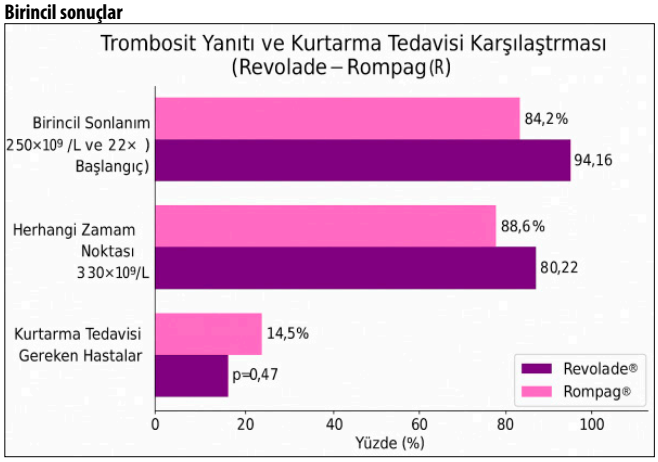
4. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;121(3):537-45.

5. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2009;373(9664):641-8.

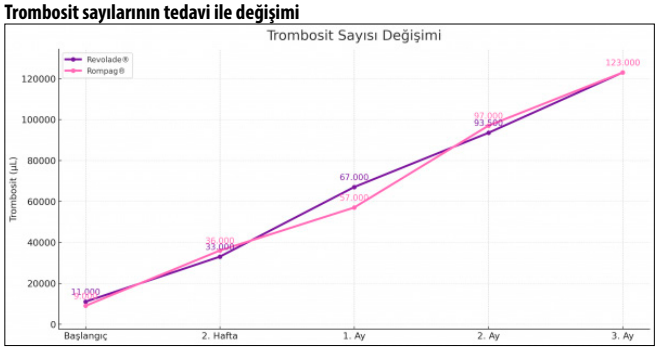
FACIT Yorgunluk Skoru Değişimi



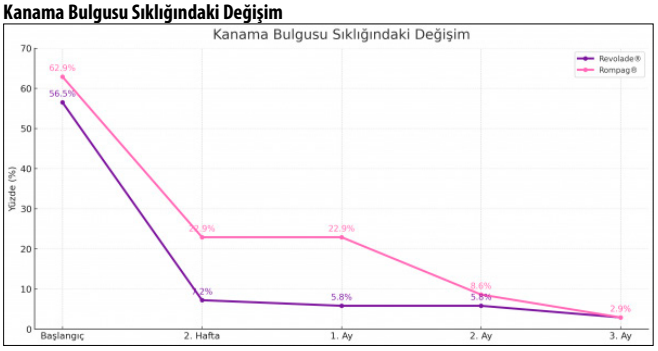
Birincil sonuçlar



Trombosit sayılarının tedavi ile değişimi



Kanama Bulgusu Sıklığındaki Değişim



Çizelge 1. Çalışma Kümelerinin Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

Değişken	Revolade (n=69)	Rompag (n=35)	p
Ortanca yas (yıl)	53 (19–69)	46 (19–69)	0.31
Cinsiyet (kadın) (n, %)	43 (62.3)	19 (54.3)	0.43
Ortanca trombosit sayısı (x1	11 (2–30)	9 (1–28)	0.09
PLT ≤10x10⁹/L (n, %)	34 (49.3)	23 (65.7)	0.17
Splenektomi (n, %)	6 (8.7)	5 (14.3)	0.5
Önceki İTP tedavilerinin sayısı (medyan)	2 (2–7)	2 (2–6)	0.1
Önceki İTP tedavilerinin sayısı (>2) (n, %)	18 (26.1)	10 (28.5)	0.8
Diabetes mellitus (n, %)	7 (10.1)	3 (8.6)	0.8
Esansiyel hipertansiyon (n, %)	20 (29)	9 (25.9)	0.3
Sigara kullanımı (n, %)	12 (17.4)	9 (25.9)	0.3
Kanama semptomları (n, %)	42 (60.9)	25 (71.4)	0.3
Klinik olarak anlamlı kanama semptomları (n, %)	26 (37.7)	19 (54.3)	0.11

Çizelge 2. Rompag ve Revolade Kümeleri Arasında Yan Etki Sıklıkları

Tablo 2. Rompag ve Revolade Grupları Arasında Yan Etki Sıklıkları

Değişken	Revolade (n=69)	Rompag (n=35)	p
Başlangıçta artmış ALT (n, %)	2 (2.9)	1 (2.9)	0.99
1. Ay artmış ALT (n, %)	4 (5.8)	2 (5.7) (1 derece 2)	0.3
2. Ay artmış ALT (n, %)	5 (7.2) (1 derece 2)	3 (8.6) (1 derece 2, 1 derece 3)	0.46
3. Ay artmış ALT (n, %)	5 (7.2)	1 (2.9)	0.35
Artmış kreatinin (n, %)	1 (1.5)	-	0.99
Baş ağrısı (n, %)	11 (15.9)	7 (20)	0.81
USYE (n, %)	1 (1.5)	1 (2.9)	1
Bulantı (n, %)	4 (5.8)	5 (14.3)	0.15
Kusma (n, %)	-	4 (11.4)	0.01
Artralji (n, %)	5 (7.2)	10 (28.6) (2 derece 2)	0.008
Bel ağrısı (n, %)	3 (4.3)	6 (17.1)	0.28
Uykusuzluk (n, %)	5 (7.2)	3 (8.6)	0.8
Ekstremite ağrısı (n, %)	4 (5.8)	5 (14.3) (1 derece 2)	0.12
Katarakt (n, %)	-	1 (2.9)	0.34
Tromboemboli (n, %)	2 (2.9)	-	0.55
Herhangi derece 3-4 AE (n, %)	-	1 (2.9)	0.34

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-53 **Referans Numarası: 261**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA KONSOLİDASYON STRATEJİMİZ NASIL OLMALI? : TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-AKUT LÖSEMİ ÇALIŞMA GRUBU, HASTA KAYIT ÇALIŞMASI

Serhat Çelik[1], Emel Merve Yenihayat[2], Merve Gökçen Polat[2], Muzaffer Keklik[3], Aylin Fatma Karataş[4], Ali Doğan[5], Aydan Akdeniz[6], İbrahim Ethem Pınar[7], Özgür Mehtap[2], Murat Kaçmaz[8], Gülten Korkmaz[9], Fatma Aykaş[10], Demircan Özbalcı[11], Hacer Berna Afacan Öztürk[12, 13], Burak Deveci[14], Ömür Gökmen Sevindik[15], İdris İnce[16], Ferda Can[17], Ümit Yavuz Malkan[18], Hakan Göker[18], Fahir Özkalemkaş[7], İnci Alacacıoğlu[4], Volkan Karakuş[10]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[5]T.c. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van
[6]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[7]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[8]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Hatay
[9]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya
[11]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta
[12]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[13]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[14]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya
[15]İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[16]Dr. Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Gaziantep
[17]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[18]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Akut miyeloid lösemide (AML) konsolidasyon tedavisi uzun süredir bilinen bir kavram olsa da, günümüzde halen bazı belirsizlikleri barındırmaktadır. İndüksiyon tedavisiyle birinci tam remisyona (TR1) ulaşılsa da tek başına kalıcı kür sağlamaz; bu nedenle konsolidasyon tedavisi uzun dönem sağkalımın ana belirleyicilerindendir. Ancak TR1 sonrası uygulanacak konsolidasyonun kaç kür verilmesi gerektiği ve sitarabin doz yoğunluğunun nasıl seçileceği halen tartışmalıdır.

Bu çalışmada, AML'de TR1'de uygulanan konsolidasyon tedavisinde kür sayısı ve sitarabin doz yoğunluğunun genel sağkalım (GS) ve nükssüz sağkalım (PFS) üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Türk Hematoloji Derneği AML Çalışma Grubu veritabanında, Temmuz 2009–Mayıs 2023 tarihleri arasında tanı almış ve indüksiyon tedavisi sonrası birinci tam remisyona (TR1) ulaşmış 319 erişkin (≥18 yaş) AML hastası retrospektif olarak incelendi. Akut promyelositik lösemi olguları çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar, konsolidasyon kemoterapi kür sayısına göre dört gruba ayrıldı: 1 kür, 2 kür, 3 kür ve 4 kür. Konsolidasyonda uygulanan sitarabin dozu iki grupta değerlendirildi: Yüksek doz sitarabin (HiDAC) > 2 g/m^2 ≤ 3 g/m^2 2x1, orta doz (IDAC) ise ≥ 1 g/m^2 ≤ 2 g/m^2 2x1 olarak tanımlanmaktadır (1).

Genel sağkalım (GS) tanı tarihinden ölüm veya son izleme, progresyonsuz sağkalım (PFS) ise TR1'den itibaren nüks veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı, gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Klinik ve genetik faktörlerin GS ve PFS üzerine etkileri univaryat ve multivaryat Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu veri analizini onaylamıştır. Çalışma ClinicalTrials.gov'da NCT05979675 numarası ile kayıtlıdır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş 51 yıl (18-91) ve %53.9 erkekti. Konsolidasyon kür sayılarında 54'ü (%17) 1 kür, 86'sı (%27) 2 kür, 96'sı (%30) 3 kür ve 83'ü (%26) 4 kür tedavi aldı ve tablo-1'de karşılaştırıldı. Dört kür konsolidasyon tedavisi alanlarda 1 küre göre 2022 European LeukemiaNet (ELN) yüksek risk grubu daha düşüktü (%1.3 vs %14.6, p=0.005). Aynı şekilde induksiyon kemoterapisinde idarubisin kullanım oranı da 4 kür alanlarda daha yüksekti (%88 vs %78, p=0.001). IDAC ve HiDAC grupları temel özelliklere göre tablo-2 de karşılaştırıldı HiDAC grubunda erkek oranının daha yüksek (%55.8 vs %44.2) ve başlangıçta ECOG PS (1: %61.2 vs %38.8) durumlarının daha kötü olduğu gözlendi (p değerleri 0.005).

Ortalama GS 84.7±4.9 ay (ortanca 41.2) idi, sırasıyla 1,2 ve 5 yıllık GS %78.7, %61.6 ve %46.3 idi. Konsolidasyon kürleri arasında 4 kür alanlarda ortanca sağkalıma ulaşılamadı, 2 ve 3 kür alanlarda 44 ay iken 1 kür alanlarda 37 ay idi (p<0.001,şekil-1A). Aynı bulgular ELN orta risk grubunda da gözlenirken (şekil-1B), kötü risk grubunda 1 kür tedavi alanlar >1 alanlara göre daha düşük sağkalıma sahipti (31.9 vs 10.2 ay, p=0.08)(şekil-1C). ELN iyi risk grubunda ise 3 kür alanlarda sağkalım daha uzun gözlendi (p=0.74, şekil-1D). Sitarabin dozlarında GS, IDAC alanlarda 73.5 ay iken HiDAC alanlarda 75.3 aydı (p=0.03, şekil-2A).

GS'yi etkileyen faktörler tek değişkenli Cox regresyon modelinde değerlendirildiğinde, yaş, ELN 2022 risk grubu, sitarabin dozu, konsolidasyon kür sayısı, nakil yapılması ve çift indüksiyon alınması bağımsız risk faktörleri idi (tablo-3). Çok değişkenli modelde ise yaş (>60 yıl), IDAC ve konsolidasyon kürü (1 ve 2) GS'yi öngören bağımsız değişkenlerdi (sırasıyla HR: 2.33, 0.66, 0.36; p: <0.01, <0.01, 0.02, <0.01).

Ortalama PFS 89.4±5.8 ay, sırasıyla 1,2 ve 5 yıllık PFS %79.8, %65 ve %51.7 idi.Tüm hastalarda 4 kür alanlarda PFS avantajı gözlendi, ortanca PFS'ye ulaşılamadı (p=0.005). Sırasıyla 1, 2 ve 3 konsolidasyon alanlarda 35.9, 45.7 ve 39.9 ay idi (şekil-3A). ELN iyi risk grubunda da aynı şekilde 4 kür alanlarda PFS daha yüksekti (p=0.06, şekil-3B).ELN kötü risk grubunda 1 kür alanlarda ortanca PFS 12 ay daha düşüktü (p=0.09, şekil-3C). ELN orta risk grubunda ise 2 ve 4 kür alanlarda ortalama PFS 80 ayın üzerinde iken 1 ve 3 kür alanlarda 55 ay idi (p=0.06, şekil-3D). Sitarabin dozlarında PFS, IDAC alanlarda 83.3 ay iken HiDAC alanlarda 76.4 aydı (p=0.28, şekil-2B).

Tek değişkenli analizde PFS'yi etkileyen bağımsız değişkenler yaş (>60 yıl), erkek cinsiyet, ELN 2022 risk grubu (orta-yüksek) ve konsolidasyon kür sayısı (1 ve 2) idi (tablo-4). Çok değişkenli analizde ise sadece yaş ve ELN risk grubu PFS'yi bağımsız öngördü (sırasıyla HR 2.10 ve 2.36, p 0.001 ve 0.006).

CBF AML alt grup analizi gerçekleştirildiğinde HiDAC grubunda IDAC'a göre daha uzun GS ve PFS gözlendi ancak istatistiksel anlamlı değildi (sırasıyla (80.8 vs 43.9) ve (86 vs 34.1) ay; p=0.11 ve 0.18)(Şekil4-A ve B). CBF AML grubunda 3 ve 4 konsolidasyon kürleri karşılaştırıldı. Dört kür alanlarda daha GS ve PFS daha iyi idi ancak istatistiksel anlamlı değildi ((67.2 vs 42.7) ve (80.3 vs 45.2) ay; p=0.30 ve 0.09)(Şekil4-C ve D).

Alt grup analizinde ayrıca HiDAC ve IDAC grubu sadece 3 ve 4 kür açısından karşılaştırıldı. HiDAC grubunda 4 kür alanlarda daha yüksek GS ve PFS vardı ancak istatistiksel anlamlılık yoktu (sırasıyla (86.9 vs 68.5) ve (80.3 vs 63.8) ay, p=0.18 ve 0.19) (Şekil-5A ve B). IDAC grubunda ise GS açısından anlamlı farklılık yoktu (79.7 vs 51.8 ay, p=0.11)(Şekil-5C). PFS, IDAC grubunda 3 kür alanlarda 42.2 ay iken HiDAC'ta 87.8 idi (p=0.004, Şekil-5D).

Tartışma: CALGB 8525 çalışmasında ≤60 yaş 4 HiDAC'ın düşük doza göre nüks riskini anlamlı azalttığı gösterilmişti (%44 vs %24; p=0.002)(2). NCRI AML17 çalışmasında Burnett ve ark., 3 ve 4 kürü karşılaştırmış ve 4 kürde relaps riskinin daha düşük olduğunu (HR=0.81; p=0.02) bildirmiştir; ancak GS üzerine katkı sınırlı kalmıştır (HR=0.84; p=0.09) (3). Çalışmamızda da benzer şekilde 4 kür alanlarda relaps oranı daha düşük, GS ve PFS daha uzun bulunmuş; üstelik ELN orta risk grubunda bu fayda istatistiksel olarak anlamlıdır.

CBF AML özelinde yapılan analizlerde HiDAC'ın avantajı uzun süredir tartışılmaktadır. MRC AML15 çalışmasında HiDAC ve IDAC arasında GS açısından belirgin fark saptanmamış; iyi risk grubunda HiDAC üstünlüğü gözlenmiş ancak orta riskte fark oluşmamıştır (4). Çalışmamızda ise CBF AML alt grubunda 3 ve 4 kür doğrudan karşılaştırılmış, 4 kür alanlarda hem OS hem PFS daha uzun bulunmuştur; ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Bu bulgular, Burnett'in verileri ile uyumlu şekilde, CBF AML'de de 4 kür konsolidasyonun relaps kontrolünde üstün olabileceğini düşündürmektedir.

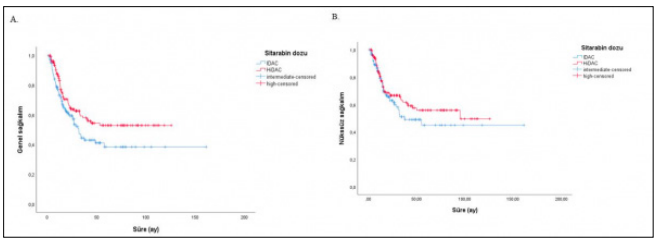
Meta-analizde, HiDAC'ın özellikle iyi sitogenetik grupta PFS avantajı sağladığını, diğer risk gruplarında belirgin fayda göstermediğini bildirildi (1). Çalışmamızda ise HiDAC, GS üzerinde IDAC'a göre üstünlük sağlamış; ancak PFS üzerine anlamlı katkı göstermemiştir. Bununla birlikte IDAC alanlarda 4 kür, 3 ile karşılaştırıldığında PFS avantajı sunmuştur. Bu sonuç, doz yoğunluğunun yanı sıra toplam kür sayısının da önemli olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bu çok merkezli ulusal veri analizinde, AML'de TR1 sonrası uygulanan konsolidasyon tedavisinde kür sayısı ve sitarabin doz yoğunluğunun sağkalım üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Dört kür konsolidasyon tedavisi, genel ve progresyonsuz sağkalımı artırmış; özellikle ELN orta risk grubunda bu yarar belirgin olmuştur. İyi risk grubunda eğilim olmakla birlikte anlamlılık saptanmamış, kötü risk grubunda ise tek kür tedavi daha olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ileri yaş, IDAC ve düşük konsolidasyon kür sayısı GS üzerinde bağımsız olumsuz belirleyiciler olarak öne çıkarken; PFS açısından bağımsız risk faktörleri yalnızca ileri yaş ve yüksek ELN risk grubudur. Sitarabin doz yoğunluğu açısından HiDAC, IDAC'a göre OS'de üstünlük sağlamış; ancak PFS üzerinde anlamlı fark yaratmamıştır. Alt grup analizde CBF AML'de istatistiksel anlamlılık olmasa da hiDAC ve 4 kür kullanımında sağkalım daha uzundu. IDAC alanlarda 4 kür 3 küre göre daha fazla PFS sağladı. Sonuç olarak, AML'de TR1 sonrası konsolidasyon tedavisinde dört kür ve yüksek doz Ara-C, özellikle orta risk grupta daha iyi sağkalım sağlayan stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, konsolidasyon, orta doz sitarabin, yüksek doz sitarabin

Kaynaklar

1. Wu D, Duan C, Chen L, Chen S. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: a network meta-analysis. Scientific reports. 2017;7(1):9509.
2. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as post-remission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. Blood. 2005;105(9):3420-7.
3. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(25):3878-85.
4. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. Journal of clinical oncology. 2011;29(4):369-77.



Çalışma grubunun genel sağkalım verileri A. tüm hastalar, B. ELN 2022 orta risk grubu, C. ELN 2022 kötü risk grubu, D. ELN 2022 iyi risk grubu

Çalışma grubunda sitarabin dozuna göre sağkalım verileri A. genel sağkalım, B. nükssüz sağkalım

Çalışma grubunun nüksüz sağkalım verileri A. tüm hastalar, B. ELN 2022 iyi risk grubu, C. ELN 2022 kötü risk grubu, D. ELN 2022 orta risk grubu

CBF alt grup analizleri A. IDAC-HiDAC genel sağkalım , B. IDAC-HiDAC nükssüz sağkalım, C. 3-4 kür genel sağkalım, D. 3-4 kür nükssüz sağkalım

Sitarabin doz alt grup analizleri A. HiDAC 3 vs 4 kür genel sağkalım , B. HiDAC 3 vs 4 kür nükssüz sağkalım, C. IDAC 3 vs 4 kür genel sağkalım, D. IDAC 3 vs 4 kür nükssüz sağkalım

Tablo 1. Konsolidasyon Gruplarına Göre Demografik Özellikler

Değişken	1. Konsolidasyon (n=82)	2. Konsolidasyon (n=71)	3. Konsolidasyon (n=91)	4. Konsolidasyon (n=75)	Hepsi (N=319)	p-değeri, posthoc
Yaş, medyan (min–maks)	51 (18–91)	50 (18–91)	54 (18–91)	45 (19–80)	50 (18–91)	0.013 (3 vs 4)
Cinsiyet (Erkek), n (%)	53 (64.6%)	36 (50.7%)	51 (56.0%)	32 (42.7%)	172 (53.9%)	0.045 (1 vs 4)
ELN 2022 riski, n (%)	Iyi:10 (12.2%) Orta:60 (73.2%) Yüksek:12 (14.6%)	Iyi:10 (14.1%) Orta:54 (76.1%) Yüksek:7 (9.9%)	Iyi:24 (26.4%) Orta:64 (70.3%) Yüksek:3 (3.3%)	Iyi:14 (18.7%) Orta:60 (80.0%) Yüksek:1 (1.3%)	Iyi:58 (18.2%) Orta:238 (74.6%) Yüksek:23 (7.2%)	0.005 (1 vs 4)
Boy (cm)	170 (155–192)	165 (152–185)	165 (150–191)	165 (151–185)	166 (150–192)	0.406
Kilo (kg)	75 (50–110)	73 (49–99)	75 (48–110)	75 (50–100)	75 (48–110)	0.914
BMI (kg/m²)	26.0 (19.1–39.5)	25.4 (16.5–37.5)	25.5 (18.8–40.4)	26.6 (18.4–41.6)	26.0 (16.5–41.6)	0.740
ECOG PS, n (%)	0:15 1:44 2:16 3:0	0:13 1:38 2:14 3:3	0:10 1:50 2:24 3:4	0:11 1:51 2:11 3:2	0:49 1:183 2:65 3:9	0.340
Ekstramedüller tutulum, n (%)	7 (8.5%)	3 (4.2%)	1 (1.1%)	4 (5.3%)	15 (4.7%)	0.143
t(8;21), n (%)	5 (6.1%)	5 (7.0%)	8 (8.8%)	8 (10.7%)	26 (8.2%)	0.738
t(16;16), n (%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	4 (4.4%)	3 (4.0%)	8 (2.5%)	0.215
t(9;11), n (%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0.320
t(9;22), n (%)	1 (1.2%)	1 (1.4%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	0.808
t(v;11), n (%)	3 (3.7%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)	0.114
FLT3, n (%)	10 (12.2%)	5 (7.0%)	13 (14.3%)	2 (2.7%)	30 (9.4%)	0.051
NPM1, n (%)	7 (8.5%)	9 (12.7%)	16 (17.6%)	2 (2.7%)	34 (10.7%)	0.654
MLL (PCR), n (%)	1 (1.2%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0.331
CBF, n (%)	5 (6.1%)	6 (8.5%)	12 (13.2%)	11 (14.7%)	34 (10.7%)	0.157
Çift indüksiyon, n (%)	3 (3.7%)	2 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.6%)	0.128
IDA alan, n (%)	64 (78.0%)	47 (66.2%)	57 (62.6%)	66 (88.0%)	234 (73.4%)	0.001 (diğerleri vs 4)
DAU alan, n (%)	7 (8.5%)	8 (11.3%)	12 (13.2%)	3 (4.0%)	30 (9.4%)	0.216
MTX alan, n (%)	2 (2.4%)	2 (2.8%)	1 (1.1%)	2 (2.7%)	7 (2.2%)	0.864
Malignite öyküsü, n (%)	3 (3.7%)	2 (2.8%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	7 (2.2%)	0.452

Tablo 3. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli regresyon analizi

	HR (tek değişken)	*p*	*HR (çok değişken)*	*p*
Yaş (≤60 vs >60)	1.97	0.0001	2.33	0.0001
Cinsiyet (erkek vs kadın)	1.36	0.09		
ECOG PS (0-1 vs 2-3)	1.36	0.13		
Komorbidite (var vs yok)	3.327	0.06		
Sekonder AML (var vs yok)	0.78	0.17		
Ekstramedüller tutulum (var vs yok)	1.1	0.98		
ELN 2022 (iyi vs orta-kötü)	2.22	0.009	1.6	0.12
ARA-C doz (IDAC vs HIDAC)	0.69	0.035	0.66	0.02
Konsolidasyon kür sayısı (1-2 vs 3-4)	0.48	0.0001	0.36	0.0001
İdarubisin (var vs yok)	1.38	0.14		
Daunorubisin (var vs yok)	0.75	0.45		
Çift indüksiyon (var vs yok)	0.45	0.05	0.45	0.96

Tablo 4. Nükssüz Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi

	HR (tek değişken)	*p*	*HR (çok değişken)*	*p*
Yaş (≤60 vs >60)	2.08	0.001	2.10	0.001
Cinsiyet (erkek vs kadın)	1.52	0.04	1.37	0.12
ECOG PS (0-1 vs 2-3)	1.49	0.07		
Komorbidite (var vs yok)	0.73	0.11		
Sekonder AML (var vs yok)	1.02	0.98		
Ekstramedüller tutulum (var vs yok)	0.82	0.67		
ELN 2022 (iyi vs orta-kötü)	2.64	0.002	2.36	0.006
ARA-C doz (IDAC vs HIDAC)	0.81	0.28		
Konsolidasyon kür sayısı (1-2 vs 3-4)	0.59	0.02	0.63	0.06
İdarubisin (var vs yok)	0.98	0.93		
Daunorubisin (var vs yok)	0.90	0.79		
Çift indüksiyon (var vs yok)	0.4	0.47		

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-54 **Referans Numarası: 264**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ VAKALARINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojenik kök hücre naklinin (allo HCT) güçlü graft-versus-lösemi (GVL) etkisi, relaps/refrakter kronik lenfositer lösemide (KLL) uzun süreli remisyonlar sağlama potansiyeli taşımaktadır. Özellikle yüksek riskli genetik özelliklere sahip ve Bruton tirozin kinaz (BTK) ile B-hücre lenfoma-2 (BCL2) inhibitörlerine dirençli, tedavi seçenekleri sınırlı hastalarda AHCT halen önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (1).

Yöntem: Nisan 2015 – Mart 2025 tarihleri arasında allo HCT uygulanmış ve düzenli takip edilmiş toplam 6 hasta çalışmaya dahil edildi. Klinik ve demografik veriler, hastane elektronik kayıtları ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Tıbbi kaydı eksik olan ve 18 yaş altındaki bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan tanı yaşı 39 (aralık: 26–54) yıl idi. Dört hasta erkek (%67), iki hasta kadın (%33) idi. İki hastaya son iki yıl içerisinde, diğerlerine ise 2015–2020 yılları arasında allo HCT uygulanmıştı. Medyan nakil yaşı 47 idi. Eşlik eden komorbidite yalnızca bir hastada Sjögren sendromu olarak saptandı, diğerlerinde komorbidite bulunmamaktaydı. Bir hasta 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden, bir hasta kardeşten haploidentik vericiden, diğerleri ise tam uyumlu akraba vericisinden nakil almıştı. Hastaların yarısı miyeloablatif (MAC), yarısı ise azaltılmış yoğunluklu (RIC) rejim ile kondüsyone edildi. Hastaların beşi nakil öncesinde ibrutinib kullanmış, dört hasta ise rituksimab + venetoklaks kombinasyonu ile tedavi edilmişti. Nakil öncesinde üç hasta progresif hastalık (PD), üç hasta parsiyel remisyon (PR) durumundaydı.Hastalardan biride 4 yıl arayla ikinci allo-HCT uygulanmıştı.Hasta özelliklerine Tablo 1'de yer verilmiştir.

Allo HCT sonrası iki hastada aktif hastalık gelişti. Tüm hastalarda nakil sonrası minimal rezidüel hastalık (MRD) pozitifliği izlendi. Transplant sonrası tedavi yanıtı beş hastada elde edildi. Nakil öncesi medyan tedavi line sayısı 5,5 idi. Bir hastada önceden otolog kök hücre nakli öyküsü mevcuttu. Sadece bir hastada 17p delesyonu saptandı. Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi olguların yarısından fazlasında metotreksat + siklosporin ile sağlandı. PD bulguları olan bir hastaya iki kez donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulandı. Bir hastada greft yetmezliği, iki hastada ise engraftman kaybı izlendi. İki hastada cilt tutulumlu akut GVHD gelişti, kronik GVHD saptanmadı. Bir hastada CMV reaktivasyonu görüldü.

Nakil sonrası 100. gün sağkalım oranı %66,6, genel sağkalım oranı ise %50 idi. Tanı tarihi ile allo HCT tarihi arasındaki medyan süre 77 ay, medyan takip süresi 78,5 ay olarak hesaplandı. Tanıdan ilk tedaviye kadar geçen medyan süre 1,2 ay idi. Progresyon gelişen tek hastada progresyona kadar geçen süre 60,4 ay idi. Üç hasta enfeksiyon komplikasyonları (sepsis, invaziv mukormikoz, fungal pnömoni) nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Yeni tedavilerin ortaya çıkışı, KLL tedavisinde paradigma değişimine yol açmış ve allo HCT'nin kullanımında belirgin azalmaya neden olmuştur (2,3). Transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite riskleri göz önünde bulundurulduğunda, KLL'de allo HCT uygulama kararı dikkatle değerlendirilmelidir. İyi tolere edilen ve etkin hedefe yönelik ajanların yaygınlaşmasıyla allo HCT daha ileri basamaklara ötelenmiş, çoğunlukla diğer seçeneklerin tükendiği hastalarda son çare olarak uygulanır hale gelmiştir (4). Bununla birlikte, yeni nesil tedaviler arasında yer alan kovalent olmayan BTK inhibitörü pirtobrutinib umut verici yanıt oranları göstermiş olsa da, hem BTK hem de BCL2 inhibitörleri ile tedavi görmüş hastalarda bildirilen medyan progresyonsuz sağkalım süresinin 18 ay olması, ek tedavi seçeneklerine, uygun olgularda allo HCT'ye duyulan ihtiyacın devam ettiğini göstermektedir (5).

Anahtar kelimeler: kronik lenfositer lösemi (KLL), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HCT), graft-versus-host hastalığı (GVHH)

Tablo1. Temel özellikler

Tablo 1: Temel özellikler						
	Hasta 1	**Hasta 2**	**Hasta 3**	**Hasta 4**	**Hasta 5**	**Hasta 6**
Nakil yaşı	32	48	57	46	38	61
Cinsiyet	E	K	E	K	E	E
Allo HCT yılı	2025	2024	2020	2025	2017	2015
Nakil sonrası MRD	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
HLA uyumu	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	6/10
Allo HCT rejimi	Flu/Bu2	Flu/Cy/Atg	BuCy	Cy/TBI	BuCy	Flu/Cy/Tbı
Akut GVHD	yok	yok	yok	yok	var	var
Otolog Nakil	yok	yok	yok	yok	var	yok
Önceki hat tedavi sayısı	6	5	2	6	7	4
CMV reaktivasyonu	yok	yok	yok	yok	var	yok
P53 geni (17p delesyonu)	var	yok	yok	yok	yok	yok
CEP 11/ATM geni	var	yok	yok	yok	var	yok
CEP 12	yok	yok	yok	yok	yok	yok
MYB geni	yok	yok	yok	yok	yok	yok
13q(13q14)	yok	yok	yok	yok	var	var
TBI	yok	yok	yok	yok	yok	var
Sağkalım	yaşıyor	yaşıyor	ex	yaşıyor	ex	ex

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-55 **Referans Numarası: 266**

SEROLOJİK TESTLER İÇİN ERİTROSİT KRİYOPREZERVASYONU: POLİVİNİLPİROLİDON (PVP) İLE "BULK FREEZİNG"

Dilek Gürlek Gökçebay[1,2], Willy Albert Flegel[1]

[1]Department Of Transfusion Medicine, Nıh Clinical Center, National Institutes Of Health, Bethesda, Md, Usa.

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Giriş ve amaç: Kriyoprezerve eritrositler immünohematoloji referans laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Nadir kan grubu antijenlerine sahip eritrosit örnekleri, -80 °C'de veya sıvı azot içinde yıllarca saklanabilir. Donma sırasında, hücre dışı buz oluşumu suyu dışarıda bırakarak, solut konsantrasyonunu artırır ve bu durum eritrositler için hiperosmotik bir ortam yaratır. Sonuçta ortaya çıkan hücresel dehidratasyon ve transmembran basınç farkı, eritrosit membran bütünlüğünü bozar (1). Eritrositlerin yapısal bütünlüğünü korumak için çeşitli kriyoprezervasyon yöntemleri yaygın olarak uygulanmaktadır. Bunlar arasında gliserol ile kütlesel dondurma (bulk freezing) veya polivinil pirolidon (PVP) ile damlacık dondurma (droplet freezing) yöntemleri sayılabilir. Gliserol eritrositlerin içine girerek aşırı dehidratasyonu önler. Günümüzde gliserol ile dondurma transfüzyon amaçlı eritrosit bileşenlerinin dondurulması için standart yöntemdir. PVP ise hücre dışında kalır ve buz oluşumunu en aza indirir, böylece hücre içi konsantrasyon zararlı hale gelmeden önce hızlı bir şekilde dondurma işlemi gerçekleştirilebilir (2). Burada, bir yöntem değişikliği olan PVP ile "bulk freezing" yöntemini kullanarak kan bankacılığında edindiğimiz deneyimleri aktarmayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kiliniği'nde izlenen Beta-talasemi major hastalarından EDTAlı tam kan örnekleri toplandı ve National Instituses of Health, Bethesda, ABD'ye gönderildi. Eritrositler ayrıldıktan sonra ve dondurulmadan önce yavaş çalkalama veya çalkalamadan oda sıcaklığında 1 saat boyunca PVP ile inkübe edildi. Sıvı azotta damlacıklar halinde şok dondurma yönteminden farklı olarak, eritrositler 1 mL'lik kütleler halinde donduruldu. Farklı çözdürme sıcaklıkları için geri kazanım oranları belirlendi.

Bulgular: 48 hasta ve 6 donör örneği çalışmaya dahil edildi. Genel eritrosit geri kazanım oranı %60 ± %10 (ortalama ± SS) idi. Geri kazanım oranları, dondurma öncesinde çalkalanmadan inkübe edilen örneklerde (%56,3 ± %10,5, n=26) ve yavaş çalkalanarak inkübe edilen örneklerde (%62,7 ± %9,9, n=25) idi (p=0,019). Çözülme sıcaklıklarına bağlı olarak geri kazanım oranları 22 °C'de %50,7 ± %7,1, 37 °C'de %61,2 ± %11,0 ve 42 °C'de %54,1 ± %6,7 idi (p=0,050). İnkübasyon koşulu (çalkalama veya çalkalama olmaksızın) ve çözülme sıcaklığının eritrosit geri kazanım sonuçlarını anlamlı düzeyde etkilemekteydi (p=0,029). Hasta örnekleri çözüldükten sonra serolojik testler için gerekli antijen ekspresyonunu koruduğunu doğrulamak amacıyla temsili 8 hastada 22 antijen seti incelendi ve moleküler gruplandırma sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Sonuç: Sıvı azot içinde PVP ile eritrositlerin kütlesel dondurulması, %60'ın üzerinde bir geri kazanım sağladı. Büyük hacimlerde eritrosit örneklerinin saklanması gerektiğinde, nadir kan gruplarına ait eritrositlerle serolojik testlerin çalışılması amacıyla modifiye edilmiş yöntemimiz kriyoprezervasyon için tercih edilebilir. PVP ile "bulk freezing" hücre kaybını en aza indirmekten çok depolama verimliliğini artırmanın daha öncelikli olduğu durumlarda tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: kriyopzervasyon, eritrosit, immünohematoloji

Kaynaklar

1-Persidsky M, Richards V. Mode of protection with polyvinylpyrrolidone in freezing of bone marrow. Nature. 1962;196(4854):585-6. doi:10.1038/196585a0.

2-Schmid P, Huvard MJ, Lee-Stroka AH, Lee JY, Byrne KM, Flegel WA. Red blood cell preservation by droplet freezing with polyvinylpyrrolidone or sucrose-dextrose and by bulk freezing with glycerol. Transfusion. 2011;51(12):2703-8. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03258.x.

Erişkin Akut Lösemiler

SS-56 **Referans Numarası: 268**

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN GERÇEK YAŞAM SONUÇLARI: FLUKONAZOL VE MİKAFUNGİN'İN ÇOK MERKEZLİ KARŞILAŞTIRMASI

Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Hasan Salur[2], Merve Çağla Bilek[1], Tayfun Ustabaş[3], Özlem Candan[4], Gülten Korkmaz[5], Selin Küçükyurt[6], Pınar Akyol Tığlıoğlu[7], Süreyya Yiğit Kaya[8], Burak Deveci[9], Atakan Tekinalp[10], Rafiye Çiftçiler[11], Aysun Şentürk Yıkılmaz[12], Tayfun Elibol[13], Tayfur Toptaş[4], Ahmet Kürşad Güneş[6], Ömür Gökmen Sevindik[8], Leylagül Kaynar[8], Rabin Saba[9], Işık Atagündüz[4], Gülsüm Özet[5], Volkan Karakuş[3], Ozan Salim[1], Erdal Kurtoğlu[3], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[8]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Antalya Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[12]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[13]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Akut lösemiler ve allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Yeni antifungal ajanların (triazoller, ekinokandinler) kullanıma girmesi mortaliteyi azaltmıştır. Pediatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında infeksiyon ilişkili mortalite %2,4 olup, bu ölümlerin yaklaşık %20'sinin İFE'ye bağlı olduğu bildirilmektedir. Pediatrik ve erişkin ALL hastalarında İFE insidansı benzer seviyelerde ve %4–18 arasında bildirilmiştir. Kılavuzlar, pediatrik hastalarda flukonazol profilaksisi önerse de, yetişkinlerde antifungal proflakside ajan tercihi açısından kanıtlar sınırlı ve heterojendir.

Ekinokandinler, flukonazole dirençli *Candida* türlerine karşı etkili olup, *Aspergillus*'a karşı ise fungistatik özellik gösterirler. Ancak proflaktik rutin kullanım için yeterli kanıta sahip değildirler. Mikafungin, küf aktif triazoller ve flukonazol, genellikle pediatrik yaş gurubunda ve ağırlıklı olarak AKHN veya akut myeloid lösemi (AML) ağırlıklı değerlendirilmiştir. Küf-aktif ajanlarla yapılan çalışmalarda İFE insidansında azalma olsa da bu durum sağkalıma yansımamıştır. ALL'de primer antifungal proflakside flukonazol yaygın olarak kullanılırken, bazı merkezler küf riski yüksek erişkin ALL hastalarında mikafungini tercih etmektedir. Bu çok merkezli retrospektif çalışma, erişkin ALL'de indüksiyon tedavisi sırasında primer antifungal profilakside flukonazol ve mikafunginin etkinliğini karşılaştıran ilk çalışma olup, ayrıca güncel tedavi yaklaşımlarında tedavi yanıtları ve sağkalımı değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Method: 2010–2024 arasında Türkiye'de 11 merkezde erişkin ALL hastalarının retrospektif verileri incelendi. İndüksiyon tedavisinde flukonazol veya mikafungin ile profilaksi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. İFE tanısı EORTC/MSG kriterlerine göre; kesin (histopatolojik/mikrobiyolojik doğrulama), muhtemel (risk faktörü + uyumlu klinik bulgular + mikolojik kanıt) ve olası (risk faktörü + klinik bulgu, ancak mikolojik kanıt olmadan) olarak sınıflandırıldı; analizlerde yalnızca kesin ve muhtemel olgular pozitif kabul edildi. Çalışmanın birincil amacı iki ajan arasında İFE insidansı ve profilaksi sürekliliğini karşılaştırmak, ikincil amacı ise enfeksiyon dağılımı, tedavi yanıtı ve sağkalımı değerlendirmekti.

Sonuçlar : Çalışmaya 336 erişkin ALL hastası dahil edildi (medyan yaş 38,5; %38,7 kadın). En sık komorbiditeler diyabet (%11,9) ve hipertansiyon (%10,1) olup, ECOG performans skoru 0–1 olanlar %72'yi oluşturdu. Hastaların %80'i B-ALL idi; Ph-pozitif olan %25,6 hasta indüksiyonda TKI (imatinib %64, dasatinib %34) aldı. En sık kullanılan tedavi rejimi HyperCVAD (±rituksimab) idi. Antifungal profilakside 230 hastada (%68,4) flukonazol, 106 hastada (%31,6) mikafungin tercih edildi. Mikafungin grubundakiler daha yaşlı olup ECOG 0–1 oranı daha yüksekti; HyperCVAD daha sık uygulanırken (%77 vs. %62), pediatrik-benzeri/asparaginaz içeren protokoller flukonazol grubunda öne çıkmaktaydı (p=0.003) (Tablo 1).

Tüm kohortta ortanca profilaksi süresi 24 gündü; hastaların %8,9'unda İFE (7 kesin, 23 muhtemel), %5,9'unda olası İFE saptandı. Flukonazol ve mikafungin arasında İFE insidansı benzer bulundu (sırasıyla %9,1 vs. %8,5; p=0.825) ve İFE gelişim zamanı açısından da anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Tüm hastalarda en az bir enfeksiyon atağı %61,9 görüldü, en sık etkenler *E. coli, Staphylococcus spp.* ve *Klebsiella spp.* idi. Her iki grupta ise genel enfeksiyon oranları (~%60) benzerdi. Ancak dağılımda farklılık izlendi; flukonazol grubunda solunum yolu enfeksiyonları daha sık, mikafungin grubunda ise üriner sistem ve çok odaklı enfeksiyonlar belirgin fazlaydı. Bu dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Fisher's Exact p=0.026).

Univariate analizde uzun nötropeni süresi ve bakteriyel enfeksiyon IFI gelişimi ile anlamlı ilişkiliydi; diğer faktörler (yaş, cinsiyet, komorbidite, ECOG, ALL alt tipi, Ph pozitifliği, profilaksi tipi) prediktif değildi. Multivariate modelde her ek nötropeni günü IFI riskini %9 artırırken, eşlik eden bakteriyel enfeksiyon riski 2,5 kat yükseltti (p<0.05). Modelin açıklayıcılığı orta düzeydeydi (Nagelkerke R^2=0.14) (Tablo 3).

İndüksiyon sonrası hastaların %78,9'u remisyona girerken, %11,9'unda refrakter hastalık ve %3,9'unda erken ölüm izlendi; ölümlerin yalnızca 1'i İFE'ye bağlıydı. Flukonazol ve mikafungin grupları arasında yanıt ve mortalite oranları benzer olup, ortanca sağkalım 24 ay bulundu. İleri yaş, relaps/refrakter hastalık ve T-ALL alt tipi sağkalım üzerine bağımsız kötü prognostik faktörlerdi.

Tartışma: Bu çok merkezli retrospektif çalışma, erişkin ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sırasında primer antifungal profilakside flukonazol ve mikafungini doğrudan karşılaştıran ilk çalışmadır. İFE oranı %8,9 olup, her iki grup arasında ise benzer oranlarda saptandı. Flukonazol ile profilaksi süresi daha uzun olmasına rağmen kesilme, ajan değişimi ve sonrasında kullanılan antifungaller benzerdi. Yaş, ALL alt tipi, Ph-pozitiflik veya tedavi protokolü ile İFE arasında ilişki bulunmazken, önceden bakteriyel enfeksiyon öyküsü olanlarda İFE riski 2,7 kat daha yüksekti ve İFE gelişenlerde nötropeni süresi anlamlı olarak daha uzundu.

Literatürde bildirilen İFE sıklığı pediatrik ve erişkin ALL'de %4–18 arasında olup, bizim verilerimizle uyumludur. Pediatrik serilerde risk genellikle düşük kabul edilirken, erişkinlerde AML'ye benzer oranlar rapor edilmiştir. Çeşitli retrospektif çalışmalar fluconazol, küf-aktif triazoller veya ekinokandinlerle profilaksi sonuçlarını karşılaştırmış, ancak randomize erişkin ALL verisi bulunmamaktadır. Küf-aktif ajanlar teorik olarak avantajlı görünse de toksisite, ilaç etkileşimi ve maliyet sorunları nedeniyle rutin kullanımda sınırlıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma erişkin ALL'de primer antifungal profilakside flukonazol ve mikafunginin benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Kılavuzlara paralel olarak, flukonazol veya mikafungin mantar profilaksisinde uygun seçeneklerdir; seçim kurumsal *aspergilloz* riski, ilaç–ilaç etkileşimleri ve maliyet göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu hasta

grubunda en uygun profilaksi stratejisini belirlemek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi; Antifungal profilaksi; Flukonazol; Mikafungin; İnvaziv fungal enfeksiyon

Kaynaklar

1. O'Connor D, Bate J, Wade R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. Blood. 2014;124(7):1056-1061. doi:10.1182/blood-2014-03-560847
2. Pagano L, Maschmeyer G, Lamoth F, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Leukemia. Published online April 9, 2025. doi:10.1038/s41375-025-02586-7
3. Bhatt VR, Viola GM, Ferrajoli A. Invasive Fungal Infections in Acute Leukemia. Ther Adv Hematol. 2011;2(4):231-247. doi:10.1177/2040620711410098
4. O'Reilly MA, Govender D, Kirkwood AA, et al. The incidence of invasive fungal infections in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma treated with the UKALL2011 protocol: a multicentre retrospective study. Br J Haematol. 2019;186(2):327-329. doi:10.1111/bjh.15798
5. Lehrnbecher T, Groll AH, Cesaro S, et al. Invasive fungal diseases impact on outcome of childhood ALL – an analysis of the international trial AIEOP-BFM ALL 2009. Leukemia. 2023;37(1):72-78. doi:10.1038/s41375-022-01768-x
6. Yeoh DK, Blyth CC, Clark JE, et al. Invasive fungal disease and antifungal prophylaxis in children with acute leukaemia: a multicentre retrospective Australian cohort study. Lancet Reg Health – West Pac. 2024;52. doi:10.1016/j.lanwpc.2024.101201
7. Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021;22(6):e254-e269. doi:10.1016/S1470-2045(20)30723-3
8. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, et al. Antifungal Prophylaxis in Pediatric Hematology/Oncology: New Choices & New Data. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(1):21-26. doi:10.1002/pbc.23415
9. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Cancer. 2012;106(10):1626-1637. doi:10.1038/bjc.2012.147
10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008;46(12):1813-1821. doi:10.1086/588660
11. Stafylidis C, Diamantopoulos P, Athanasoula E, Solomou E, Anastasopoulou A. Acute Lymphoblastic Leukemia and Invasive Mold Infections: A Challenging Field. J Fungi. 2022;8(11):1127. doi:10.3390/jof8111127

Tablo 1. Flukonazol ve Mikafungin Gruplarının Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Özellikleri

	Tüm Hastalar (n=336)	Flukonazol (n=230)	Mikafungin (n=106)	p değeri	P (FDR)[6]
Yaş (yıl), medyan (min-max)	38,5 (18-86)	36 (18-85)	40 (18-86)	***0,016***[1]	*0,053*
Cinsiyet, n(%)				*0,812*[2]	*0,869*
Kadın	130 (38,7)	88 (38,2)	42(39,6)		
Erkek	206 (61,3)	142 (61,7)	64 (60,3)		
Komorbidite, n (%)	62 (18,5)	39 (16,9)	23 (21.7)	*0,298*[2]	*0,466*
HT	34 (10,1)	22 (9,6)	12 (11,3)		
DM	26 (7,7)	14 (6,1)	12 (11,3)		
KAH	15 (4,5)	11 (4,8)	4 (3,8)		
Diğer[a]	21 (6,3)	10 (4,3)	11 (10,4)		
ECOG, n (%)	279 (83,0)			***<0.001***[2,3]	***0.01***
0,1; n (%)	241 (86,4)	166 (82,2)	75 (97,4)		
2-4; n (%)	38 (13,6)	36 (17,8)	2 (2,6)		
Geliş lökosit, 10^9/L; medyan (min-max)	15,0 (0,4-486,0)	18,46 (0,4-486,0)	12,24 (0,8-373,3)	*0,326*[1]	*0,466*
Geliş nötrofil, 10^9/L; medyan (min-max)	2,19 (0-106,0)	2,19 (0-85,0)	2,14 (0-106,0)	*0,869*[1]	*0,869*
İndüksiyon döneminde nötropeni süresi, gün; medyan (min-max)	16 (0-55)	16 (0-55)	14 (5-42)	*0,078*[1]	*0,195*
ALL alt tipi, n (%)				*0,100*[2]	*0,200*
Pre B-ALL	119 (35,4)	89 (38,7)	30 (28,3)		
B-ALL	148 (44,0)	93 (40,5)	55 (51,9)		
T-ALL	56 (16,7)	40 (17,3)	16 (15,1)		
NA	13 (3,9)	8 (3,5)	5 (4,7)		
Tedavi, n (%)				***0,003***[2]	***0,015***
HyperCVAD	225 (66,9)	143 (62,2)	82 (77,4)		
Asparajinazlı erişkin protokolleri[b]	38 (11,3)	34 (14,8)	4 (3,8)		
Pediatrik protokoller[c]	61 (18,2)	47 (20,4)	14 (13,2)		
Düşük yoğunluklu[d]	12 (3,6)	6 (2,6)	6 (5,7)		
Philadelphia kromozom pozitif, n (%)	86 (25,6)	60 (26,1)	26 (24,5)	*0,744*[2]	*0,869*
İmatinib	57 (16,7)	39 (17,0)	18 (17,0)		
Dasatinib	31 (9,2)	21 (9,1)	10 (9,4)		

ALL: Akut lenfoblastik lösemi; CAD: Koroner arter hastalığı (KAH); DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; NA: Veri yok.
Sürekli değişkenler medyan (min–maks) olarak, kategorik değişkenler n (%) olarak gösterilmiştir.
[a]Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; Kalp yetmezliği; Hiperlipidemi; Hipotiroidi; İnme; Venöz tromboz
[b]28 hasta CALGB, 4 hasta LINKER, 2 hasta GMALL ve 4 hasta diğer protokolleri aldı
[c]26 hasta BFM, 18 hasta DFCI, 10 hasta GRAALL ve 8 hasta NOPHO protokolleri aldı
[d]Düşük yoğunluklu tedavi: Vinkristin + steroid ± metotreksat ve/veya merkaptopürin
[6]Çoklu karşılaştırma için Benjamini–Hochberg (FDR) düzeltmesi uygulanmıştır.
[1]Mann-Whitney U testi, [2] Pearson Ki-kare testi, [3] Fisher's Exact testi

Tablo 2. Antifungal Profilaksi Özellikleri ve İnvaziv Fungal Enfeksiyon Durumu

	Tüm Hastalar (n=336)	Flukonazol (n=230)	Mikafungin (n=106)	p değeri
Antifungal profilaksi süresi, gün; medyan (min-max)	24 (5-110)	25 (5-110)	21 (10-60)	***0.003***[1]
Antifungal profilaksi kesildi, n (%)	51 (15,2)	34 (14,8)	17 (16,0)	*0.740*[2]
Geçilen antifungal, n (%)				*0.470*[3]
Amfoterisin B	26 (7,7)	16 (12,3)	10 (9,4)	
Vorikonazol	19 (5,6)	12 (5,2)	7 (6,6)	
Posakonazol	2 (0,6)	2 (0,9)	0 (0)	
Diğer ekinokandinler	4 (1,2)	4 (1,8)	0 (0)	
İFE, n (%)				*0.671*[3]
Yok	286 (85,1)	197 (85,7)	89 (84,0)	
Olası	20 (5,9)	13 (5,7)	7 (6,6)	
Muhtemel	23 (6,9)	14 (6,1)	9 (8,5)	
Kesin	7 (2,1)	6 (2,6)	1 (0,9)	
İFE pozitif (Muhtemel ve kesin), n (%)	30 (8,9)	20 (8,7)	10 (9,4)	*0.820*[2]

İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon
[1]Mann-Whitney U testi, [2] Pearson Ki-kare testi, [3] Fisher's Exact testi

Tablo 3. İnvaziv Fungal Enfeksiyon için Olası Risk Faktörlerinin Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	Univariate OR (95% CI)	p	Multivariate OR (95% CI)	p
Cinsiyet (Kadın vs. Erkek)	1.43 (0.68–3.05)	0.349	–	–
Tanı anındaki yaş	1.01 (0.99–1.03)	0.370	–	–
Philadelphia kromozomu (Ph+ vs. Ph–)	0.87 (0.36–2.11)	0.759	–	–
Komorbidite (Var vs. Yok)	0.90 (0.35–2.30)	0.819	–	–
Tanı anındaki lökosit sayısı	1.00 (1.00–1.00)	0.301	–	–
Profilaktik antifungal (Flukonazol vs. Mikafungin)	0.91 (0.41–2.03)	0.825	–	–
İndüksiyon nötropeni süresi (gün)	**1.09 (1.05–1.13)**	**<0.001**	**1.09 (1.04–1.13)**	**<0.001**
Bakteriyel enfeksiyon (Var vs. Yok)	**0.35 (0.16–0.76)**	**0.008**	**0.40 (0.18–0.88)**	**0.023**
ECOG performans durumu (0–1 vs. 2–4)	0.52 (0.16–1.69)	0.279	–	–
ALL alt tipi (B-ALL vs. T-ALL)	0.68 (0.26–1.77)	0.423	–	–

ALL; akut lenfoblastik lösemi, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, CI; güven aralığı, OR; odds oranı, Ph: Philadelphia kromozomu,
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Univaryant analizde p<0,10 bulunan değişkenler multivaryant modele dahil edilmiştir.
Son model anlamlı bulunmuştur (χ^2=22,3, p<0,001) ve Nagelkerke R^2=0,14 olup orta düzeyde açıklayıcılığa işaret etmektedir. Genel sınıflama doğruluğu %91,0 iken, IFI-pozitif hastalarda duyarlılık düşük kalmıştır (%3,3).

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

SS-57 **Referans Numarası: 272**

TÜRKİYE'DE CAR-T HÜCRE TEDAVİSİNE ERİŞİM

Koray Yalçın[1], Tuğrul Elverdi[2], Nur Akad Soyer[3], Mahmut Yeral[4], Şahika Zeynep Akı[5], Elif İnce[6], Fatma Visal Okur[7], İlknur Kozanoğlu[8], Muhlis Cem Ar[2], Meltem Kurt Yüksel[9]

[1]Acıbadem Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji, İstanbul
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, İzmir
[4]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, Adana
[5]Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji, Ankara
[6]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji, Ankara
[7]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji, Ankara
[8]Acıbadem Labmed Laboratuvarları, İstanbul
[9]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, Ankara

Giriş: CAR-T hücre tedavisi giderek artan sayıda hasta için erişilebilir hale gelmektedir. Avrupa Kemik İliği Transplantasyonu Derneği (EBMT) kayıtlarına göre, 2024 yılının dördüncü çeyreğinde Avrupa genelinde 10.000 hasta CAR-T tedavisi almıştır. Avrupa'nın en büyük nüfusuna sahip ülkelerinden biri olmasına ve EBMT'ye kayıtlı ülkeler arasında en yüksek nakil sayılarından birine sahip bulunmasına rağmen, Türkiye'de CAR-T hücre tedavisine erişim hâlâ sınırlıdır.

Belirli bir prosedür çerçevesinde, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı başvuru yapan hastaları lisanslı CAR-T ürünlerinin bulunduğu ülkelere yönlendirmekte ve bireysel başvurunun onaylanmasının ardından tedavi maliyetini karşılamaktadır. Ancak Türkiye'de henüz hiçbir lisanslı CAR-T ürünü bulunmamaktadır. Türkiye'deki ilk akademik CAR-T klinik çalışması (ISIKOK-19) 2019 yılında açılmış olup hâlen hasta alımı devam etmektedir.

Yöntem: Bu çalışma, 2024 yılında Türk Hematoloji Derneği (THD) tarafından gerçekleştirilen iki ulusal anketin sonuçlarını sunmaktadır. Anketler SurveyMonkey platformu kullanılarak hazırlanmış ve e-posta ile sosyal medya üzerinden klinik hematologlar ile temel hematoloji alanında çalışan bilim insanlarına ulaştırılmıştır. Sonuçlar THD'nin Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Alt Komitesi tarafından analiz edilerek raporlanmıştır.

Sonuçlar: İlk ankete 100, ikinci ankete 72 kişi katılmıştır. Katılımcıların %82'si erişkin hematoloji uzmanı, %16'sı pediatrik hematoloji-onkoloji uzmanı, %2'si ise hematoloji alanında çalışan temel bilim araştırmacılarından oluşmuştur. Katılımcıların %60'ı 10 yıldan uzun süredir hematoloji alanında çalışmakta iken, %69'u hücresel tedaviler konusunda yapılandırılmış bir eğitim almamıştır.

Katılımcılara, mevcut endikasyonlara göre, önceki yıl kaç hastayı CAR-T tedavisine yönlendirmeyi düşündükleri sorulmuştur. Buna göre toplam 507 hastanın CAR-T tedavisine aday olduğu bildirilmiş, ancak yalnızca 9 hasta yönlendirilmiştir. Katılımcı merkezlerden bugüne kadar toplam 23 hasta CAR-T tedavisine yönlendirilmiş olup, bunların 9'u (2 ALL, 7 lenfoma) ulusal akademik CAR-T çalışmasına, 14'ü ise yurtdışına (7 ALL, 7 lenfoma) gönderilerek tedavi almıştır.

Katılımcıların %98'i, CAR-T tedavisi Türkiye'de mevcut olsa hastalarını yönlendireceklerini belirtmiştir. Türkiye'de CAR-T tedavisine erişimdeki başlıca engeller yüksek maliyet (%65), altyapı yetersizlikleri (%21) ve eğitimli personel eksikliği (%7) olarak belirlenmiştir. Yönlendirme yapılmamasının en önemli sebepleri erişim eksikliği (%89), uzun bekleme süreleri (%3) ve ciddi yan etki potansiyeli (%1) olmuştur. Katılımcıların %97'si, mevcut erişim sorunlarının kendilerini, endikasyonu olan hastalara bu tedaviyi bir seçenek olarak sunmaktan alıkoyduğunu ifade etmiştir.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçları, Türkiye'de CAR-T hücre tedavisine erişimdeki kısıtlılıkları açıkça ortaya koymaktadır. Bu kısıtlılıklar, uygun hastaların tedaviye ulaşmasını engellediği gibi, tedavi için yurtdışına hasta gönderilmesi nedeniyle ek maliyetlere de yol açmaktadır. Türkiye'nin EBMT kayıtlarında en yüksek hasta sayılarından birine sahip olduğu göz önüne alındığında, akademik ve/veya ticari ürün seçenekleri araştırılarak bu erişim sorunlarının çözülmesi yönünde adımlar atılmalıdır.

Anahtar kelimeler: CAR-T Hücre, Erişim, Lösemi, Lenfoma, Türkiye

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-58 **Referans Numarası: 276**

NÖTROPENİK SEPSİSTE FİBRİNOJENİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Gülçin Çelebi[1], İlkçe Akgün Kurtulmuş[3], Şükriye Miray Kılınçer Bozgül[3], Mahmut Töbü[2], Ajda Güneş[2], Filiz Vural[2], Nur Akad Soyer[2], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2], Devrim Bozkurt[3]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Yoğun Bakım

Giriş-Amaç: Hematolojik malignite nedeniyle tedavi gören ve nötropeni gelişen hastalarda sepsis önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada, nötropenik hematolojik maligniteli hastalarda sepsis sırasında demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerin mortalite ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: 2019–2024 yılları arasında Ege Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitemizde ve sepsis tanısı alan 105 nötropenik hematolojik malignite tanılı hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, sepsis odağı, laboratuvar değerleri, organ disfonksiyonları, uygun antibiyotik kullanımları ve 30 günlük mortalite oranları kaydedildi. Mortalite ile ilişkili parametreler ki-kare, Fisher exact, t-testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 105 hastanın 67'si (%63,8) erkek, 38'i (%36,2) kadın iken, ortalama yaş 51,2±18,6 yıldı. Komorbidite varlığı %74,3 olup en sık hipertansiyon (%26,7) görüldü. Sepsis odakları incelendiğinde en sık akciğer enfeksiyonları (%44,8) izlendi. Hastaların %69,5'inde yoğun bakıma kabul anında vazopressör ihtiyacı varken; %57,1'inde takipte solunum yetmezliği gelişti. Gram-negatif bakteriler en sık etken (%48,6) olup, bakteriyemi %52,3 hastada saptandı. Otuz günlük mortalite %70,2 idi.

Mortalite ile ilişkili olarak; düşük albumin (p=0,027), düşük sistolik kan basıncı (BPS, p=0,013), yüksek kalp hızı (p=0,016), yüksek SOFA skoru (p<0,001), uzamış APTT (p=0,024), düşük fibrinojen (p<0,001), yüksek kreatinin (p=0,008), düşük ürik asit (p=0,005), yüksek CRP (p=0,005), düşük nötrofil sayısı (p=0,002), düşük trombosit sayısı (p<0,001) ve yüksek laktat (p<0,001) anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde sadece düşük fibrinojen düzeyi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi Fibrinojen için odds oranı 0,994 (95% GA [0,988–1,000]) olarak hesaplanmıştır (Tablo-1).

Sonuç: Nötropenik hematolojik maligniteli hastalarda sepsis yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir. Özellikle düşük fibrinojen, trombositopeni, yüksek laktat ve SOFA skorunun mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bağımsız değişkenler içinde yalnızca fibrinojen düzeyi mortalite için koruyucu faktör olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, fibrinojen düzeyindeki her bir birim artışın mortalite olasılığını yaklaşık %0,6 oranında azalttığını göstermektedir. Sepsis sırasında fibrinojen düzeylerindeki belirgin düşüklük, hem sistemik inflamasyonun şiddetini hem de tüketim koagülopatisi gelişimini yansıtıyor olabilir. Çok değişkenli analizde yalnızca fibrinojenin bağımsız risk faktörü olarak kalması, bu parametrenin klinik pratikte erken mortalite öngörüsü için değerli bir biyomarker olabileceğini göstermektedir.

Bu nedenle, nötropenik hematolojik maligniteli hastalarda sepsis yönetiminde fibrinojenin rutin izlenmesi, erken dönemde risk sınıflamasına katkı sağlayabilir ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca fibrinojenin potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilmesi için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Nötropeni, hematolojik malignite, sepsis, mortalite, fibrinojen

Tablo 1. Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörlerinin Araştırılması

	Odds oranı	*%95 Güven Aralığı (GA)*	*p değeri*
Sabit	41,119		0,570
Albumin D0	0,894	0,702-1,137	0,894
BPS-0	1,006	0,960-1,054	0,806
HR-0	1,021	0,719-1,393	0,579
SOFA skoru	1,001	0,719-1,393	0,995
APTZ-D0	1,018	0,881-1,175	0,812
Fibrinojen	0,994	0,988-1,000	0,041
CRE-0	1,139	0,585-2,221	0,701
ÜA-0	0,765	0,538-1,089	0,137
CRP-D0	1,000	0,992-1,008	0,974
Nötrofil-D0	1,000	1,000-1,000	0,310
Nötrofil percentage D0	1,004	0,969-1,041	0,815
Platelet-D0	1,000	1,000-1,000	0,721
Laktat-0	1,720	0,815-3,629	0,154

SS-59 **Referans Numarası: 285**

IMMUN TROMBOSİTOPENİ (ITP) PATOGENEZİNDE CD4+ CD25+ VE TEMRA HÜCRELERİNİN ROLÜ

Merve Kara[1], Pelin Aytan[1], Cemil Gülüm[2], Mehmet Burak Yavuz Çimen[2]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı,mersin

Giriş-Amaç: İmmün trombositopeni (ITP), artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün bir hastalık olarak tanımlanır ancak patofizyolojisinde otoantikorların eşlik etmediği faktörler de mevcuttur. T hücresi alt kümelerinin ve trombosit yüzey belirteçlerinin ITP patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda CD4+CD25+ ITP'li hastalarda T hücreleri ve düzenleyici hücreler ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmak için birkaç ortogonal yaklaşım izledik. Bu çalışmadaki amacımız immün trombositopeni tedavisinde hedefe yönelik tedavileri güçlendirmek, immün trombositopeni patogenezinde yer alması olası tanı konulması güç belirteçlerin sayısının artmasına katkıda bulunmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takipli 26 kronik İTP hastası ve 25 sağlıklı dahil edildi. CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD45RA+, CD62L- ve trombosit belirteçlerini (CD41, CD42, CD61) değerlendirmek için akım sitometrik analiz yapıldı. İmmün trombositopeni tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak sağlıklı kişiler dahil edildi. Hasta ve sağlıklı grubun demografik verileri, splenektomi öyküsü, aldığı tedaviler de verilerimiz arasında yer aldı. Hasta ve sağlıklı grubun verileri karşılaştırıldı, aynı zamanda hasta grup trombosit sayılarına göre 3 gruba ayrıldı ve gruplar arası da veriler karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: ITP tanılı hastalarda CD45RA+/CD4+ ortalamaları 10,52±5,88 saptanmıştır, kontrol grubu CD45RA+/CD4+ ortalamaları 14,45±7,21 olarak saptanmıştır. Hasta-Kontrol grubu arasında CD45RA+/CD4+ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,038). Hasta CD62L- ortalamaları 51,50±12,16 saptanmış olup, kontrol grubu CD62L- ortalamaları 60,68±8,40 saptanmıştır. Hasta-Kontrol grubu arasında CD62L- ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,003). Hasta trombosit % ortalamaları 1,85±1,13 saptanmış iken, kontrol grubu trombosit% ortalamaları 4,16±1,01 bulunmuştur. Hasta-Kontrol grubu arasında trombosit% ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001). Hasta MPV ortalamaları 11,67±1,46 bulundu, kontrol grubu MPV ortalamaları 10,46±0,77 bulunmuştur. Hasta-Kontrol grubu arasında MPV ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,001). Hasta CD61 ortalamaları 75,19±23,23 iken kontrol grubu CD61 ortalamaları 94,01±2,21 olarak elde edilmiştir. Hasta-Kontrol grubu arasında CD61 ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001). Yirmi altı ITP tanılı hasta trombosit düzeylerine göre 3 grupta incelendi ve diğer çalışmalarda olduğu gibi CD4+ CD25+ Treg düzeyleri trombosit sayısıyla korelasyon gösterdi, dirençli hastalığı 6 olan yani trombosit değerleri 30.000/mcl altında olan hastalarda CD4+ CD25+ Treg ortalamaları daha düşük bulundu.

Tartışma: İmmun trombositopeni (ITP) trombositopeniye sebep olabilecek bir neden olmaksızın izole trombositopeni (trombosit sayısı<100.000 /L) ile karakterize edinilmiş bir otoimmün hastalık olarak tanımlanır. ITP'nin esas olarak trombositlere ve megakaryositlere bağlanan otoantikorlardan kaynaklandığı bilinmektedir ve bu otoantikorlar glikoprotein GPIIbIIIa ve GPIb-IX-V gibi yüzey antijenlerini hedef almaktadır.Patogenezde antikor aracılı olmayan mekanizmalar da rol oynar ve bunlardan birinin Treg adı verilen CD4 + CD25 + Foxp3 + ile işaretlenen hücrelerin sayısında azalma ve/veya bu hücrelerin işlevinin bozulmasının patogenezde rolü olabileceği düşünülmüştür. Patogenez üzerine yapılan bir başka çalışmada ise CD45RA+ CD62L- TEMRA hücrelerinin trombositlere bağlanarak trombosit aktivasyonuna ve lizisine sebep olduğu ortaya konmuştur bu da antikor aracılı olmayan diğer mekanizmadır. Çalışmamızda ITP tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında CD45RA+ /CD4+ ortalamaları ve CD62L- /trombosit ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptadık.Hasta grupta CD45RA+ ve CD62L- düzeylerinin sağlıklı gruba nazaran geniş bir aralıkta dağıldığını ve daha düşük seyrettiğini gözlemledik. Aynı zamanda ITP tanılı 26 hastayı 3 grupta inceledik, aktif hastalığı olan yani trombosit sayısı 30.000 altında olan hastalarda yapılan akım sitometrik analizde CD62L- CD45RA+ hücrelerinin yani TEMRA hücrelerinin diğer gruplara göre daha yüksek oranda olduğunu saptadık. Çalışmamızda CD4+ CD25+ Treg ortalamaları değerlendirildi, sağlıklı grupta hasta gruba göre daha yüksek düzeylerde olduğu gösterildi. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında hastalarda CD4+ CD25+ düzeylerinin çok geniş bir aralığa dağıldığı gözlendi. Yine aynı şekilde çalışmamızda 26 ITP tanılı hasta trombosit düzeylerine göre 3 grupta incelendi ve diğer çalışmalarda olduğu gibi CD4+ CD25+ Treg düzeyleri trombosit sayısıyla korelasyon gösterdi, dirençli hastalığı olan yani trombosit değerleri 30.000 altında olan hastalarda CD4+ CD25+ Treg ortalamaları daha düşük bulundu. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar CD4+ CD25+ Treg hücreleri ve TEMRA hücrelerinin ITP patogenezinde yer aldığını desteklemekte olup ITP tedavisi için bu hücreler hedef alınarak yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İmmun trombositopeni, İmmun trombositopeni patogenezi, Temra hücreleri

Kaynaklar

1. Malik A, Sayed AA, Han P, et al. The role of CD8+ T-cell clones in immune thrombocytopenia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2023;141(20):2417-2429.
2. Tomás José González-López DP, Abelardo Bárez, Angel BernardoGutiérrez, Silvia Bernat, Daniel Martínez-Carballeira, Isidro JarqueRamos, Inmaculada Soto, Reyes Jiménez-Bárcenas, Fernando Fernández-Fuertes,. Primary and secondary immune thrombocytopenia (ITP): Time for a rethink,. 2023:Volume 61
3. Mititelu A, Onisâi M-C, Roşca A, Vlădăreanu AM. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review of Pathogenesis and Treatment Options. International Journal of Molecular Sciences 2024;25(4):2163.
4. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2017;129(21):2829-2835
5. Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced Cd4+ Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Thrombosis research 2007;120(2):187-193.
6. Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2008;112(4):1325-1328.
7. Amna Malik MMT, Anwar A Sayed , Panpan Han , Eleanor Watt , Adela Constantinescu-Bercu , Ahmad Khoder , Alexander TH Cocker , Emma Thorley , Ariam Teklemichael , Yunchuan Ding , Rocel C. Saputil , Alice CJ Hart , Haiyu Zhang , Wayne A. Mitchell , Nesrina Imami , James TB Crawley , Isabelle Salles-Crawley , James B. Bussel , James L Zehnder , Stuart Adams , Bing Melody Zhang , Nichola Cooper. CD8 + TEMRA Klonları İmmün Trombositopenide Trombosit Lizisine Neden Olur. blood 2022.

Tablo 1. İmmun Trombositopenili Hastaların Trombosit Sayısı, CD25, CD4, CD42, CD41, CD61, CD107a, CD62L-, CD45RA+, MPV Değerleri ve Sağlıklı Grup ile Karşılaştırılması

	Grup	N	Ort ± S.Sapma	Min-Max	p
YAŞ	Hasta	26	46,15±13,20	24,00-72,00	0,001
	Kontrol	25	36,72±10,21	23,00-64,00	
LENFOSİT%	Hasta	26	31,98±8,16	19,53-57,71	0,711
	Kontrol	25	31,18±7,31	11,11-42,78	
TROMBOSİT SAYISI	Hasta	26	97038,46±64596,27	3000,00-275000,00	<0,001
	Kontrol	25	256920,00±48873,07	156000,00-357000,00	
MPV	Hasta	26	11,67±1,46	9,90-14,30	0,001
	Kontrol	25	10,46±0,77	9,10-12,00	
CD3+	Hasta	26	72,02±10,03	43,85-85,24	0,260
	Kontrol	25	74,88±7,64	46,12-87,57	
CD4+/CD3+	Hasta	26	38,87±8,21	24,11-50,60	0,107
	Kontrol	25	42,63±8,14	28,06-58,54	
CD8+/CD3+	Hasta	26	31,49±10,25	11,69-55,36	0,220
	Kontrol	25	28,51±6,24	15,11-40,21	
CD25+/CD4+	Hasta	26	1,81±0,75	0,60-3,32	0,204
	Kontrol	25	2,11±0,87	0,80-4,37	
CD45RA+	Hasta	26	55,25±8,93	33,64-74,32	0,812
	Kontrol	25	55,85±9,16	37,41-69,83	
CD45RA+/CD4+	Hasta	26	10,52±5,88	3,04-22,90	0,038
	Kontrol	25	14,45±7,21	5,11-30,31	
CD62L-	Hasta	26	51,50±12,16	30,57-83,85	0,003
	Kontrol	25	60,68±8,40	39,49-72,57	
TROMBOSİT%	Hasta	26	1,85±1,13	0,26-4,88	<0,001
	Kontrol	25	4,16±1,01	2,49-6,16	
CD42	Hasta	26	3093,13±15386,18	2,68-78530,00	0,330
	Kontrol	25	94,38±2,25	86,32-96,85	
CD41	Hasta	26	75,80±23,12	3,07-95,72	0,325
	Kontrol	25	3817,17±18613,51	86,57-93162,00	
CD61	Hasta	26	75,19±23,23	1,92-95,22	<0,001
	Kontrol	25	94,01±2,21	86,47-96,41	
CD107a	Hasta	26	0,90±0,62	0,20-2,73	0,257
	Kontrol	25	1,07±0,45	0,39-2,42	
CD62L-/TROMBOSİT	Hasta	26	0,78±1,29	0,04-6,24	0,044
	Kontrol	25	0,24±0,21	0,02-0,68	

Tablo 2. ITP Hastalarında Tedaviler Trombosit Sayısı, CD25+, CD4+ Değerleri

TANI TARİHİ	TEDAVİ	SPLENEKTOMİ ÖYKÜSÜ	TROMBOSİT SAYISI	CD4+/CD3+	CD25+/CD4+
2004	2021 IVIG	YOK	139000	38,74	2,243
2016	2017 ELTROMBOPAG	YOK	57000	36,13	3,317
2007	2012 IVIG	YOK	164000	35,241	2,647
2018	2018 ELTROMBOPAG	YOK	275000	46,708	2,513
2016	2016 ELTROMBOPAG	YOK	81000	32,197	1,946
2009	10 YIL ÖNCE STEROİD	VAR	105000	24,381	1,397
2018	2023 ELTROMBOPAG	VAR	95000	46,365	2,194
2017	2022 IVIG	YOK	75000	49,84	2,202
2011	2020 ELTROMBOPAG HALEN	YOK	117000	49,022	2,526
2022	2023 ELTROMBOPAG	YOK	25000	45,777	1,396
2008	2008 STEROİD	YOK	228000	34,141	2,685
1995	1995 STEROİD-DANAZOL	VAR	58000	48,069	2,196
2021	2022 ELTROMBOPAG-HALEN	YOK	54000	28,702	1,362
2006	2023 MMF HALEN-ROMİPLASTİM, DANAZOL	VAR	30000	24,11	0,599
2010	2023 ELTROMBOPAG, 2015 TE RTX ÖYKÜSÜ	VAR	110000	45,75	2,533
2015	2019 ELTROMBOPAG HALEN	YOK	81000	31,581	1,719
2010	2019 ELTROMBOPAG HALEN	YOK	3000	44,303	2,789
2015	TEDAVİSİZ	YOK	61000	41,032	0,721
2009	2009 STEROİD	YOK	70000	50,599	0,722
2019	2019 ELTROMBOPAG-HALEN	YOK	67000	39,136	1,207
2020	2023 IVIG-ELTROMBOPAG STEROİD RTX ÖYKÜSÜ	YOK	3000	43,483	1,662
2021	2022 ELTROMBOPAG	YOK	122000	31,445	0,86
2011	2022 ELTROMBOPAG HALEN	VAR	185000	30,759	0,808
2006	6 AYDIR ELTROMBOPAG HALEN	VAR	59000	30,404	1,626
2003	TEDAVİSİZ	VAR	115000	34,403	1,202
2014	2016 IVIG	YOK	144000	48,224	2,087

Tablo 3. İmmun Trombositopeni Tanılı Hastaların Trombosit Sayısına Göre Üç Grupta İncelenmesi ve CD25+, CD4+, CD42, CD41, CD61, CD107a, CD62L-, CD45RA+, MPV Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

HASTALAR/TROMBOSİT SAYISI	30000 VE ALTI (N=4)	30000 VE ALTI (N=4)	30000-100000 ARASI (N=11)	30000-100000 ARASI (N=11)	100000 VE ÜZERİ (N=11)	100000 VE ÜZERİ (N=11)	P
	Ort ± S.sapma	Min-Max	Ort ± S.sapma	Min-Max	Ort ± S.sapma	Min-Max	
YAŞ	43,75±10,05	33,00-55,00	48,55±14,89	24,00-72,00	44,64±13,14	27,00-65,0	0,743
LENFOSİT%	27,97±4,07	25,50-34,04	31,55±6,73	22,54-44,54	33,88±10,27	19,53-57,71	0,468
CD3+	75,57±3,36	71,40-79,06	74,22±10,17	50,46-83,90	68,53±10,98	43,85-85,24	0,320
CD4+/CD3+	39,42±10,25	24,11-45,78	39,46±8,24	28,70-50,60	38,07±8,24	24,38-49,02	0,921
CD8+/CD3+	33,28±7,72	27,57-44,52	34,11±13,68	11,69-55,36	28,21±6,10	21,41-38,88	0,389
CD25+/CD4+	1,61±0,91	0,60-2,79	1,75±0,75	0,72-3,32	1,95±0,74	0,81-2,69	0,689
CD45RA+	61,01±5,61	55,93-68,85	54,15±6,05	46,52-64,54	54,24±11,72	33,64-74,32	0,389
CD45RA+/CD4+	13,61±6,86	4,52-19,34	10,58±5,82	4,68-21,79	9,45±5,84	3,04-22,90	0,551
CD62L-	53,92±9,61	41,14-64,37	52,22±14,69	33,85-83,85	49,89±10,97	30,57-71,26	0,835
TROMBOSİT%	0,51±0,20	0,26-0,73	1,35±0,40	0,65-1,83	2,83±0,97	2,00-4,88	<0,001
CD42	33,54±32,12	2,68-64,53	76,86±8,54	60,39-87,45	7221,98±23650,20	85,30-78530,00	0,522
CD41	33,66±31,91	3,07-64,26	76,88±8,51	60,45-87,39	90,04±4,93	78,61-95,72	<0,001
CD61	33,17±32,32	1,92-64,94	76,11±8,78	59,72-87,01	89,56±4,88	78,33-95,22	<0,001
CD107a	0,72±0,58	0,21-1,53	1,07±0,75	0,39-2,73	0,80±0,48	0,20-1,93	0,489
CD62L-/TROMBOSİT	0,94±2,88	0,18-6,24	0,67±0,85	0,14-3,06	0,48±0,54	0,04-1,88	0,142

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-60 **Referans Numarası: 288**

B HÜCRELİ LENFOMALAR VE MULTİPL MYELOMA CART VE BITE TEDAVİLERİ SOSYAL GÜVENLİK KURUMU KAPSAMINDA "ÖDENEBİLİR" KAPSAMINA ALINABİLİR Mİ?

Meltem Kurt Yüksel[1], Serhat Çelik[1], Cemal Koçak[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: İleri tedavi tıbbi ürünlerinden, kimerik antijen reseptör içeren T hücre (CART) tedavi uygulamaları ve ileri teknoloji ürünlerinden bispesifik antikor tedavileri (BİTE) gelişmiş ülkelerde artan hızda uygulanmaktadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkeler ise, tedavi maliyetlerinin ülkelerine getireceği ekonomik yük nedeniyle, hastalara ulaştıramamaktadır. Sağlık ekonomisi karar süreçleri; mevcut tedavi ile ilişkili sağlık politikalarının topluma getirdiği faydanın ölçülmesi, yeni bir tedavinin kabul edilebilir maliyet aralığının belirlenmesini ve maliyet etkinlik analizini esas alır. Maliyet etkinlik hesabında somut gösterge, kaliteli yaşanmış yaşam yılı (quality adjusted life year) (QALY) ve maliyet etkinlik oranındaki artıştır (Incremental Cost Effectiveness Ratio) (ICER). Herhangi bir ilaç daha pahalı olmasına rağmen, daha maliyet etkin olabilir; yeni bir tedavinin, geri ödemeye alınıp alınmayacağını ICER belirler. Hesaplamalar yapılırken, kritik eşik değer olarak, ülkelerin kişi başına düşen gayri safi yıllık hasılatı (GSYH) dikkate alınır. ICER, GSYH eşit ise (GSYHX1) "çok maliyet etkin" iken, GSYH'nin 1-3 katı (GSYHx1-3) ise maliyet etkin kabul edilmektedir.

Amaç: CART ve BITE tedavilerinin, Türkiye koşullarında maliyet etkin olup olmadığının tespit edilmesidir. MM ve B hücreli lenfomalı otolog kök hücre nakli yapılmış olan hastaların tedavi maliyetleri, FDA ve EMA ruhsat endikasyonları esas alınarak, alternatif olarak CART ve BITE tedavilerini almış olsalardı çıkacak maliyet ile karşılaştırıldı. Her bir tedavi için ICER hesaplanarak, bu tedavilerin SGK kapsamında geri ödenebilip ödenemeyeceği değerlendirildi.

Yöntem: Hastalar: Geriye dönük maliyet etkinlik çalışması olarak planlandı. FDA/EMA ruhsatlarına göre CART ve BITE tedavisi endikasyonu olup, araştırmacının 2014 Kasımdan itibaren, hastaların tanı tedavilerini üstlendiği ve yaşam kalitelerini gözlemleyebildiği 15 hasta çalışmaya dahil edildi.

Harcamaların maliyeti: Her hasta için, otolog kök hücre nakli endikasyon kararı alındıktan sonraki aferez tedavi masrafları, ilaçlar, hastane yatış maliyetleri hesaplandı. Tüm maliyetler, hastaneye yatış günündeki Amerikan Doları (USD) kuruna çevrildi. CART ve BITE tedavi ücretleri, literatürlerdeki değerler dikkate alınarak her bir tedavi için ortalama ücret hesaplandı (1).

GSYH: Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre belirlendi.

Maliyet-Etkinlik sınır değerinin belirlenmesinde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerileri doğrultusunda, Türkiye'de kişi başı gelirin (15.147,84 USD) 3 katı baz alındı.

QALY: Sorumlu hekim, Karnofsky performans skalasını esas alarak, ilk 3 ayda ve sonrası dönem için MM ve BHL için ayrı ayrı belirledi. CART ve BITE tedavileri için literatürdeki QALY değerleri esas alındı (2-8).

ICER: (Yeni tedavi Maliyeti) – (Mevcut Tedavi Maliyeti) / (Yeni tedavi QALY) – (Mevcut Tedavi QALY) formülü kullanılarak hesaplandı. ICER < 45.442 USD olması durumunda tedavi maliyet etkin kabul edildi.

Takip edilen hastaların aylık maliyetleri, ortanca tedavi maliyetlerinin, ortanca takip sürelerine (83 ay veya 22 ay) bölünmesi ile hesaplandı. Maliyet ve QALY hesaplamaları ile grafik çizimleri Microsoft 365 Excel programında yapıldı.

Bulgular: Hastalarımıza ait ortanca maliyetler dikkate alındığında, MM'lu hastalarda, nakil sonrası ilk yıllarda CART tedavisi maliyet etkin olamasa da (>45.442USD) 4. yıldan sonra (5. yıl ile birlikte) maliyet etkin olmakta, sonraki 10 yıl içerisinde de bu etkinlik devam etmektedir. B hücreli lenfomalar da ise nakil sonrası 7. yıldan sonra (8. yıl ile birlikte) maliyet etkin olup 15 yıla kadar devam etmektedir (Grafik1).

BITE tedavileri, hastalarımızın tedavilere göre herhangi bir süre takip için maliyet etkin bulunmamışlardır (Grafik 2).

CART ve BITE tedavileri karşılaştırıldığında, MM'da 2. aydan sonra, Lenfomada 10. aydan sonra CART, BİTE'a göre maliyet etkin bir tedavi seçeneği olmaktadır (Grafik 3).

Tartışma ve Sonuç: Hasta sayısının az, çalışmamızın geriye dönük olması başlıca kısıtlılıklarımızdır. Ayrıca, literatürdeki CART ve BITE tedavilerinin QALY ve ICER hesaplamalarındaki belirsizlikler ve bu çalışmaların iki yıl gibi kısa zaman dilimini kapsaması, bu tedavilerin uzun dönem etkilerinin ve maliyetlerinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

TÜİK verilerine göre insan ömrünün uzadığı göz önünde bulundurulduğunda, 15 yıl yaşayacak MM tanılı bir hastaya ilk endikasyonda CART tedavisi verilmesi, 4-5. yıldan itibaren maliyet etkin olup, sonraki 10 yılda, MM tedavi maliyetini azaltmaktadır. Aynı şekilde CART tedavisi, B hücreli Lenfomalı hastalarda 8-9. yıllardan sonra maliyet etkin olmaktadır. BITE tedavileri ise güncel fiyatları ile hem kısa hem de uzun dönem için maliyet etkin değildir. Kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, CART tedavileri BITE'lara göre maliyet etkin tedavilerdir.

Anahtar kelimeler: bispesifik antikor, CAR-T hücre, ICER, maliyet etkinlik, QALY

Kaynaklar

1- Wu, W., Ding, S., Mingming, Z., Yuping, Z., Sun, X., Zhao, Z., … Dong, H. (2023). Cost effectiveness analysis of CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma in China. Journal of Medical Economics, 26(1), 701–709. https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2207742

2- Lei, M., Li, Q., O'Day, K., Meyer, K., Wang, A., & Jun, M. P. (2024). Practice efficiency and total cost of care with bispecifics and CAR-T in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: an institutional perspective. Future Oncology, 20(29), 2189–2201. https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2354157

3- https://www.pharmexec.com/view/china-s-car-t-therapy-race

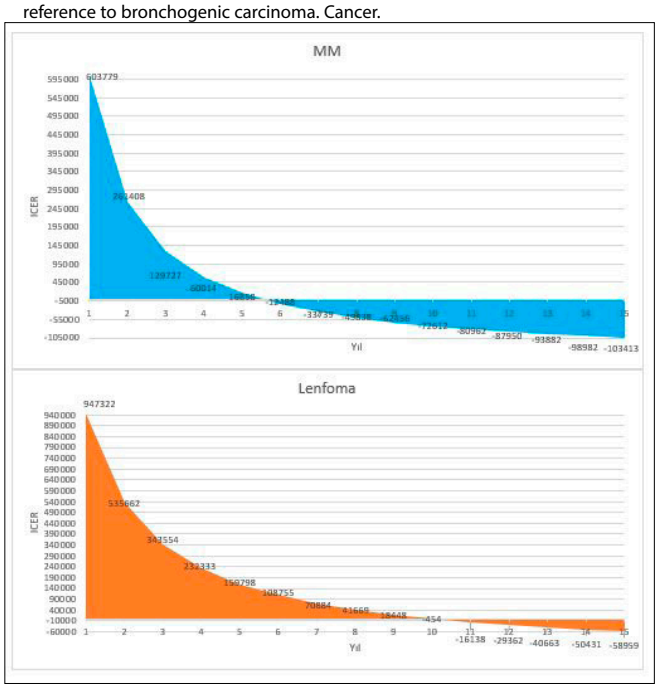
4- https://trial.medpath.com/news/9eb8b2110648e9a5/india-s-indigenous-car-t-cell-therapy-revolutionizes-cancer-treatment-at-one-tenth-global-cost

5- https://www.medicalnewstoday.com/articles/drugs-tecvayli-costhttps://www.drugs.com/price-guide/elrexfio

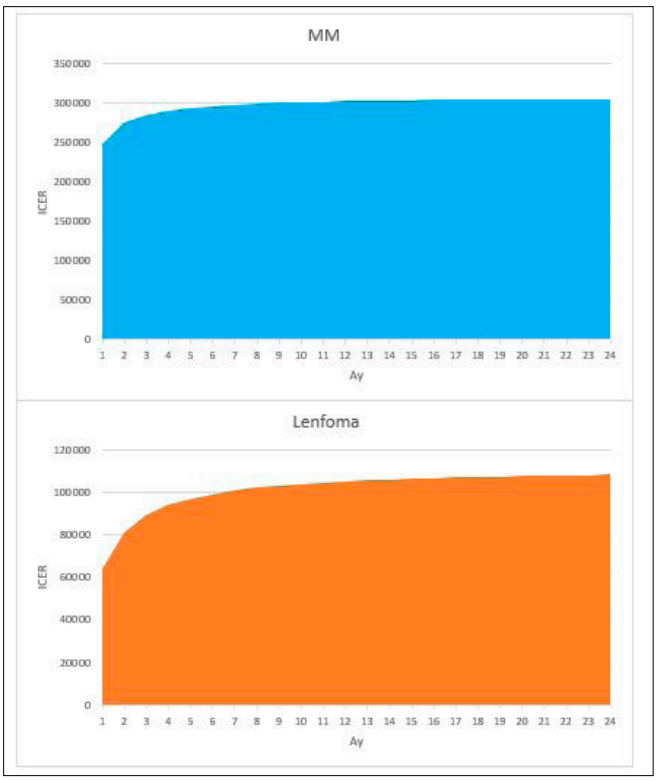
6- https://www.drugs.com/price-guide/elrexfio

7- Gordan LN, Bensimon AG, Mu F, Kim N, Wu B, Lin D, Paner A, Fowler J, Marshall A, Van Sanden S, Ammann E, Goble J, Zhang X, Le HH, Min EE, Garrison LP Jr. Cost per responder for teclistamab and elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. J Med Econ. 2025 Dec;28(1):910-920. doi: 10.1080/13696998.2025.2514909. Epub 2025 Jun 14. PMID: 4049570.

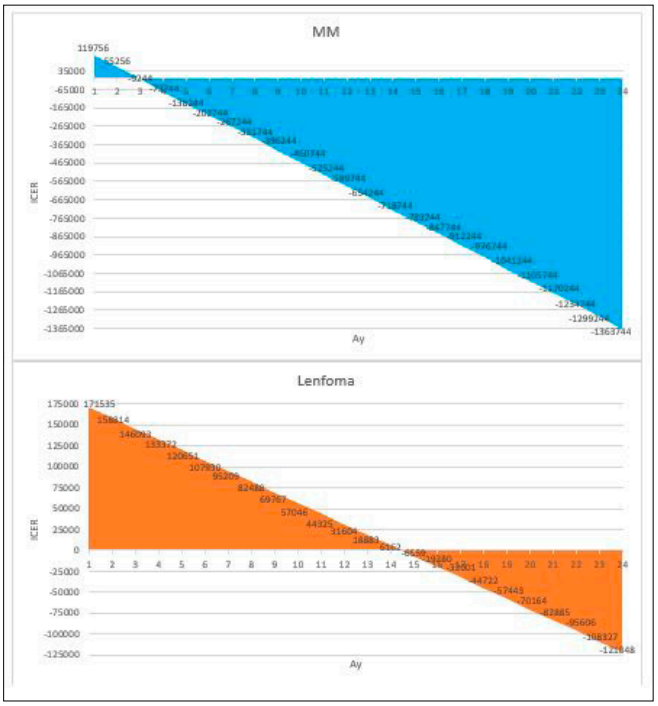
8-Karnofsky, D. A., Abelmann, W. H., Craver, L. F., & Burchenal, J. H. (1948). The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer.



Grafik 1. MM ve B hücreli Lenfomalarda CART tedavisinde 15 yıl takipte ICER



Grafik 2. MM ve B hücreli Lenfomalarda BITE tedavisinde 24 ay takipte ICER



Grafik 3. MM ve B hücreli Lenfomalarda BITE tedavisine kıyasla CART tedavisine ait 24 ay takipte ICER

Tablo 1. Hastaların Cinsiyet, Yaş, Takip Süreleri, QALY Değerleri ve Tedavi Maliyetleri

		MM (n=10)	Lenfoma (n=5)
		n (%)	n (%)
Cinsiyet (kadın)		2 (20,0)	5 (100,0)
Yaş			
Ort. ± SS		63,8 ± 8,5	53,8 ± 17,0
Ortanca (min-maks)		63 (48-75)	54 (29-73)
Takip süresi			
Ort. ± SS		71,0 ± 34,5 ay	35,6 ± 26,2 ay
Ortanca (min-maks)		83 ay (11-110)	22 ay (10-72)
QALY katsayısı(1)	Nakil sonrası ilk 3 ay	0,5	0,5
	Nakil sonrası 3. aydan sonra	0,7	0,8
QALY CART(2)	Nakil sonrası ilk 3 ay	0,9	0,9
	Nakil sonrası 3. aydan sonra	0,9	0,9
QALY BITE (3)	Nakil sonrası ilk 3 ay	0,9	0,9
	Nakil sonrası 3. aydan sonra	0,9	0,9
Tedavi maliyeti (4)	Ortalama	216.969,70 USD	47.549,59 USD
	Ortanca	230.401,13 USD	33.869,69 USD
CART ücreti (4,5)		184.255,75 USD	184.255,75 USD
BİTE ücreti (6-8)		64.500 USD (aylık)	12.721 USD (aylık)

1-Karnofsky skalası dikkat alınarak belirlendi: Goodkin, D. A., Greenberg, W. H., Gaines, L. F., & Buchanan, J. H. (1948). The [illegible] of the disease patients in the palliative treatment of [illegible]. [illegible]

2- Wu, W., Ding, X., Mahmood, Z., Burke, Z., Sun, X., Zhao, Z., ... Dong, H. (2023). Cost-effectiveness analysis of CAR-T cell therapy for [illegible] in China. Journal of Medical Economics, 26(1), 703–709. https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2207742

3- Lei, M., Li, Q., Ding, K., Meyer, K., Wang, A., & Jun, M. P. (2024). Practice efficiency and total cost of care with [illegible] and CAR-T in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: an institutional perspective. Future Oncology, 20(29), 2189–2201. https://doi.org/10.2217/fon-2024-0157

4- https://www.pharmexec.com/view/china-s-car-t-therapy-race

5- https://trial.medpath.com/news/9ebf8b211064fe0a5/india-s-indigenous-car-t-cell-therapy-revolutionizes-cancer-treatment-at-one-tenth-global-cost

6- https://www.medicalnewstoday.com/articles/drugs-becwayti-costhttps://www.drugs.com/price-guide/elrexfio

7- https://www.drugs.com/price-guide/elrexfio

8- Gordan, J.N., Bravaccini, A.G., Mu, F., Kim, N., Su, B., Lin, D., Evans, A., Evans, J., Marshall, A., Van Sanden, S., Simpson, E., Goble, J., Zhang, K., Le, H.H., Van, E.E., Gavriilaki, I.P. Cost-effectiveness of [illegible] and [illegible] in [illegible] or [illegible] in the United States. J Med Econ. 2025 Dec;28(1):910-920. doi: 10.1080/13696998.2025.2514909. Epub 2025 Jun 14. PMID: 40495570.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-61 **Referans Numarası: 290**

MGPP: MULTİPL MİYELOMDA RİSK-UYUMLU VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ PUSULASI

Berrin Balık[1,2], Gaurav Agarwal[2,4], Mohammad Kazeroun[2], Mirian Salazar[5], Khrystal Mcbean[3], Ananya Kannan[2], Jemma Larham[3], Sherin Varghese[3], Joseph Browning[3], Alexis Caulier[4], Tracey Chan[6], Hannah Giles[6], Matthew Jenner[7], Bhuvan Kishore[6], Guy Pratt[6], Neil Rabin[8], Rebecca Robinson[6], Alexis Talbot[9], Zoé Van De Wyngaert[10], Ke Xu[8], Sally Moore[11], Eileen Boyle[8], Naser Ansari Pour[2], Karthik Ramasamy[2,3], Angela Hamblin[3], Anjan Thakurta[2], Sarah Gooding[2,3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Oxford Translasyonel Myelom Merkezi (otmc) ,ndorms, Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık
[3]Oxford Üniversitesi Hastanesi, Churchill Hastanesi, Hematoloji Bölümü,oxford, Birleşik Krallık
[4]Boston Çocuk Hastanesi, Hematoloji-onkoloji Bölümü, Harvard Üniversitesi, Amerika
[5]Mrc Molecular Hematoloji Ünitesi, Weatherall Institute Of Molecular Medicine, Oxford Üniversitesi, Birleşik Krallık
[6]Birmingham Üniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[7]Southampton Üniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık
[8]University College Londra Nhs Trust Hastanesi,hematoloji Bölümü, Londra, Birleşik Krallık
[9]Saint Louis Hastanesi, Immuno-hematoloji Bölümü, Inserm U976, Fransa
[10]Saint Antoine Hastanesi, Hücresel Tedaviler Ve Klinik Hematoloji Bölümü, , Ap-hp, Paris, Fransa
[11]Bristolüniversitesi Nhs Trust Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Birleşik Krallık

Giriş: Tedavideki son gelişmelerine rağmen, yüksek riskli multipl miyelom (MM) hastalarında erken relaps ve düşük sağkalım riski devam etmektedir. Mevcut risk sınıflama sistemleri, Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) ve konvansiyonel FISH, yalnızca bazı olumsuz genetik özellikleri tanıyabilmekte; bazı hastalar ise erken progresyon sonrası retrospektif olarak yüksek riskli olarak belirlenmektedir. 2024 yılında, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) ve Uluslararası Miyelom Derneği (IMS) yüksek riskli MM için bir konsensüs tanımı yayınlayarak IMS-IMWG Konsensüs Tanımlaması kavramını ortaya koymuştur. Bu tanıma göre, bir hasta aşağıdaki kriterlerden herhangi birini taşıyorsa yüksek riskli kabul edilir:

1. Plazma hücrelerinin %20'sinden fazlasını etkileyen del(17p) ve/veya TP53 mutasyonu.
2. IgH translokasyonları [t(4;14), t(14;16), t(14;20)] ile birlikte 1q kazancı (1q+) ve/veya 1p32 delesyonu (del(1p32)).
3. Monoallelik del(1p32) ile 1q+ veya biallelik del(1p32).
4. Normal böbrek fonksiyonu (kreatinin <1,2 mg/dL) ile birlikte β2-mikroglobulin ≥ 5,5 mg/L.

Bu güncellenmiş tanım, genomik veriler ile klinik biyobelirteçleri birleştirerek, FISH tabanlı sınıflamanın sınırlamalarını aşmaktadır. Özellikle TP53 mutasyonları ve birleşik genomik lezyonların (biallelik del(1p32) veya IgH translokasyonu + 1q/1p bozuklukları) saptanması, NGS'in önemini ortaya koymaktadır. Geleneksel FISH bu tür lezyonları güvenilir şekilde saptayamaz; hedefe yönelik NGS panelleri ise daha yüksek duyarlılık sağlar, subklonal ve birleşik lezyonları tespit eder ve risk uyumlu tedavi planlamasına entegre edilebilir.

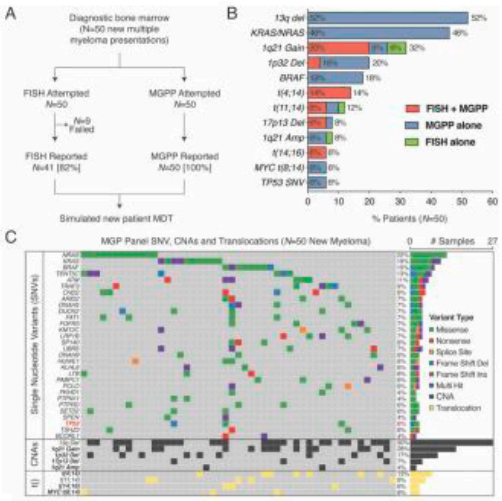
Yöntem: 50 yeni tanı MM hastasında, eşleştirilmiş kemik iliği örneklerinde hem FISH hem de MGPP uygulandı. Standart-of-care ISO-akredite FISH NHS laboratuvarlarında, MGPP ise CD138+ plazma hücrelerinden elde edilen 100 ng DNA ile, eşleşmiş germline kontroller kullanılarak gerçekleştirildi. Teknik başarı, tespit edilen varyant sayısı ve çözünürlük karşılaştırıldı. Klinik etkisini değerlendirmek için simüle edilmiş çok merkezli multidisipliner ekip (MDT) toplantısı yapıldı. Üç Avrupa ülkesinden 15 miyelom uzmanı, her vakayı iki kez, rastgele sırayla, FISH veya MGPP verisiyle değerlendirdi. Panelistler risk kategorisi, indüksiyon tedavisi (standart vs. yoğun), transplant yaklaşımı (tek vs. tandem) ve relapsta klinik çalışma tabanlı hedefe yönelik tedavi seçeneklerini belirledi.

Bulgular: MGPP, FISH'e göre daha yüksek teknik başarı sağladı (%100 vs. %82) ve daha fazla genomik anormallik tespit etti (364 vs. 54 varyant; 128 vs. 11 lokus). MGPP, FISH tarafından atlanan yüksek risk özelliklerini saptadı; bunlar arasında 1p32 delesyonu, 1q21 kazancı, MYC translokasyonları ve TP53 mutasyonları yer aldı ve lezyonların klonal durumu doğrulandı. MDT değerlendirmesinde MGPP, hastaların %22'sini standart riskten yüksek risk olarak yeniden sınıflandırdı, indüksiyon tedavisinin yoğunlaştırılmasını %38'e (FISH: %24), tandem transplant önerilerini %22'ye (FISH: %7) çıkardı. Yeniden sınıflandırılan hastaların %66'sında MGPP, FISH tarafından atlanan olumsuz belirteçleri ortaya koydu. Ayrıca MGPP, venetoklaks [t(11;14)], MEK inhibitörleri [KRAS/NRAS] ve BRAF/MEK kombinasyonu [BRAF mutasyonları] gibi hedefe yönelik terapötik seçenekleri de açığa çıkardı; toplamda, bu uygunluğu neredeyse hastaların yarısına kadar genişletti (FISH ile %8).

Sonuç: Bu çalışma, MGPP ve FISH'in yeni tanı multipl miyelom hastalarında rutin klinik iş akışında yapılan ilk prospektif karşılaştırmasıdır. MGPP, üstün teknik performans, geliştirilmiş genomik çözünürlük ve daha geniş prognostik ve terapötik bilgi sağlar. Bulgular, NGS tabanlı profillemenin tanı anında klinik kararları doğrudan etkilediğini, risk uyumlu tedavi planlamasını desteklediğini ve relapsta hedefe yönelik tedavi seçeneklerini artırdığını göstermektedir. MGPP'nin NHS ulusal sağlık altyapısına entegrasyonu 14 günlük bir geri dönüş süresi ile mümkündür. MGPP rehberliğinde tedavinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek ve risk uyumlu stratejileri optimize etmek için daha büyük prospektif çalışmalar gereklidir; bunlar arasında devam eden UK-MRA RADAR çalışması yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: multiple myelom, NGS, kişiselleştirilmiş tedavi

MGP Paneli, yeni tanı multipl miyelomda FISH ile tespit edilemeyen prognostik genomik belirteçleri ortaya koyuyor.



Şekil 1. MGP Paneli, yeni tanı multipl miyelomda FISH ile tespit edilemeyen prognostik genomik belirteçleri ortaya koyuyor.
(A) FISH ve MGPP, 50 yeni tanı multipl miyelom hastasının eşleştirilmiş kemik iliği örneklerinden uygulanmış ve raporlanmıştır; bu işlem, simüle edilmiş yeni hasta multidisipliner ekip (MDT) toplantısından önce yapılmıştır.
(B) FISH, MGPP veya her iki assay tarafından tespit edilen kopya sayısı anormallikleri (CNAs), translokasyonlar ve seçilmiş tek nükleotid varyantları (SNVs).
(C) MGPP tarafından tespit edilen CNAs, translokasyonlar ve seçilmiş en sık SNV'leri gösteren bireysel düzeyde onkoplot.
Kısaltmalar: FISH = floresan in situ hibridizasyon; MGPP = Myeloma Genome Project Panel.

Tablo 1. Hasta Demografisi ve Hastalık Özellikleri

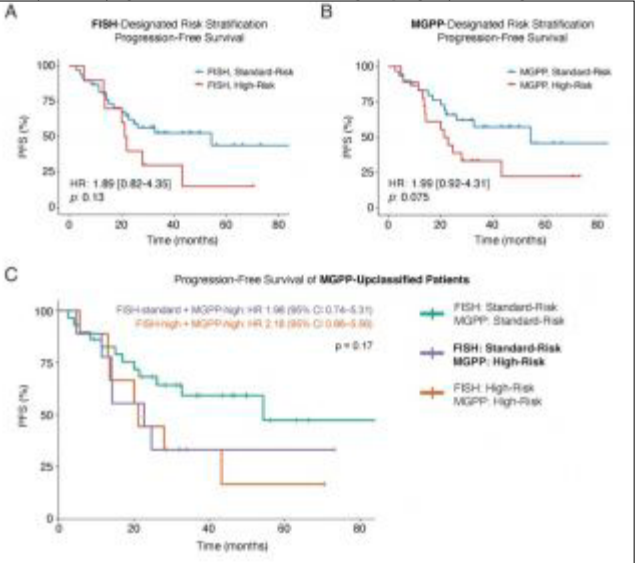
Özellik	Değer
Hasta Sayısı (N)	50
Yaş, yıl (medyan [IQR])	70 [58, 75]
Cinsiyet, n (%)	Erkek: 37 (74%) Kadın: 13 (26%)
ECOG Performans Skoru, n (%)	0: 26 (52%) 1: 19 (38%) 2: 3 (6%) 3: 2 (4%)
Transplant Uygunluğu, n (%)	Evet: 27 (54%) Hayır: 23 (46%)
R-ISS, n (%)	R-ISS 1: 13 (26%) R-ISS 2: 21 (42%) R-ISS 3: 15 (30%) Bilinmiyor: 1 (2%)
Miyelom İzotipi, n (%)	IgG: 32 (64%) IgA: 10 (20%) Hafif zincir: 4 (8%) Bilinmiyor: 4 (8%)
Tümör Yükü (medyan [IQR])	Kemik iliği plazma hücreleri: %39.0 [23.5, 56.5]
Litik Lezyonlar, n (%)	Var: 34 (68%) Yok: 16 (32%)
Serum Biyobelirteçleri (medyan [IQR])	Hemoglobin, g/L: 115.5 [95.5, 131.0] Kreatinin, g/L: 73.5 [65.0, 107.8] Düzeltilmiş Kalsiyum, g/L: 2.45 [2.31, 2.50] Beta-2 Mikroglobulin, mg/L: 3.10 [2.35, 6.60] Albümin, g/L: 3.4 [2.9, 3.9] LDH, U/L: 202 [150, 222]

MGP Paneli, yeni tanı multipl miyelom hastalarında klinisyenlerin risk sınıflaması ve tedavi tercihlerini değiştiriyor.



Şekil 2. MGP Paneli, yeni tanı multipl miyelom hastalarında klinisyenlerin risk sınıflaması ve tedavi tercihlerini değiştiriyor.(A) Klinik bilgileri içeren ve FISH veya MGPP raporu sunulan örnek bir vaka, multidisipliner ekip (MDT) paneline sunuldu.(B) Panelistlerden, her vaka için risk sınıflaması ve tedaviye ilişkin **en fazla 4 soru** yanıtlamaları istendi.(C) FISH veya MGPP kullanıldığında klinisyenlerin risk sınıflamasındaki değişim (standart-risk veya yüksek-risk).
(D) FISH veya MGPP ile ön tedavi (indüksiyon) tercihlerindeki değişim (standart vs. yoğun rejim).(E) Transplant uygun olan N=27 hastada, FISH veya MGPP ile tek vs. tandem transplant kararındaki değişim.(F) MGPP tarafından tespit edilen ancak FISH ile saptanamayan genomik özellikler; risk durumu ve/veya tedavi tercihi değiştirilmiş 15 hastada.(G) Konsensüs olarak standart-risk (FISH) olan hastaların MGPP ile yüksek-risk olarak sınıflandırılmasında MDT panelistlerinin yüksek-risk atama yüzdesi.
(H) Genetik lezyona yönelik hedefe yönelik tedaviye uygun olarak belirlenen hasta oranı.
Kısaltmalar: FISH = floresan in situ hibridizasyon; MGPP = Myeloma Genome Project Panel.

FISH veya MGPP'ye göre belirlenen risk durumuna göre progresyonsuz sağkalım (PFS)



Şekil 3. FISH veya MGPP'ye göre belirlenen risk durumuna göre progresyonsuz sağkalım (PFS).

Klinisyen liderliğindeki risk sınıflamasına göre tanı anından itibaren progresyonsuz sağkalım (PFS), konsensüs multidisipliner ekip (MDT) sınıflamasına göre standart veya yüksek-risk durumu üzerinden değerlendirildi. Klinik vakalar sunuldu ve aşağıdaki durumlar incelendi:
(A) FISH ile (A);
(B) MGPP ile (B).
(C) Hastalar, konsensüs standart-risk (yeşil), konsensüs yüksek-risk (kırmızı) veya FISH ile standart-risk olarak sınıflandırılmış ve MGPP ile yüksek-risk olarak yeniden sınıflandırılmış (mor) gruplarına göre PFS açısından karşılaştırıldı.

Kısaltmalar: FISH = floresan in situ hibridizasyon; MGPP = Myeloma Genome Project Panel.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-62 Referans Numarası: 294

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA NK HÜCRE FONKSİYONLARI VE KIR-OLMAYAN RESEPTÖR DÜZEYLERİ İLE GVHD ARASINDAKİ İLİŞKİ

Başak Sayınalp Arslan[1,2], Melek Günindi Korkut[2], Füsun Özmen[2], Hakan Göker[1], Yahya Büyükaşık[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik malignitelerin tedavisinde küratif bir yöntemdir. Ancak graft-versus-host hastalığı (GVHD), nakil başarısını sınırlayan en önemli komplikasyonlardan biridir. GVHD'nin patogenezinde verici T hücreleri ön planda olsa da doğal öldürücü (NK) hücrelerin, özellikle üzerlerinde eksprese ettikleri aktivatör ve inhibitör reseptörler aracılığıyla hastalık seyrini etkileyebileceği öne sürülmektedir. *Killer immunoglobulin-like* reseptörler (KIR) uzun süredir incelenmekte olup, son yıllarda KIR-olmayan reseptörlerin (NKG2, NKp, ILT aileleri) rolü de önem kazanmıştır. Bu çalışma, allojeneik nakil sonrası NK hücrelerinde KIR-olmayan reseptör düzeylerindeki değişimleri ortaya koymayı ve GVHD gelişimi ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda NK hücrelerinde KIR-olmayan reseptör ekspresyonları (NKG2A, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, ILT-2, ILT-4) ve NK hücre sitotoksik fonksiyonlarındaki değişimleri zamana bağlı olarak incelemek ve bu değişimlerin GVHD gelişimi ile ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi'nde 2021–2024 arasında allojeneik kök hücre nakli yapılan 18 hasta çalışmaya dahil edildi. Nakil öncesi (0. gün) ve nakil sonrası 30, 100 ve 180. günlerde periferik kan örnekleri alındı. Hastalar en az 6 ay boyunca GVHD açısından takip edildi. Mononükleer hücreler izole edilerek NK hücre alt gruplarındaki KIR-olmayan reseptör ekspresyonları akım sitometri ile belirlendi (Şekil 1). 0. ve 30. günlerde NK hücreleri saflaştırıldı, K562 hücre hattı ile ko-kültür edilerek CD107a, perforin ve granzim ekspresyonları değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Wilcoxon, Friedman ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi. Çalışmanın finansal desteği Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlandı.

Bulgular: 8 AML, 6 ALL ve 4 MDS hastası çalışmaya dahil edildi. 18 hastanın nakil yaş ortalaması 47 idi. İzlemde 3 hastada GVHD (1 akut, 2 kronik) gelişti; 2 hasta relaps, 1 hasta engrafman yetmezliği nedeniyle kaybedildi. NKG2A ve NKG2D ekspresyonları nakil sonrası anlamlı azaldı (p=0,009 ve p=0,039). NKG2C'de 30. güne kadar düşüş, sonrasında artış izlendi (p=0,24). NKp30, NKp44 ve NKp46 düzeylerinde belirgin azalma izlendi (p=0,012; p=0,019; p=0,004). ILT-2 ve ILT-4 reseptörlerinde anlamlı azalma vardı (p=0,004; p=0,003). Sitotoksisite analizinde granzim artmış, perforin ve CD107a azalmış; ancak yalnızca perforin düşüşü anlamlıydı (p=0,044). GVHD gelişenlerde nakil sonrası NKp44, ILT-2 ve ILT-4 reseptörlerinde artış izlendi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tartışma: Çalışmamız, allojeneik kök hücre nakli sonrası NK hücre reseptör profili ve fonksiyonlarını prospektif olarak inceleyen nadir çalışmalardandır. Bulgular, özellikle NKG2A, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, ILT-2 ve ILT-4 reseptörlerinde 6 ay içinde anlamlı azalma olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde NKG2 reseptörlerinin erken dönemde artabileceği bildirilmiş olsa da, bizim kohortumuzda farklı bir seyir gözlenmiştir. Fonksiyonlardaki azalma immün rekonstitüsyon süreciyle uyumludur. GVHD gelişen grupta istatistiksel anlam olmaması örneklem küçüklüğüne bağlanabilir.

Sonuç: Allojeneik kök hücre nakli sonrası NK hücre KIR-olmayan reseptör düzeylerinde ve perforin ekspresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır. GVHD gelişimi ile reseptör profili arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bulgular, NK hücrelerinin GVHD patofizyolojisindeki rolünü anlamak için yol gösterici olmakla birlikte, daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, Graft-versus-host hastalığı, Doğal öldürücü hücre, KIR-olmayan reseptör

Kaynaklar

1) Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, et al. 2016. "Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments", Front Immunol, 7: 470.

2) Bogunia-Kubik K, Lacina P. 2017. "From genetic single candidate gene studies to complex genomics of GvHD", Br J Haematol, 178(5): 661-75.

3) Pegram HJ, Andrews DM, Smyth MJ, Darcy PK, Kershaw MH. 2011. "Activating and inhibitory receptors of natural killer cells", Immunol Cell Biol, 89(2): 216-24.

4) Picardi A, Mengarelli A, Marino M, Gallo E, Benevolo M, Pescarmona E, et al. 2015. "Up-regulation of activating and inhibitory NKG2 receptors in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell grafts", J Exp Clin Cancer Res, 34:98.

5) Nguyen S, Dhedin N, Vernant JP, Kuentz M, Al Jijakli A, Rouas-Freiss N, et al. 2005. "NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect", Blood, 105(10): 4135-42.

6) Roberto A, Di Vito C, Zaghi E, Mazza EMC, Capucetti A, Calvi M, et al. 2018. "The early expansion of anergic NKG2A(pos)/CD56(dim)/CD16(neg) natural killer represents a therapeutic target in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation", Haematologica, 103(8): 1390-402.

7) Hu LJ, Zhao XY, Yu XX, Lv M, Han TT, Han W, et al. 2019. "Quantity and Quality Reconstitution of NKG2A(+) Natural Killer Cells Are Associated with Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation", Biol Blood Marrow Transplant, 25(1): 1-11.

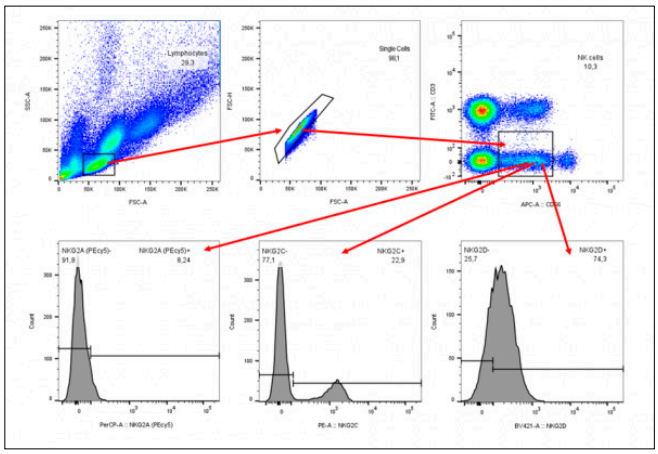
8) Kordelas L, Steckel NK, Horn PA, Beelen DW, Rebmann V. 2016. "The Activating NKG2C Receptor Is Significantly Reduced in NK Cells after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Severe Graft-versus-Host Disease. Int J Mol Sci.", 17(11).

9) Ghadially H, Ohana M, Elboim M, Gazit R, Gur C, Nagler A, et al. 2014. "NK cell receptor NKp46 regulates graft-versus-host disease", Cell Rep, 7(6): 1809-14.

10) Jaiswal SR, Zaman S, Nedunchezhian M, Chakrabarti A, Bhakuni P, Ahmed M, et al. 2017. "CD56-enriched donor cell infusion after post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation of advanced myeloid malignancies is associated with prompt reconstitution of mature natural killer cells and regulatory T cells with reduced incidence of acute graft versus host disease: A pilot study", Cytotherapy, 19(4): 531-42.

11) Shilling HG, McQueen KL, Cheng NW, Shizuru JA, Negrin RS, Parham P. 2003. "Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic cell transplantation", Blood, 101(9): 3730-40.

12) Bogunia-Kubik K, Łacina P. Non-KIR NK cell receptors: Role in transplantation of allogeneic haematopoietic stem cells. Int J Immunogenet. 2021; 48: 157–171



Şekil 1. Kapılama stratejisi ve reseptör ekspresyonları

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-63 **Referans Numarası: 295**

ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNE TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ERİTROSİT ALLOİMMÜNİZASYONU: UZUN DÖNEM TRANSFÜZYON PROGRAMI DENEYİMİ

Melek Yanaşık Nizam[1,2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1,3], Serap Karaman[1,4], Deniz Tuğcu[1,4], Tülin Tunç[1,2], Zeynep Karataş[1,4]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
[2]Kan Merkezi
[3]İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[4]Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Hematoloji-onkoloji Bd

Giriş: Transfüzyona bağımlı talasemi major (TBTM) hastaları yaşam boyu düzenli eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Tekrarlayan transfüzyonlar yaşam kurtarıcı olmakla birlikte alloimmünizasyon, uygun kan teminini güçleştiren önemli bir komplikasyondur. Literatürde TBTM hastalarında bildirilen alloimmünizasyon oranları %5–30 arasında değişmektedir (Vichinsky 2001; Spanos 1990; Natukunda 2010). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada oran %6,4 bulunmuş ve en sık Rh ile Kell sistem antikorlarının geliştiği raporlanmıştır (Koçyiğit 2014). Ortadoğu ülkelerindeki sistematik bir derlemede ise ortalama alloimmünizasyon prevalansı %13 olarak bildirilmiş, Anti-K, Anti-E ve Anti-D'nin en sık antikorlar olduğu belirtilmiştir (Al-Allawi 2025). Bu nedenle antikorların sıklığının ve özgüllüğünün düzenli olarak izlenmesi, güvenli transfüzyon yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

Amaç: Merkezimizde takip edilen TBTM hastalarında eritrosit alloimmünizasyonunun sıklığını ve antikor tiplerini değerlendirmek; uzun dönem veriler ışığında transfüzyon güvenliği için öneriler geliştirmek.
Yöntem: Merkezimizde 17 Mayıs 2006 – 18 Ağustos 2025 tarihleri arasında toplam 1.139 talasemi hastası takip edilmiştir. Bu bildiride 2025 yılı itibarıyla aktif izlemde olan 139 hasta değerlendirildi. Cinsiyet dağılımı 62 erkek ve 70 kadın olup yaş aralığı 1–54 yıl (medyan: 26 yıl) idi.

- Tüm transfüzyonlar lökositten arındırılmış, Rh (C, c, D, E, e) ve Kell uyumlu eritrosit üniteleri ile gerçekleştirildi.
- Antikor taraması ve tanımlaması, jel-kolon aglütinasyon yöntemi ile yapıldı.
- Takip dışı kalan 5 hasta (göç nedeniyle) çalışmaya dahil edilmedi.
- Çalışma retrospektif tasarımlı olup kurum etik kurulu onayı alınmıştır.

Bulgular: 139 hastanın 5'inde (%3,6) alloantikor tespit edildi. En sık gözlenen antikorlar Anti-D ve Anti-Kpa oldu.

Tartışma: Çalışmamızda alloimmünizasyon oranı %3,6 olarak bulundu. Bu oran, literatürde bildirilen oranların (%5–30) alt sınırına yakın olup Türkiye'den bildirilen verilerle (Koçyiğit 2014: %6,4) benzer düzeydedir. Anti-D varlığı, Rh uyumlu transfüzyonlara rağmen immünizasyonun gelişebileceğini göstermektedir. Bu durum weak D varyantları, teknik sınırlılıklar veya maternal immünizasyon öyküsü ile ilişkili olabilir. Anti-Kpa'nın öne çıkması, populasyon genetik yapısına ve kullanılan tarama/panel hücrelerinin duyarlılığına bağlı olabilir.

Ortadoğu bölgesinde yapılan sistematik derleme (Al-Allawi 2025), en sık antikorların Anti-K, Anti-E ve Anti-D olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda Anti-Kpa'nın belirgin bulunması, etnik farklılıkların yanı sıra laboratuvar panel çeşitliliğiyle de açıklanabilir.

Bu sonuçlar, Rh ve Kell uyumunun ötesinde genişletilmiş fenotip/genotip eşleştirmesi ihtiyacını vurgulamaktadır. Düzenli izlem ve özellikle nadir antijenlere karşı ulusal bir antikor kayıt sisteminin kurulması, transfüzyon güvenliğini artıracaktır.

Sonuç: Bu çalışma, 19 yıllık deneyim sonucunda talasemi major hastalarında alloimmünizasyonun nispeten düşük sıklıkta (%3,6) olduğunu, ancak klinik yönetimde ciddi zorluklara yol açabileceğini göstermektedir. Bulgularımız, genişletilmiş eritrosit eşleştirme stratejilerinin ve uzun dönem immünolojik izlemin zorunlu olduğunu vurgulamaktadır. Gelecekte çok merkezli, prospektif çalışmalar ve ulusal antikor kayıt sistemlerinin oluşturulması, bu hasta grubunda transfüzyon güvenliğinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Eritrosit Transfüzyonu, Komplikasyonlar

Kaynaklar

1. Vichinsky EP. Transfusion complications in thalassemia: alloimmunization and iron overload. Semin Hematol. 2001;38(1):48–52.
2. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. Vox Sang. 1990;58(1):50–55.
3. Natukunda B, Schonewille H, van de Watering L, Brand A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with different diseases: a systematic review. Transfusion. 2010;50(5):857–867.
4. Koçyiğit C, Eliaçık K, Kanık A, Atabay B, Türker M. Frequency of red cell allo- and autoimmunization in patients with transfusion-dependent beta thalassemia and affecting factors. Turk J Pediatr. 2014;56(5):487–492.
5. Al-Allawi N, Al-Mousawi MM, Al Allawi S, Ibrahim KJ. Alloimmunization in β-Thalassemia and Sickle Cell Disease in Middle Eastern Countries: A Systematic Review. Hemoglobin. 2025;49(1):1–15.

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-64 **Referans Numarası: 298**

SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİDE KLADRİBİN MONOTERAPİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE NÜKSÜ ÖNGÖREN İMMÜNOFENOTİPİK BELİRTEÇLER

Melis Bektaş[1], Berke Eren Yurdakul[1], Klara Dalva[1], Uğur Şahin[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 Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Saçlı hücreli lösemi (HCL) nadir görülen, yavaş seyirli bir B hücreli malignitedir. Dalak, kemik iliği ve periferik kanda tipik "tüylü" çıkıntılara sahip olgun lenfositlerin ilerleyici infiltrasyonu ile karakterizedir. (1) Pansitopeni, splenomegali ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Hastalarda genellikle yorgunluk, halsizlik ve sitopenilerle ilişkili semptomlar gibi spesifik olmayan şikayetler görülür. Tanı anındaki ortanca yaş 55'tir. Erkeklerde kadınlara göre daha fazladır ve bu oran 4/1'dir. Kötü prognostik özellikler arasında yaş, 11 g/dL'nin altında hemoglobin, 100x10^9/L altında trombosit, 1000/µL 'nin altında nötrofil, lenfadenopati varlığı ve masif splenomegali sayılabilir. Ayırıcı tanıda, splenik marjinal zon lenfoma olmak üzere diğer B hücreli lenfoproliferatif bozukluklar değerlendirilmelidir. BRAFV600E mutasyonu pozitifliği gözlenebilir. Akım sitometride CD11c, CD25, CD103 ve CD123'ün yanı sıra CD19, CD20 veya CD22 gibi tipik B hücresi belirteçleri de bulunur. HCL'den farklı olarak saçlı hücreli lösemi varyantı (HCL-v) olarak bilinen durum immünofenotipik farklılıkların olması, BRAF mutasyonu ve monositopeninin olmaması ile tanımlanabilir. (2) WHO 2022 sınıflaması HCL-v tanımını çekirdekçiği belirgin splenik B hücreli lösemi/lenfoma olarak değiştirdi. (3) Tedavi semptomatik hastalara verilmeli, diğerleri tedavisiz izlenmelidir. Birinci basamak tedavi purin analoglarıdır (kladribin, pentostatin). Kladribinin (Cda) son yıllarda rituksimab (R) kombinasyonları öne çıkmaktadır. Nüks/dirençli hastalığın

tedavisi, BRAF inhibitörleri artı R, MEK inhibitörleri, CD22 hedefli rekombinant bileşenler, Bruton tirozin kinaz inhibitörleri ve Bcl-2 inhibitörlerinin kullanımına dayanmaktadır.

Amaç: HCL ve varyantlarının retrospektif analizi, nüks eden ve tedavisiz izlemde olan hastaların sağ kalım durumunun karşılaştırması ve nüksü etkileyen faktörleri değerlendirmektir. Bu çalışmanın amacı, kladribin tedavisine dirençli veya sonrasında nüks gelişen hastaları öngörmektir.

Materyal-Metod: Kliniğimizde 1998-2025 yılları arasında HCL tanısı alan 122 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, semptomları, komorbiditesi, splenomegali, kemik iliği selülaritesi, retikülin lif düzeyi, BRAF mutasyonu, CD19, CD 22, CD103, CD123, CD25, CD11c düzeyleri ve Anneksin varlığı incelendi. BRAF mutasyonu kemik iliğinden sitogenetik ve/veya patoloji örneklerinden çalışılmıştı. İmmunofenotipleme için kemik iliğinden çalışılan akım sitometri verisi değerlendirildi. Nüks olan ve olmayan hastalar ayrıldı. Nükssüz sağkalım (PFS) durumları incelendi ve etki eden faktörler değerlendirildi.

Yöntem: Sürekli (kategorik olmayan) değişkenler için ortanca değer kesim noktası olarak alınarak hastalar ortancanın altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Olası prognostik değişkenlerin PFS üzerindeki etkisi önce tek değişkenli Cox regresyon ile değerlendirildi; anlamlı olan değişkenler çok değişkenli Cox modeline dahil edilerek bağımsız etkileri araştırıldı. Sonuçlar tehlike oranı (HR) ve güven aralığı (GA) ile raporlandı.

PFS, kladribin tedavisi başlama tarihi ile progresyon, ölüm veya son takip tarihinden hangisi önce gerçekleşmişse o ana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle çizildi ve gruplar log-rank testi yöntemiyle çizildi ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında toplam 121 HCL tanılı hasta mevcuttu. Birer hasta R-Cmd, R-Cda almıştı, 6 hasta kladribin ile kombinasyon tedavisi aldı, 18 hasta tedavisiz izlemdeydi. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra toplamda 95 kladribin monoterapisi alan hasta çalışmaya dahil edildi. Kladribin monoterapisi alanlardan nüks olan 32 (%34), olmayan 63(%66) hasta vardı. Bunların 76'sı erkek 19'u kadındı (E:K=4:1). Ortanca yaş 59'du (30-91). BRAF mutasyonu 28 (%29) hastada pozitifti. 38 (%40) hastada splenomegali tespit edildi. 34 (%36) hastanın eşlik eden komorbiditesi vardı. HCL-v olan 3 hasta vardı bunlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız CD103, CD123, Annexin varlığının çok değişkenli analizle HCL hastalarında nüksü öngörebileceğini gösterdi (Tablo-3). Tüm hastalarda ortanca nükssüz sağkalım (PFS) 140.2 (%95CI:60.3 -220.1) ay idi. Sırasıyla 1,2,3,4,5 ve yıllık PFS %93.1, 88.1, 75.6, 72.4, 67.4, 55.5 idi. Ortanca CD103 seviyesi %19'du. CD103 %19'un altında olanlarda ortanca PFS 176 (47.9-304.3) ay iken ≥%19 olanlarda 69 (33.9-104.1) aydı (p=0.02, Şekil-1). Ortanca CD123 seviyesi %12 idi. CD123 %12'nin altında olanlarda ortanca PFS 176.1 (47.5 -304.7) ay iken ≥%12 olanlarda 64.2 (31.4 -97.1) aydı (p=0.005, Şekil-2). Anneksin pozitif olanlarda ortanca PFS 34 (13.6 – 54.5) ay iken negatif olanlarda 140.1 (136 -212.2) aydı (p=0.04, Şekil-3).

Tartışma: Klasik HCL, belirgin splenomegali, ilerleyici pansitopeni ve reaktif ilik fibrozisi ile karakterize nadir bir B hücreli lenfoid lösemi türüdür. Tanısı sitolojiye dayanır ve CD19, CD20 veya CD22 antikorlarının yanı sıra CD11c, CD25, CD103 ve CD123 gibi HCL'e spesifik antikorların kullanıldığı akım sitometri çalışmalarıyla doğrulanır. Hastalarının çoğunda BRAFV600E mutasyonu görülür. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Cda monoterapisi alan 95 hastanın %29'unda mutasyon tespit edildi.

Asemptomatik HCL hastalarının yaklaşık %10'unda bazen birkaç yıl süren bekle-gör stratejisi gereklidir. Hastalar yalnızca semptomatikse veya sitopeni eşlik ediyorsa tedavi edilmelidir. Tedavi ihtiyacını gösteren hematolojik parametreler bunlardan en az birini içerir: hemoglobin <11 g/dL; trombosit sayısı <100.000/µL; mutlak nötrofil sayısı <1000/µL. Semptomatik splenomegali de tedavi için bir gösterge olabilir.

Nükseden hastalık, (ilk tedaviden itibaren nükse kadar 1 yıldan fazla zaman geçmişse) başka bir purin analoğu kürü ile tedavi edilebilir; ancak yanıt oranları genellikle daha düşük ve nüks sonrası remisyon oranı da düşüktür.

Hoffman ve arkadaşlarının Cda monoterapisi alan hastalarla yaptığı çalışmada tek kürle çoğu hastada uzun süreli ve derin remisyon sağlandığı ancak CD25 negatif olanların, daha kötü yanıt ve daha yüksek nüks ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak CD25 düzeyi çalışmamızda nüks açısından anlamlı bulunmamıştır. Bu fenotip genellikle HCL varyantı ile ilişkili olup splenomegali baskın, WBC yüksekliği, interstisyel kemik iliği tutulumuyla karakterizedir. (4) Çalışmamızda CD103 ≥%19, CD123 ≥%12 olan ve Annexin pozitif hastalarda 3-4 kat daha fazla nüks görülebileceğini tespit ettik ve bu grupta PFS de daha düşüktü. Literatürde HCL hastalarında nüksü öngören faktörlere ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunduğundan, sonuçlarımızı doğrudan karşılaştırabileceğimiz yeterli veri mevcut değildir.

Sonuç: Klasik HCL tanılı hastalarda kladribin monoterapisi genellikle etkili olmakla birlikte, bazı olgularda nüks gelişebilmektedir. Bu hastalarda kemik iliği akım sitometrisi ve patoloji verileri nüksü öngörmede yol gösterici olabilir. Özellikle CD103 ve CD123 dışavurumu yüksek olgularda monoterapi yerine daha etkili kombinasyon tedavilerinin gündeme gelmesi söz konusu olabilir. Ancak bu konuda kesin sonuçlara varılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Saçlı hücreli lösemi, kladribin, nüks

Kaynaklar

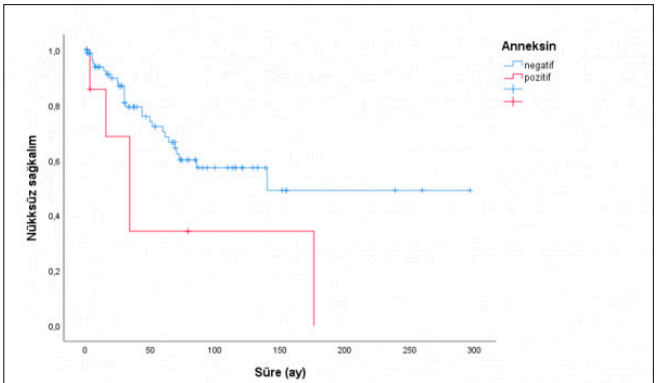
1. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C., ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v100-7
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90.
3. Grever, M., Andritsos, L., Anghelina, M. et al. Hairy cell leukemia variant and WHO classification correspondence Re: 5th edition WHO classification haematolymphoid tumors: lymphoid neoplasms. Leukemia 38, 1642–1644 (2024).
4. Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1138-42.

Tablo 1. Kladribin monoterapisi alan tün HCL hastalarının demografik verileri

DEMOGRAFİK VERİLER	N=95 (%)	ORTANCA DEĞER	ARALIK
YAŞ		59	(30-91)
CİNSİYET	E:76 K:19 (E/K:4/1)		
SEMPTOM	37 (%39)		
SPLENOMEGALİ	38 (%40)		
KOMORBİDİTE	34 (%35)		
NÜKS	32 (%33)		
CD103(%)		19	(0-77)
CD123(%)		12	(0-76)
CD25(%)		23	(0-80)
CD22(%)		36	(0-80)
CD11C(%)		34.5	(7-90)
CD19(%)		25	(0-86)
BRAF MUTASYON	28 (%29)		
ANNEXİN VARLIĞI	7 (%7)		
Kİ SELÜLARİTE	73 (%77) hiperselüler 20 (%21) normoselüler 2 (%2) hiposelüler		
NÜKS OLAN	32 (%33)		
WBC(×109L)		3.55	(0.7-30)
NEU(×109/L)		0.89	(0.1-10.8)
LYM(×109/L)		1.75	(0.17-27.2)
HB (G/DL)		11.75	(5.3-16.8)
PLT(×109/L)		74	(21-338)

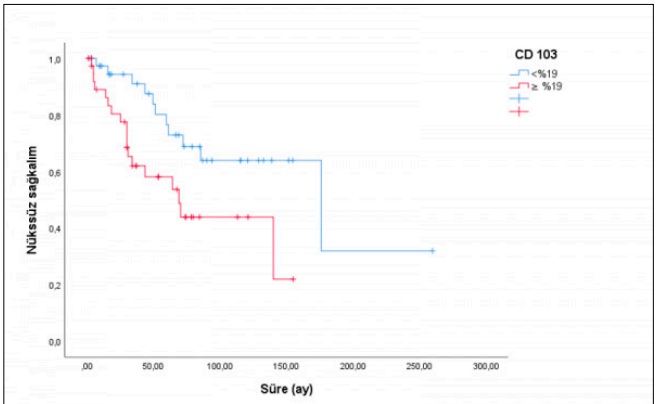
Tablo 2. Nükse etki eden faktörler, nüks olan ve olmayan hastaların ortanca değerleri ve P değerleri

N=95	ORTANCA DEĞER		
CİNSİYET	Nüks (+)	Nüks (-)	P değeri
KADIN	6	13	0.83
ERKEK	26	50	
YAŞ	60.5 (30-88)	57 (36-91)	0.39
İMMUNOFENOTİPLEME(%)			
CD123	22.5 (0-59)	7.5 (0-76)	0.07
CD103	27 (0-69)	14 (0-77)	0.11
CD11C	38.5 (9-83)	32 (0-90)	0.59
CD19	26.5 (2-78)	22.5 (0-86)	0.37
CD22	41 (13-75)	34.5 (0-78)	0.11
CD25	24.5 (0-59)	21 (0-80)	0.31
ANNEXİN (+)	27	60	0.07
BRAF MUTASYON VARLIĞI	11	17	0.36
KEMİK İLİĞİ SELÜLARİTE			0.43
HİPO	1	1	
NORMO	2	9	
HİPER	27	46	
Kİ RETİKÜLİN LİF ORANI			0.53
0-1	8	17	
2-3	22	34	
SEMPTOMLARI OLAN	13	24	0.81
SPLENOMEGALİ	15	23	0.33
WBC(×109L)	3.1 (0.89-16)	3.7 (0.7-30)	0.81
NEU(×109/L)	0.9 (0.24-2.3)	0.86 (0.1-11.8)	0.52
LYM(×109/L)	1.73 (0.51-1.1)	1.76 (0.17-27.2)	0.87
HB (G/DL)	12.1 (7-15.4)	11.6 (5.3-16.8)	0.29
PLT(×109/L)	74 (21-380)	73 (24-328)	0.81



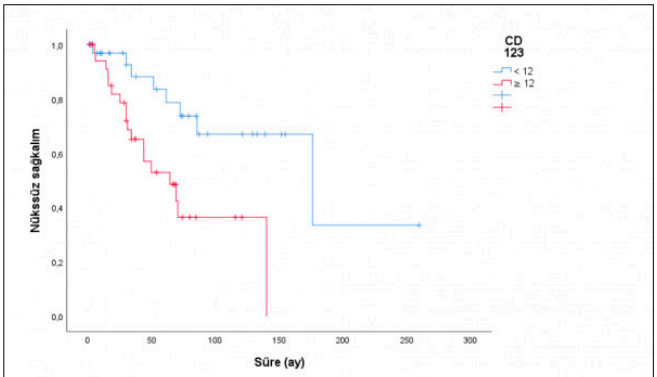
Anneksin pozitif olanlarda ortanca PFS 34 (13.6 – 54.5) ay iken negatif olanlarda 140.1 (136 -212.2) aydı (p=0.04, Şekil-3).

Şekil 3. Anneksin pozitif olanlarda ortanca PFS 34 (13.6 – 54.5) ay iken negatif olanlarda 140.1 (136 -212.2) aydı (p=0.04)



Ortanca CD103 seviyesi %19 idi. CD103 %19'un altında olanlarda ortanca PFS 176 (47.9 -304.3) ay iken ≥%19 olanlarda 69 (33.9 -104.1) aydı (p=0.02, Şekil-1).

Şekil-1. Ortanca CD103 seviyesi %19 idi. CD103 %19'un altında olanlarda ortanca PFS 176 (47.9 -304.3) ay iken ≥%19 olanlarda 69 (33.9 -104.1) aydı (p=0.02).



Ortanca CD123 seviyesi %12 idi. CD123 %12'un altında olanlarda ortanca PFS 176.1 (47.5 -304.7) ay iken ≥%12 olanlarda 64.2 (31.4 -97.1) aydı (p=0.005, Şekil-2).

Şekil-2. Ortanca CD123 seviyesi %12 idi. CD123 %12'un altında olanlarda ortanca PFS 176.1 (47.5 -304.7) ay iken ≥%12 olanlarda 64.2 (31.4 -97.1) aydı (p=0.005)

Tablo 3. Olası prognostik değişkenlerin PFS üzerindeki etkisi önce tek değişkenli Cox regresyon ile değerlendirildi; anlamlı olan değişkenler çok değişkenli Cox modeline dahil edilerek bağımsız etkileri araştırıldı. Sonuçlar tehlike oranı (HR) ve güven aralığı (GA) ile raporlandı.

	Tek değişkenli Model			*Çok değişkenli Model*		
	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p
CD103	2.49	1.14-5.45	**0.022**	3.3	1.39-7.8	**0.007**
CD123	3.4	1.39-8.31	**0.007**	4.17	1.25-11.13	**0.002**
Annexin	2.61	1-6.89	**0.05**	3.72	1.67-10.42	**0.02**
CD25	1.65	0.76 – 3.56	0.2			
CD11c	2.01	0.95 – 4.24	0.07			
CD19	1.26	0.6 – 2.64	0.54	-	-	-
CD22	1.38	0.6 – 3.16	0.44	-	-	-
WBC	0.73	0.32-1.64	0.44			
NEU	0.93	0.45-1.95	0.86			
LYM	0.87	0.41-1.87	0.73			
HB	1.28	0.61-2.69	0.51			
PLT	1.15	0.55-2.42	0.71			
YAŞ	1.01	0.49-2.1	0.97			
BRAF	0.71	0.29-1.69	0.44			
Kİ selülarite	1.27	0.51-3.22	0.61			
Retikülin lif (0-1 vs. 2-3)	1.48	0.66-3.34	0.35			
Semptom varlığı	0.94	0.46-1.89	0.86			
Splenomegali	1.57	0.77-3.19	0.22			
Komorbidite varlığı	0.93	0.44-1.99	0.85			

CI: confidence interval,
HR: hazard ratio

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-65 **Referans Numarası: 313**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'DA CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ İLE BİSPESİFİK ANTİKORLARIN GERÇEK YAŞAM GÜVENLİK VE MORTALİTE SONUÇLARI: FAERS VERİTABANINDAN Bulgular:

Fatma Temiz[1], Işık Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1]

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

Giriş: Relaps veya refrakter diffüz büyük B hücreli lenfoma (R/R DBBHL) kötü prognoz ile ilişkilidir. Kimerik antijen reseptörü T-hücre tedavileri (CAR-T) ve bispesifik antikorlar (BsAb) gibi tedavilerin bu hastalık grubundaki etkinliği bilinmektedir. Ancak, bu ajanların yakın izlem ve profilaktik önlemler gerektiren farklı toksisite profilleri mevcuttur.

Amaç: ABD Gıda ve İlaç Dairesi Advers Olay Bildirim Sistemi (FAERS) veritabanını kullanarak DBBHL hastalarında, CAR-T hücre tedavileri ile bispesifik antikorların güvenlik profillerini karşılaştırmak ve mortaliteyle ilişkili advers olayları belirlemek hedeflenmiştir.

Yöntem: 2018–2024 yılları arasındaki FAERS verileri kullanılarak DBBHL hastalarında axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel), glofitamab ve epcoritamab için analiz yapıldı. Yan etki bildirimleri, MedDRA 27.1 sürümünün sinyal organ sınıf düzeyine göre enfeksiyon ve nörotoksisite gibi daha geniş klinik kategorilerde gruplandı. Orantısızlık analizi raporlama olasılık oranları (ROR) ile yapıldı. Mortalitede etkili advers olayları belirlemek için LASSO regresyon analizi uygulandı. Kümülatif ölüm insidansı (CID) tahmin edildi; ajanlar arası farklar Gray testi ve Fine–Gray modelleri ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler R yazılımı (sürüm 4.5.1) kullanılarak yapıldı.

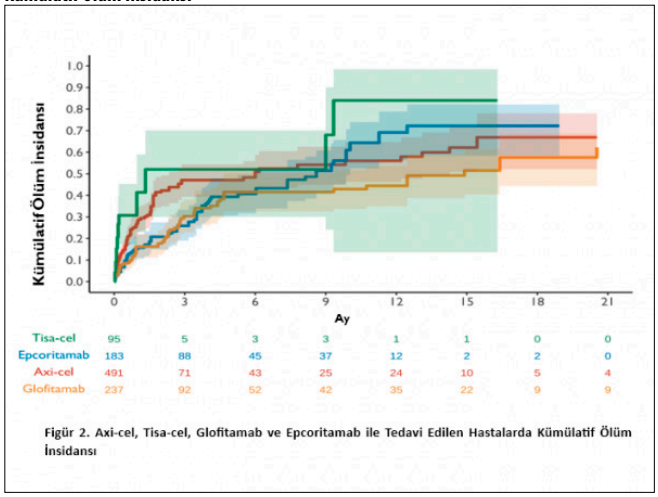
Sonuçlar: Toplam 1.022 vaka ve 3.328 advers olay değerlendirildi. En sık bildirilen ajan axi-cel (n=494; AE=1.711) olup, bunu glofitamab (n=246; AE=647), epcoritamab (n=185; AE=521) ve tisa-cel (n=97; AE=449) izledi. Ölüm sayısı CAR-T'de 143 (%19), BsAb'de 140 (%32) olarak kaydedildi (Tablo 1). Bispesifik antikor kullanan hastalarda enfeksiyon daha sık görüldü; oranlar glofitamab için %34,1, epcoritamab için %36,2 idi. Buna karşın CAR-T grubunda enfeksiyon oranları axi-cel'de %22,5, tisa-cel'de ise %17,5 olarak saptandı. Bu fark BsAb'ler için 1,96 (95% GA: 1,48–2,58)

raporlama olasılık oranına (ROR) karşılık geldi. En sık bildirilen enfeksiyon pnömoni olup, bunu sitomegalovirüs ve herpesvirüs enfeksiyonları izledi. Sitokin salınım sendromu (CRS) CAR-T tedavilerinde daha yaygındı: axi-cel %43,1 ve tisa-cel %58,8 (ROR=2,48; %95 GA: 1,90–3,26). Axi-cel ayrıca immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) ve ICANS dışı nörotoksisiteyi daha yüksek oranda gösterdi (sırasıyla %24,3 ve %26,7; ROR=4,66 ve 2,90). Nötropeni ve trombositopeni glofitamab ile daha sık raporlandı (sırasıyla %12,2 ve %9,3; trombositopeni için ROR=2,12; %95 GA: 1,23–3,65) (Figür 1). Kümülatif ölüm insidansı (CID) 30. günde axi-cel için %28,2 (%95 GA: 23–34), tisa-cel için %41,4 (%95 GA: 23–59) iken glofitamab ve epcoritamab için sırasıyla %16,2 (%95 GA: 11–22) ve %15,7 (%95 GA: 10–21) bulundu (p<0,001). Axi-cel'e kıyasla ölüm riski tisa-cel'de anlamlı olarak daha yüksek (HR=1,96; %95 GA: 1,23–3,24; p=0,008), glofitamab'da ise anlamlı olarak daha düşüktü (HR=0,60; %95 GA: 0,44–0,81; p<0,001) (Figür 2). Ölümle sonuçlanan olgularda en sık görülen advers olaylar enfeksiyon, hastalık progresyonu, CRS, ICANS dışı nörotoksisite ve ICANS idi. LASSO regresyon analizinde, CAR-T tedavisi alan hastalarda ölüm ile progresyon ve hemofagositik lenfohistiyositozun ilişkili olduğu; BsAb tedavisi alan hastalarda ise progresyonun etkili olduğu gösterildi.

Sonuç: FAERS verilerinin gerçek yaşam analizinde, CAR-T hücre tedavileri ile BsAb belirgin şekilde farklı toksisite profilleri sergilediği görüldü. CRS, ICANS ve ICANS dışı nörotoksisite CAR-T tedavilerinde daha sık gözlenirken, enfeksiyonlar ve sitopeni BsAb tedavilerinde daha yaygındı. Ölüm için en güçlü belirleyici hastalık progresyonu olarak öne çıktı. Bu toksisite paternlerinin kapsamlı şekilde anlaşılması; hasta seçiminin optimize edilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve klinik yönetimin iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

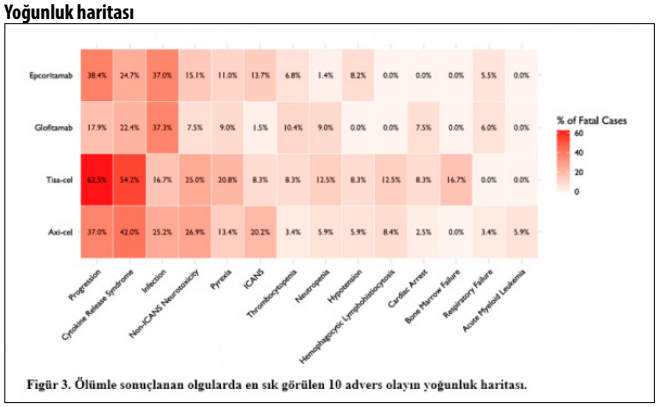
Anahtar kelimeler: Diffuz Büyük B hücreli lenfoma, CAR-T hücre tedavileri, Bispesifik Antikor, Advers Olay, Mortalite

Kumulatif Ölüm Insidansı



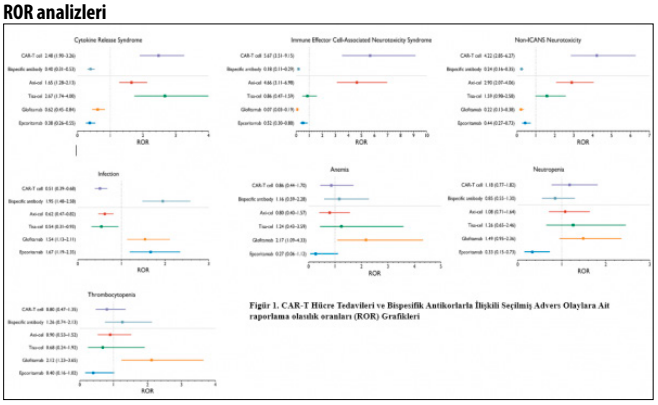
Figür 2. Axi-cel, Tisa-cel, Glofitamab ve Epcoritamab ile Tedavi Edilen Hastalarda Kümülatif Ölüm İnsidansı

Yoğunluk haritası



Figür 3. Ölümle sonuçlanan olgularda en sık görülen 10 advers olayın yoğunluk haritası.

ROR analizleri



Figür 1. CAR-T Hücre Tedavileri ve Bispesifik Antikorlarla İlişkili Seçilmiş Advers Olaylara Ait raporlama olasılık oranları (ROR) Grafikleri

Tablo 1 .Relaps/Refrakter Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada CAR-T Hücreleri ve Bispesifik Antikorlarla İlişkili Klinik Özellikler ve Önemli Advers Olayla

	Axi-cel	*Tisa-cel*	*Glofitamab*	*Epcoritamab*
Hasta sayısı	494	97	246	185
Bildirilen yan etki sayısı	1711	449	647	521
Yaş – yıl, medyan (çeyrekler arası aralık)	62 (6.25–84)	63 (23–81)	67 (26–93)	70 (25–93)
Ölüm (n/%)	119 (%24,1)	24 (%24,7)	67 (%27,2)	73 (%39,5)
Hayatı tehdit eden (n/%)	54 (%10,9)	3 (%3,1)	18 (%7,4)	26 (%14,1)
Hastaneye yatış (n/%)	206 (%41,7)	44 (%45,4)	126 (%51,6)	102 (%55,1)
CRS (n/%)	213 (%43,1)	57 (%58,8)	71 (%28,9)	38 (%20,5)
ICANS dışı nörotoksisite (n/%)	132 (%26,7)	25 (%25,8)	15 (%6,1)	19 (%10,3)
Herhangi bir enfeksiyon (n/%)	111 (%22,5)	17 (%17,5)	84 (%34,1)	67 (%36,2)
Anemi (n/%)	15 (%3)	4 (%4,1)	14 (%5,7)	2 (%1,1)
Nötropeni (n/%)	48 (%9,7)	11 (%11,3)	30 (%12,2)	7 (%3,8)
Trombositopeni (n/%)	27 (%5,5)	4 (%4,1)	23 (%9,3)	5 (%2,7)
Hipogamaglobulinemi (n/%)	14 (%2,8)	2 (%2,1)	1 (%0,4)	0

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-66 **Referans Numarası: 315**

SAĞLIKLI DONÖRLERDE CD34⁺ HÜCRE MOBİLİZASYONUNU TAHMİN ETMEDE DERİN ÖĞRENME YAKLAŞIMI

Hilmi Erdem Gozden[1,2], Bedrettin Orhan[1], Nihan Alkış[1]

[1]Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinde G-CSF ile mobilize edilen sağlıklı donörlerden yeterli CD34⁺ hücre toplanması kritik öneme sahiptir. Ancak donörler arasında belirgin mobilizasyon farklılıkları görülmekte, yaklaşık %40 ikinci aferez seansına ihtiyaç duymakta, %2–5 ise hedef doza hiç ulaşamamaktadır. Literatürde yaş, cinsiyet, BMI, sigara kullanımı ve hematolojik parametreler öngörü faktörleri olarak tanımlanmıştır; fakat bu değişkenler tek başına yeterli prediktif güce sahip değildir. Bu nedenle derin öğrenme tabanlı modellerin potansiyeli giderek önem kazanmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, sağlıklı donörlerde CD34⁺ mobilizasyon miktarını tahmin eden yapay sinir ağı (YSA) modeli geliştirilmiş; modelin performansı klasik regresyon yöntemleriyle kıyaslanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya dahil edilen 316 sağlıklı donöre ait veriler retrospektif olarak derlendi. Bağımsız değişkenler: yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, sigara paket-yılı, alkol kullanımı, COVID-19 öyküsü/aşılanma durumu ve doz sayısıdır. Bağımlı değişken: aferez sonrası toplanan CD34⁺ hücre dozu ($\times 10^6$/kg). Model MATLAB üzerinde ileri beslemeli çok katmanlı YSA ile eğitildi. Performans, 5-katlı çapraz doğrulama ile regresyon (RMSE, MAE, R^2) ve sınıflandırma (AUC, ACC, duyarlılık, özgüllük, F1) metrikleri üzerinden değerlendirildi. Lojistik regresyon ve literatürde bildirilen XGBoost sonuçları karşılaştırma için referans alındı.

Bulgular: Regresyon analizi: RMSE=3.21, MAE=2.11, R^2=0.30. Sınıflandırma analizi (≥5×10^6/kg eşik): AUC=0.81, ACC=0.78, Duyarlılık=0.84, Özgüllük=0.76, F1=0.89. Model, özellikle yeterli mobilizasyonu öngörmede yüksek başarı göstermiştir. Literatürde klasik lojistik modellerin

AUC değerleri 0.67–0.74 aralığında bildirilmiştir. Bizim ANN modelimiz bu sınırları aşarak daha yüksek diskriminatif güç ortaya koymuştur. Ayrıca COVID-19 aşı durumu gibi literatürde nadiren incelenmiş yeni değişkenlerin modele entegre edilmesi çalışmamızı özgün kılmıştır.

Tartışma: Review verileri ileri yaş, düşük PLT/WBC ve düşük pre-aferez CD34 sayısının en güçlü risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bizim modelimizde de yaş ve sigara paket-yılı öne çıkan negatif prediktörler olmuştur. Bununla birlikte, ANN modelimizin en önemli farkı, çoklu değişken etkileşimlerini aynı anda öğrenebilmesi ve klasik regresyonun ötesine geçmesidir. Literatürde ANN performans metriklerinin raporlanmadığı bildirilmiştir; bu çalışmayla ilk kez ANN'in güçlü doğrulama sonuçları ortaya konmuştur. SHAP analizleri ile modelin açıklanabilirliği artırılarak, hangi faktörlerin mobilizasyonu en çok etkilediği hem global hem bireysel düzeyde gösterilebilecektir. Bu, literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

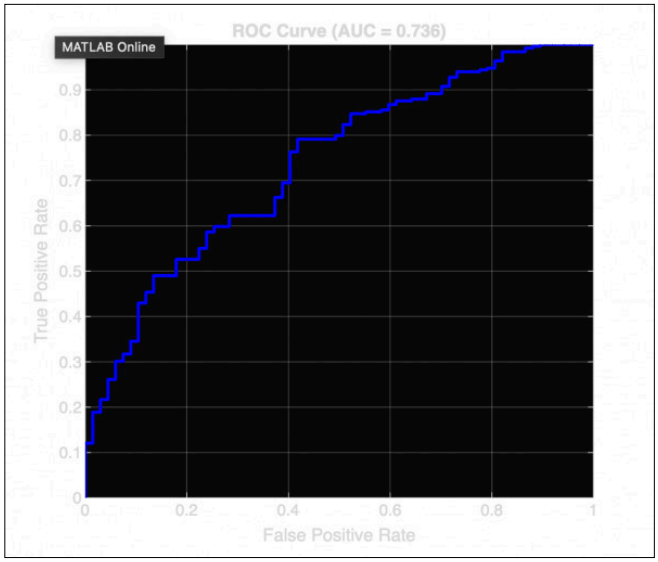
Sonuç: Sağlıklı donörlerde CD34$^+$ mobilizasyonunu tahmin etmek için geliştirilen derin öğrenme modeli, klasik istatistiksel yöntemlere kıyasla daha yüksek doğruluk ve ayırt ediciliğe sahiptir. Bu yöntem, klinik pratikte donör seçimi, aferez planlaması ve gereksiz ek işlemlerin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: CD34$^+$ mobilizasyon; sağlıklı donör; yapay sinir ağı; derin öğrenme; hematopoetik kök hücre nakli; SHAP analizi

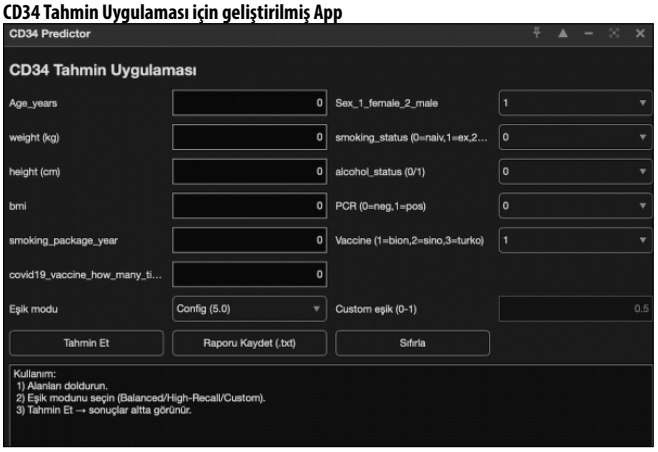
Kaynaklar

1. Krejci M, et al. Donor age and mobilization outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2015.
2. Kulkarni S, et al. Age and sex differences in mobilization. Transfusion. 2024.
3. Piccirillo N, et al. WBC levels and mobilization failure. Bone Marrow Transplant. 2023.
4. Kong J, et al. Platelet counts and CD34 yield. Haematologica. 2019.
5. Fiala M, et al. Donor/recipient ratio. Biol Blood Marrow Transplant. 2014.
6. Martín-Antonio B, et al. Genetic predictors in mobilization. Leukemia. 2011.
7. Garcíaz S, et al. BMI and mobilization success. Blood Adv. 2020.
8. Özkan H, et al. Pre-apheresis CD34 counts as predictor. Bone Marrow Transplant. 2024.
9. Rai D, et al. SHAP explainability in clinical AI. Front Med. 2024.
10. Lee J. DeepSHAP for neural networks. NeurIPS. 2024.

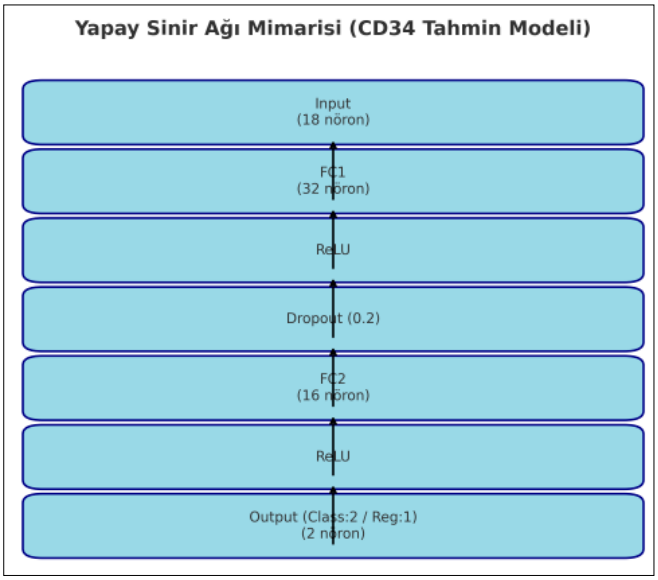
Bu çalışmada elde edilen AUC (Area Under Curve) = 0.736, modelin tesadüfi sınıflandırmadan anlamlı derecede daha iyi olduğunu göstermektedir. AUC değerinin 0.7–0.8 aralığında olması, modelin ayırt edicilik gücünün orta düzeyde başarılı olduğunu ifade eder. Özetle, ROC analizi donör verilerinden eğitilmiş yapay sinir ağı modelimizin CD34+ hücre mobilizasyon başarısını öngörmede umut verici performans sergilediğini ortaya koymaktadır.



CD34 Tahmin Uygulaması için geliştirilmiş App



Modelimiz, CD34 mobilizasyonunu öngörmek için 18 klinik ve demografik veriyi giriş olarak alan bir yapay sinir ağıdır. İki gizli katmanlı mimaride sırasıyla 32 ve 16 nöron bulunur, ReLU aktivasyonu ve %20 dropout ile çalışır. Çıkış katmanı, sürekli değer için regresyon veya başarılı/başarısız ayrımı için sınıflandırma yapar. Model, Adam optimizasyonu ve 5 katlı çapraz doğrulama ile eğitilmiştir.



Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-67 **Referans Numarası: 319**

KONJENİTAL NÖTROPENİLİ HASTALARDA BİR ÖNEMLİ SORUN: DÜŞÜK KEMİK MİNERAL DANSİTESİ

Nihal Karadas[1], Ayşe Gadashova[1], Ceren Bahadır[1], Hatice Esra Durukan[1], Cihan Önder[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bd*

Giriş: Ağır konjenital nötropeni , mutlak nötrofil değerlerinde azalma ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %40'ında, kemik yoğunluğu ölçümlerine dayanarak erken başlangıçlı osteopeni ve osteoporoz gelişimi bildirilmektedir. Bu çalışmada EÜTF Çocuk Hematoloji BD tarafından takipli hastaların kemik metabolizmasını değerlendirmeyi planladık.

Materyal-Metod: Hastanemizde 2000-2025 yılları arasında konjeital nötropeni tanısı ile takipli olguların dosyaları geriye dönük olarak demografik- klinik verileri ve kemik metabolizması tetkikleri açısından tarandı.

Bulgular: Yirmi dört (%64,8)'ü kız, 37 konjenital nötropeni hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalarda HAX-1 (n=23), ELANE (n=9), 2 CSF3R (n=2), 1 6GPC3(n=1) ve 3 Cohen sendromu mevcuttu. Hastaların yaşı 14,2 (5-41) yıl, tanı yaşı 34,8 (3-240) ay ve takip süresi 8,8 (1-24) yıl idi. Hastaların 24 (%64,8)'ünde akraba evliliği vardı. Hastaların 32'si (%86,4) granulosit koloni

stimüle edici faktör (GCSF) kullanmaktaydı ve GCSF kullanımı ortanca süresi 7 (1-19) yıl idi. Beş (%13.5) hastada izlemde kırık geliştiği görüldü. Kırık gelişen hastaların 4'ünde HAX 1 mutasyonu, 1'inde Cohen sendromu vardı.

DEXA ile değerlendirilen hastaların 7 (%43.7) 'sinde (ELANE (n=3), HAX1 (n=3), Cohen (n=1)) düşük mineral yoğunluğu (BMD)saptanmış olup, ortalama BMD skoru 0,671 (0.237-1.166) , Z skoru -1.4 (-4- 1.9) idi. Bu hastaların 4 (%57) 'ünde osteoporoz saptandı. ELANE ve HAX1 mutasyonları arasında kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Kırık gelişen hastalar değerlendirildiğinde 3 hastada BMD normaldi, 2 hastanın BMD si çekilmemişti.

GCSF dozu ve süresi ile BMD yoğunluğu arasında istatiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

D vitamin düzeyi bakılabilen hastaların 14 (%56) ağır D vit eksikliği varken kalan 11(%44) hastanın D vitamin düzeyi 20-30 arasında idi.

Sonuç: Konjenital nötropenide BMD düşüklüğü sık görülmektedir ve neden olan mekanizmalar hâlâ net olarak anlaşılamamıştır. Hem hastalığın kendisi, hem de kullanılan GCSF tedavisi BMD kaybına neden olabilir. Ayrıca HAX1 mutasyonlu kız çocuklarında primer hipogonadotropik hipogonadizm kemik mineral dansitesinin yetersizliğinde rol alabilir. Bu konuda daha geniş katılımlı çok merkezli çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Konjenital nötropeni, düşük kemik mineral dansitometrisi

Kaynaklar

Yakisan, E. et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). J. Pediatr. 131, 592–597 (1997).

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-68 Referans Numarası: 320

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE PULMONER HİPERTANSİYON İLİŞKİLİ FAKTÖRLER, HIF-1 VE VEGF GEN POLİMORFİZMLERİNİN ETYOPATOGENEZDEKİ ROLÜ

Hakan Basır[1], Burak Keçeci[2], Lülüfer Tamer[3], Dilek Çiçek Yılmaz[2], Anıl Tombak[1]

[1]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi
[2]Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi
[3]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin Üniversitesi

Bu çalışmada, HIF-1 ve VEGF genetik polimorfizmlerinin orak hücre anemili hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla çalışmaya Mersin Üniversitesi Tip Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda orak hücreli anemi nedeniyle takip ve tedavisini devam ettiren, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 100 hasta ve 100 sağlıklı birey alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 37,7 ± 10,8 yıldır. Hastaların 38'i erkek, 62'si kadındır. Çalışmadaki katılımcıların VEGF (rs2010963) ve HIF-1 (rs11549465) polimorfizm analizi sonuçlarında, hasta grubunda 22 (%22) kişide VEGF-CC alleli, 28 (%28) kişide VEGF-GG alleli ve 50 (%50) kişide VEGF-heterozigot alleli mevcuttu. Kontrollerde ise 13 (%13) kişide VEGF-CC alleli, 36 (%36) kişide VEGF-GG alleli ve 51 (%51) kişide VEGF-heterozigot alleli mevcuttu. Hasta grubunda 69 (%69) kişide HIF 1-CC alleli, 7 (%7) kişide HIF 1-TT alleli ve 24 (%24) kişide HIF 1-heterozigot alleli mevcuttu. Kontrollerde ise 75 (%75) kişide HIF 1-CC alleli, 3 (%3) kişide HIF 1-TT alleli ve 22 (%22) kişide HIF 1-heterozigot alleli mevcuttu. Gruplar arasında tespit edilen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=0,191 ve p=0,381).

Sonuç olarak, derin anemisi olan hastalarda HIF-1 CC allelinin daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Gelecekte orak hücreli anemi hastalarında birçok gendeki farklı polimorfizmlerin komplikasyonların görülmesiyle ilişkili olduğunu göstermek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: HIF-1, Orak hücre anemisi, Pulmoner, VEGF

Kaynaklar

1. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Dec 1;164(11):2016-9.
2. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2254-65.
3. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. Br J Haematol. 2005 May;129(4):449-64.
4. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet. 2013 Jan 12;381(9861):142-51.
5. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-69 Referans Numarası: 330

ORAK HÜCRE ANEMİDE ANJİYOPOETİN BENZERİ RESEPTÖR-4 VE TOLL-BENZERİ RESEPTÖR-4 GEN POLİMORFİZMİ VE BUNLARIN RETİNOPATİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Reyhan Ezgi Ünver[1], Eyüp Naci Tiftik[2], Lülüfer Tamer Gümüş[3], Rojda Tanrıverdi[3], İsmail Türkmen[4], Erdem Dinç[4]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,mersin
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş-Amaç: Orak hücreli anemi (OHA), kronik hemoliz ve ağrılı krizlerle seyreden, progresif organ hasarına yol açan multisistemik, kalıtsal bir hastalıktır. OHA'daki klinik bulgular büyük ölçüde oraklaşan hücrelerin neden olduğu vazo-oklüzif olaylara bağlı olarak gelişir. Bu durum, akut ağrılı kriz, akut göğüs sendromu, bacak ülserleri, priapism, iskemik serebrovasküler hastalık, splenik sekestrasyon krizi ve aplastik kriz gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Orak hücreli anemide, beta globin zincirinin altıncı pozisyonundaki glutaminin valin ile yer değiştirmesi sonucu Hemoglobin S (Hb S) oluşur. Yetersiz oksijen varlığında Hb S polimerize olarak çöker ve eritrositlerin bikonkav disk şeklinden yarımay benzeri orak şekline dönüşmesine neden olur. Bu orak şeklindeki hücreler, kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklıklara yol açar.OHA'nın klinik belirtileri değişken olup, başlıca özellikler hemolitik anemi ve vazo-oklüzyondur. Bu durumlar akut ve kronik ağrıya, doku iskemisine neden olabilir. OHA'da önemli komplikasyonlardan biri de oküler tutulumdur, özellikle orbita, ön segment ve retinada patolojiler görülebilir. Orak hücre anemisinde en sık görülen oftalmolojik komplikasyon retinopatidir.Anjiyopoietin benzeri protein 4 (ANGPTL4), vasküler geçirgenliği, anjiyogenezi ve inflamasyonu düzenleyen bir sitokindir. Bu yanıtlardaki düzensizliklerin diyabetik retinopati (DR), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ve retinal ven tıkanıklığı patogenezine katkıda bulunduğu bilinmektedir.OHA'da, alyuvarlardan salınan Hem, toll benzeri reseptör-4 (TLR4) ile etkileşime girerek inflamasyonu, ağrıyı ve vazo-oklüzyonu uyaran sitokinlerin üretimine neden olur. OHA'da TLR4 inhibisyonunun hem kaynaklı mikrovasküler stazı ve akciğer hasarını düzenlediği gözlemlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda TLR2 ve TLR10 polimorfizmlerinin retinopatide nadir olduğu gösterilse de, TLR4 ile retinopati ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır .Bu çalışmada, ANGPTL-4 ve TLR4 genetik polimorfizmlerinin orak hücre anemili hastalarda retinopati üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 01 Mart 2023 ile 01 Eylül 2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran, OHA tanısı ile takip edilen, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan, son 3 ayda kan veya kan ürünü transfüzyonu almamış ve kan değişimi yapılmamış hastalar oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan, kan veya kan ürünü transfüzyonu almamış sağlıklı bireyler oluşturmuştur. Hastaların transfüzyon ihtiyacı ve daha önce yaşadığı komplikasyonlar gibi özgeçmiş bilgileri kaydedilmiştir. Retinopati tanısı için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından tam bir oftalmolojik muayene ve optik koherans tomografi (OKT) görüntüleme yapılmıştır. Muayene ve görüntüleme sonuçlarına göre retinopati tanısı konulan hastalar, retinopatisi olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubun Toll-Like reseptör 4 (TLR 4-rs4986790) ve ANGPTL4 (Angiopoietin like protein 4-rs11672433) polimorfizmlerinin analizi Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, hastaların hemoglobin (8,35±1,70 g/dL), hematokrit (23,67±4,95), MCV, MCH, WBC, PLT, LDH, indirekt bilirubin, AST, ALT, GGT,

potasyum, CRP ve ferritin değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir(p<0,001). (Bkz. Tablo 1).Hastaların %85,1'inde sistemik hipertansiyon (HT), %16,4'ünde pulmoner hipertansiyon (PHT) mevcuttur. Retinopati prevalansı hastalarda %62 olarak bulunmuş olup, bunların 4'ü proliferatif (%6) ve 38'i non-proliferatif retinopati (%56) şeklindedir. Retinopati grupları (olmayan, proliferatif, non-proliferatif) kendi içinde incelendiğinde, HbA ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır(p=0,046), bu farklılık non-proliferatif grubu ile retinopatisi olmayanlar arasından kaynaklanmaktadır. (Bkz. Tablo 2) Kan parametrelerinde ise, indirekt bilirubin (p=0,021), ALT (p=0,031), kreatinin (p=0,004) ve üre (p=0,011) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur, genellikle proliferatif grubun diğer gruplardan farklılaşmasıyla. (Bkz. Tablo 3) Retinopati gruplarının komorbidite durumları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (p>0,05). ANGPTL-4 genine ait polimorfizm (A/G) bakımından, kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.792). Retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında da ANGPTL-4 (A/G) polimorfizmi (p=0.079) veya allel dağılımları (p=0.066) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.TLR4 (RS4986790) genine ait polimorfizm (A/G) bakımından, kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p=0.005). Hasta grubunda A genine sahip olanların oranı (%100.0), kontrol grubuna (%83.8) kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.05). TLR4 (RS4986790) genine ait polimorfizm (A/G) bakımından, retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(p=0.615).

Tartışma: Orak hücreli anemi, hipoksi zemininde anormal hemoglobin varlığı ve eritrositlerin oraklaşması ile karakterizedir [. Bu anormal eritrositler, kan akışının engellenmesi, kan viskozitesinde artış, venöz staz, hipoksi, doku iskemisi ve sonuçta oraklaşmada daha fazla artış, inflamasyon, vazo-oklüzif krizler ve hemoliz ilişkili sistemik ve oküler komplikasyonlara yol açar. Özellikle hipoksi altında oraklaşan eritrositler, periferal retina ve makulada vazo-oklüzif komplikasyonlara neden olabilir . Orak hücre retinopatisi (OHR), bu retinal vasküler değişikliklerle karakterize olup, retina dekolmanı ve hatta görme kaybıyla sonuçlanabilen bir hastalıktır. Çoğu hasta asemptomatik olduğundan, uzun vadede gelişebilecek komplikasyonlara yönelik tanılar atlanabilmektedir; bu nedenle OHA'lı hastaların düzenli göz muayenesi yaptırması önemlidir.Çalışmamızda retinopati prevalansı %62 olarak bulunmuştur; bunun %56'sı non-proliferatif, %6'sı proliferatif retinopatidir. Bu oranlar, Amerika'daki %10,8 ile %40 arasında değişen oranlar veren diğer çalışmalara kıyasla daha yüksektir. ANGPTL-4 geni polimorfizmi açısından, çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında veya retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde, ANGPTL4'ün proliferatif OHR'li gözlerde retinal neovasküler "seafan"da ve altta yatan iskemik iç retinada artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Bu, ANGPTL4'ün OHR'de patolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada, proliferatif OHR gözlerinde VEGF ve ANGPTL4'ün aköz ve vitreus seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum, her iki anjiyojenik mediyatörün de yükseldiği gözlerde sadece birini hedefleyen tedavilerin yeterli olmayabileceğini, HIF-1'i doğrudan inhibe ederek VEGF ve ANGPTL4'ü aynı anda hedeflemenin alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir.Çalışmamızın önemli bulgularından biri, TLR4 (RS4986790) genine ait polimorfizm (A/G) bakımından, kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanmasıdır. Hasta grubunda AA genine sahip olanların oranı (%95.5) kontrol grubundan (%78.8) anlamlı derecede daha yüksekken, GG genine sahip olanların oranı (%0.0) kontrol grubundan (%15.2) anlamlı derecede daha düşüktür. Ancak , TLR4 (RS4986790) genine ait polimorfizm (A/G) bakımından, retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.OHA patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyon arasında açık bir etkileşim vardır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, endotel hasarına yol açarak vasküler inflamasyon ve endotel aktivasyonunu teşvik edebilir. Bu durum, oraklaşmış eritrositlerin, trombositlerin ve beyaz kan hücrelerinin endotel hücrelerine bağlanmasını kolaylaştırarak vazo-oklüzyonun başlamasını tetikleyebilir. Belcher ve arkadaşları, Nrf2 aktivatörü dimetil fumarat uygulamasının orak hücreli farelerde TLR4'ün hepatik ekspresyonunu, NF-κB aktivasyonunu ve adezyon moleküllerinin seviyelerini azalttığını göstermiştir. Ghosh ve arkadaşları ise, hemin uygulamasının intravasküler hemolizi artırdığını ve TLR4 inhibisyonunun (TAK-242 ile) orak fareleri akut göğüs sendromu gelişiminden koruduğunu belirtmiştir. Bu bulgular, hemolizle ilişkili ürünlerin TLR4'e bağlanarak inflamatuar yanıtları tetiklediğini ve OHA'daki çeşitli komplikasyonların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçları, orak hücre retinopatili hastalarda inflamasyonun patogenezin bir bileşeni olabileceğini göstermektedir. Ancak, retinopatili hastaları retinopati gelişmeyen hastalardan ayırmada mükemmel bir belirteç değildir. Bu durum, hastalık patogenezinin karmaşık halinin bir yansımasıdır. Hasta grubumuzda ANGPTL-4 geni hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermezken, TLR4 geni iki grup arasında farklılık göstermiştir. Buradan hareketle TLR4'ün orak hücre anemisi için belirleyici olduğu düşünülebilir, ancak retinopati gelişimi için doğrudan bir belirleyici rolü bu çalışmada saptanamamıştır.Sonuç olarak, orak hücre retinopatisinin patofizyolojisi halen tam anlamıyla keşfedilebilmiş değildir. Bu nedenle, mevcut bulgular ışığında, bu konudaki anlayışımızı derinleştirmek için çok merkezli, geniş katılımlı, prospektif ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Orak hücreli anemi, retinopati, gen analizi

Kaynaklar

1. Beckman JD, Abdullah F, Chen C, et al. Endothelial TLR4 Expression Mediates Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease. Front Immunol. 2021;11:613278. Published 2021 Jan 19. doi:10.3389/fimmu.2020.613278
2. Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle cell disease. New York: Oxford university press; 1992: 14-7.
3. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. J Clin Invest 2007;117:850-8
4. Lukens J. Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated diseases. In:Richard G, Wintrobe M (eds) . Wintrobes Clinical Hematology. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993;9:1061-88
5. Yüregir GT, Donma O, Dikmen N, Isbir T., Cinar M. Population studies of Haemoglobin S and other variants in Çukurova, The Southern part of Turkey. Acta Haematol Jap 1987; 50:757- 65.
6. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. Çukurova'da orak hücre anemisi ve talasemi taraması. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul 1991: 115.
7. Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye, 2005
8. Cope A, Darbyshire PJ. Sickle cell disease, update on management. Paediatrics and Child Health. 2013;23(11):480-485.
9. U.S. Department of Health and Human Services. (2014). Evidence-based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report 2014. National Heart Lung and Blood Institute, USA. URL: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidencebased- management-sickle-cell-disease adresinden 30 Mart 2023'de alınmıştır.
10. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition, Philadelphia: WB Sounders Company. 2000:893-905.
11. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7.Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye. 2003;93-99.
12. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M. Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly. Stroke. 1990;21(11):1579-1583.
13. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Eds. Harrison's Principles of İnternal Medicine. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc. 2000:1382-1387.
14. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;173(11):1264-1269.

TABLO1: Tüm katılımcıların laboratuvar parametrelerinin hasta-kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Grup	N	Ort±S.s	Min-Maks	p
Yaş	Hasta	67	40,07±10,89	22,00-63,00	<0,001
	Kontrol	33	32,79±8,03	22,00-49,00	
HB	Hasta	67	8,35±1,70	4,80-12,00	<0,001
	Kontrol	33	13,27±1,49	10,20-15,60	
HTC	Hasta	67	23,67±4,95	14,00-35,00	<0,001
	Kontrol	33	39,28±4,37	30,00-46,30	
MCV	Hasta	67	93,74±18,71	10,00-130,00	<0,001
	Kontrol	33	83,18±4,77	72,00-90,60	
MCH	Hasta	67	33,99±6,07	21,30-47,00	<0,001
	Kontrol	33	28,73±1,86	24,00-32,10	
WBC	Hasta	67	10044,52±5476,28	9,11-33630,00	<0,001
	Kontrol	33	7034,24±1979,48	1850,00-10570,00	
PLT	Hasta	67	403,75±188,12	107,00-1092,00	<0,001
	Kontrol	33	282,61±65,58	182,00-480,00	
LDH	Hasta	67	478,13±393,79	78,00-3228,00	<0,001
	Kontrol	33	143,39±32,18	18,00-210,00	
ID_BİL	Hasta	67	1,88±1,51	0,15-10,30	<0,001
	Kontrol	33	0,44±0,19	0,07-0,82	
AST	Hasta	67	48,24±32,74	15,00-264,00	<0,001
	Kontrol	33	19,64±6,88	12,00-47,00	
ALT	Hasta	67	30,58±21,05	6,00-105,00	0,003
	Kontrol	33	21,09±9,87	8,00-48,00	
GGT	Hasta	67	56,91±45,98	11,00-672,00	0,002
	Kontrol	33	21,24±9,86	9,00-43,00	
K	Hasta	67	4,79±0,51	3,61-6,10	<0,001
	Kontrol	33	4,22±0,22	3,80-4,70	
CRP	Hasta	67	14,17±12,90	0,90-107,40	0,006
	Kontrol	33	5,10±6,01	0,08-39,60	
FERRİTİN	Hasta	67	963,22±1012,20	16,00-5572,00	<0,001
	Kontrol	33	44,21±71,30	7,00-420,00	

TABLO2: Hemoglobin elektroforezi parametrelerinin retinopati grubuna göre karşılaştırması

	YOK (N=25)		PROLİFERATİF (N=4)		NON-PROLİFERATİF (N=38)		p
	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	
Yaş	37,2±10,9	22-56	45,3±19,9	23-63	41,4±9,6	25-59	0,201
HB S Yüzde	75,4±8,8	62,5-92,3	64,6±21,2	37,9-89,8	64,9±19,6	21,7-90	0,054
HB F Yüzde	15,2±9,0	2,4-29,1	16,4±9,9	4,6-27	14,7±9,9	1,3-38,2	0,941
HB A Yüzde	4,7±6,1	0,0-29,3	13,5±21,5	1,3-45,6	15,3±11,2	0-71,3	0,046
HB A2 Yüzde	4,1±1,9	0,4-7,4	2,6±2,0	0,5-5,2	3,4±1,1	0,8-5,6	0,080

TABLO 3: Kan parametrelerin retinopati grubuna göre karşılaştırması

	YOK (N=25)		PROLİFERATİF (N=4)		NON-PROLİFERATİF (N=38)		p
	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	
Yaş	37,20±10,93	22,00-56,00	45,25±19,87	23,00-63,00	41,42±9,58	25,00-59,00	0,201
HB	8,60±1,61	6,10-12,00	8,63±1,55	6,40-10,00	8,16±1,78	4,80-11,40	0,571
HTC	24,61±5,15	17,00-35,00	24,55±4,46	18,00-28,00	22,95±4,85	14,00-31,00	0,405
MCV	84,35±21,60	10,00-117,00	103,95±13,83	85,00-118,00	98,85±14,45	65,00-130,00	0,004
MCH	31,19±6,18	21,30-43,00	36,65±4,60	31,00-42,00	35,55±5,54	23,00-47,00	0,012
WBC	9893,98±4528,61	19,10-22810,00	11135,00±3698,77	8000,00-16360,00	10028,77±6240,11	9,11-33630,00	0,917
NEU	5096,72±3373,89	7,51-16560,00	5962,50±1737,69	4430,00-8330,00	5121,80±5011,47	3,27-26760,00	0,935
PLT	453,88±221,60	140,00-1092,00	424,75±191,27	174,00-648,00	368,55±158,64	107,00-756,00	0,209
LDH	396,80±167,36	78,00-768,00	427,75±197,55	212,00-652,00	536,95±412,94	183,00-3228,00	0,377
T BİL	2,45±1,61	0,78-8,99	4,57±2,73	0,86-11,45	2,36±1,17	0,49-11,45	0,078
İD BİL	1,88±1,30	0,15-7,20	3,87±4,23	0,64-10,30	1,67±1,01	0,41-5,50	0,021
AST	40,56±18,14	15,00-93,00	47,25±13,02	34,00-65,00	53,39±40,22	17,00-264,00	0,318
ALT	23,72±12,18	6,00-95,00	50,75±25,33	33,00-88,00	32,97±21,79	7,00-105,00	0,031
GGT	35,92±28,86	11,00-120,00	57,00±22,21	31,00-83,00	70,89±75,51	12,00-672,00	0,309
KREATİNİN	0,59±0,50	0,25-2,90	2,87±1,27	0,30-9,16	0,85±0,97	0,30-6,13	0,004
ÜRİK ASİT	6,66±5,55	2,70-31,00	6,76±0,88	5,64-7,59	6,03±2,05	2,60-10,22	0,786
ÜRE	19,02±9,01	6,00-45,00	61,00±54,38	13,00-165,00	32,84±28,48	8,00-121,00	0,011
NA	139,72±2,92	135,00-150,00	137,25±2,50	134,00-140,00	138,29±2,76	132,00-144,00	0,085
K	4,80±0,53	3,80-6,10	5,14±0,48	4,61-5,59	4,74±0,48	3,61-5,79	0,330
CA	9,34±0,46	8,40-10,00	9,44±0,06	9,37-9,50	9,09±0,65	6,69-10,19	0,171

SS-70 **Referans Numarası: 331**

AKUT LÖSEMİ ALT TİPLERİNİN SINIFLANDIRILMASINDA YAPAY ZEKA: RUTİN LABORATUVAR PARAMETRELERİYLE GELİŞTİRİLEN MAKİNE ÖĞRENİMİ (XGBOOST) MODELİ

İbrahim Ethem Pınar[1], Fahir Özkalemkaş[1], Volkan Karakuş[2], Müge Şahin[3], Narmin Jafarli[3], Vildan Gürsoy[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d., Hematoloji B.d.
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,iç Hastalıkları A.b.d., Hematoloji B.d.
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.b.d.

Giriş: Akut lösemiler, erken mortalite riskini azaltmak için hızlı tanı ve tedavi gerektiren malignitelerdir. Özellikle APL, yaşamı tehdit eden koagülopati ile seyretmekte ve ATRA tedavisine erken başlanması sağkalımı belirgin biçimde iyileştirmektedir. AML'de hiperlökositoz ve ALL'de blast proliferasyonu da acil müdahale gerektirir. Ancak sitoloji, immünfenotip ve genetik incelemeler en az birkaç gün sürmekte ve her merkezde erişilebilir olmamaktadır. Bu nedenle hızlı alt tip tanısı kritik öneme sahiptir. Mevcut yapay zekâ uygulamaları genellikle görüntü analizine dayanmakta, küçük hasta gruplarında geliştirilmiş ve sınırlı klinik geçerliliğe sahiptir. Buna karşılık, rutin laboratuvar parametreleri üzerinden makine öğrenmesi ile löseminin hematopoez ve metabolizma üzerindeki yansımaları yakalanabilir. Bu yaklaşım, AML, ALL ve APL alt tiplerinin hızlı ayrımını sağlayarak erken tedavi kararlarını destekleme potansiyeli taşımaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif analizde, 2015–2024 yılları arasında AML, ALL veya APL tanısı almış ve tanı anında rutin laboratuvar parametreleri eksiksiz kaydedilmiş 393 hasta incelendi. Dahil edilen parametreler arasında hemogram, biyokimya ve koagülasyon testlerinden elde edilen 14 değişken (WBC, hemoglobin, trombosit, LDH, fibrinojen, kreatinin, ürik asit, üre, fosfor, MCV, MCHC, lenfosit, monosit, nötrofil) yer aldı. Alt tipler AML, ALL ve APL olarak yeniden gruplandırıldı.

Veri temizleme ve kodlama sonrası, sınıflandırma için XGBoost algoritması (n_estimators=300, max_depth=6, learning_rate=0.05, subsample=0.8) kullanıldı. Modelin açıklanabilirliği için feature importance, permutation importance ve SHAP analizleri uygulandı. Performans; accuracy, precision, recall, F1-score, ROC-AUC, Precision–Recall eğrileri, kalibrasyon eğrileri ve karar eğrisi analizi (DCA) ile değerlendirildi. İç doğrulama amacıyla 5-fold ve 10-fold çapraz doğrulama yapıldı.

Sonuç: Çalışmaya toplam 393 hasta dahil edildi (medyan yaş 54 yıl, dağılım 18–94; %51,7 erkek). Tanı dağılımı AML %70,7 (n=278), ALL %20,6 (n=81) ve APL %8,7 (n=34) şeklindeydi. AML grubunda yaş ortalaması daha yüksek bulunurken, ALL olgularında lenfosit yüzdesi belirgin baskındı. APL hastalarında düşük fibrinojen düzeyleri ve heterojen WBC dağılımı dikkati çekti. Hemoglobin, LDH ve ürik asit değerleri de alt tipler arasında anlamlı farklılık gösterdi (Tablo 1).

XGBoost modeli test setinde %88,6 doğruluk sağladı. Performans alt tiplere göre değişmekteydi: AML'de F1=0,933 ile yüksek duyarlılık ve özgüllük elde edilirken, ALL'de F1=0,786 ile bazı olgular AML ile karıştı. APL'de F1=0,600 olup sınırlı başarı, küçük örneklem büyüklüğüne bağlandı (Şekil S1).

Değişken önem analizlerinde ürik asit, fibrinojen, WBC ve MCV öne çıktı (Şekil 1). SHAP analizi, alt tiplere özgü ayırt edici paternleri ortaya koydu: APL'de düşük fibrinojen ve yüksek WBC, AML'de yüksek MCV ve LDH, ALL'de ise genç yaş ve yüksek lenfosit yüzdesi belirleyici faktörlerdi (Şekil 2). Permütasyon analizi, özellikle MCV, fibrinojen ve WBC'nin önemini doğruladı (Şekil S2).

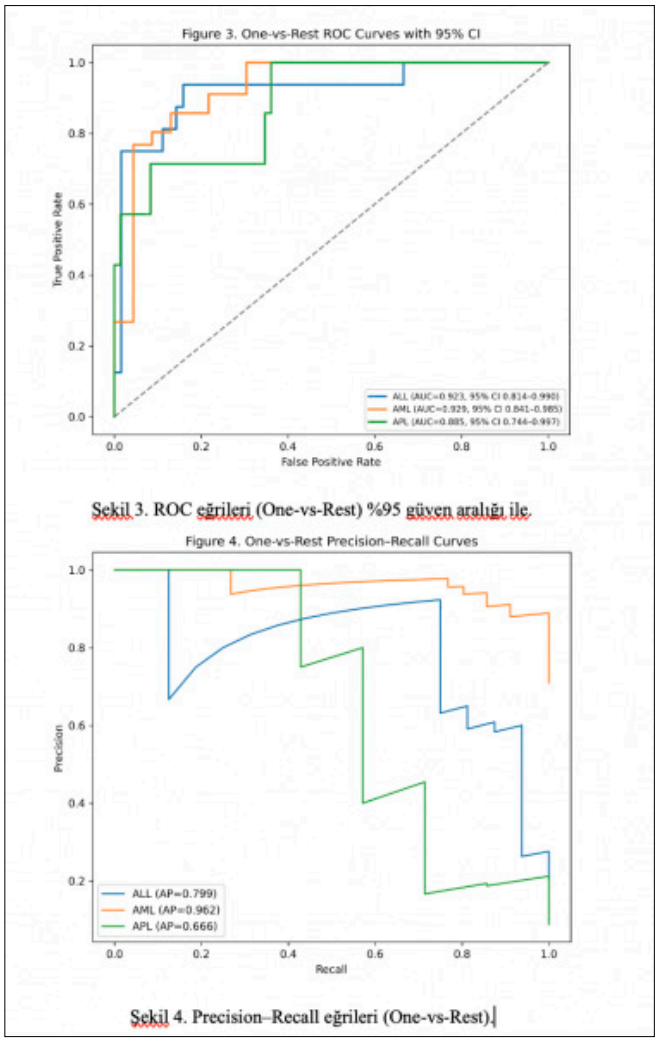
ROC analizinde AUC değerleri AML için 0,929, ALL için 0,923 ve APL için 0,885 bulundu (Şekil 3). PR eğrileri AML'de mükemmel ayırt edicilik (AP=0,962) gösterirken, ALL'de AP=0,799, APL'de ise AP=0,666 bulundu (Şekil 4). Kalibrasyon eğrileri AML'de güçlü uyumu, ALL'de orta düzeyi, APL'de ise düşük olasılık bölgelerinde sapmaları yansıttı (Şekil 5). Karar eğrisi analizi (Şekil 6), özellikle %10–40 eşik olasılık aralığında AML ve ALL sınıflarının klinik fayda sunduğunu ortaya koydu.

Çapraz doğrulama analizlerinde (Şekil S3), 5-fold CV'de ROC-AUC makro ortalaması 0,888, AP makro 0,757; 10-fold CV'de ROC-AUC makro ortalaması 0,884, AP makro 0,783 bulundu. Sınıf ağırlıklı 5-fold analiz, özellikle APL grubunda örneklem dengesizliğini kısmen telafi ederek performansı artırdı.

Genel olarak, model AML ve ALL sınıflarında yüksek doğruluk ve güçlü ayrıştırıcı performans, APL grubunda ise sınırlı örneklem nedeniyle daha düşük başarı göstermiştir. Bulgular, biyolojik olarak anlamlı parametrelerin (ürik asit, fibrinojen, WBC, MCV) sınıflandırmadaki önemini vurgulamakta ve modelin klinik karar destek süreçlerinde uygulanabilir potansiyelini ortaya koymaktadır.

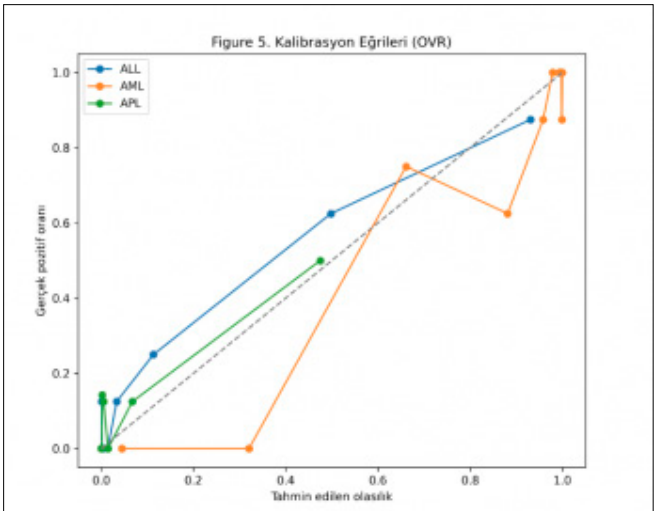
Tartışma: Bu çalışmada geliştirilen XGBoost modeli, rutin laboratuvar parametreleri ile AML, ALL ve APL alt tiplerini ayırt etmede yüksek doğruluk sağlamıştır. Özellikle AML ve ALL'de güçlü performans, modelin klinik uygulanabilirliğini desteklemektedir. Klasik tanısal yöntemlerin zaman alıcı olması göz önüne alındığında, bu yaklaşım hızlı ön tanı desteği ile erken tedavi kararlarına katkı sağlayabilir. APL grubunda performans küçük örneklem ve heterojen WBC dağılımı nedeniyle sınırlı kalmış olsa da, düşük fibrinojenin belirleyici bir biyolojik imza olarak öne çıkması dikkat çekicidir. Değişken önem ve SHAP analizleri, APL'de düşük fibrinojen ve yüksek WBC, AML'de yüksek MCV ve LDH, ALL'de ise genç yaş ve yüksek lenfosit oranının ayırt edici parametreler olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, modelin biyolojik açıdan da anlamlı olduğunu ortaya koymakta ve modelin acil tedavi gerektiren durumlarda tanısal süreci hızlandırarak klinisyenlere destek sağlayabileceğini göstermektedir. Daha geniş serilerle yapılacak validasyon, modelin özellikle APL'deki katkısını netleştirecektir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, Makine öğrenimi, Yapay zeka, XGBoost, Tanı desteği, Laboratuvar verisi

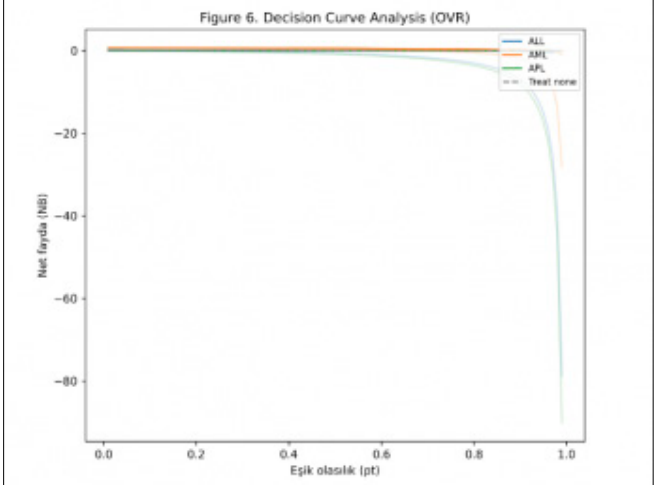


Şekil 3. ROC eğrileri (One-vs-Rest) %95 güven aralığı ile.

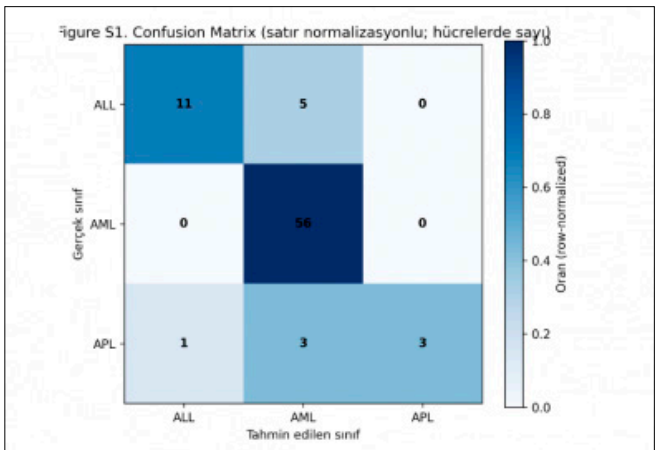
Şekil 4. Precision–Recall eğrileri (One-vs-Rest).



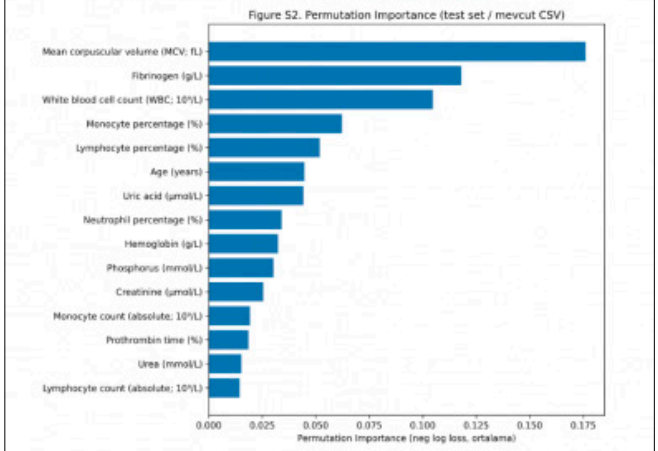
Şekil 5. Kalibrasyon eğrileri.



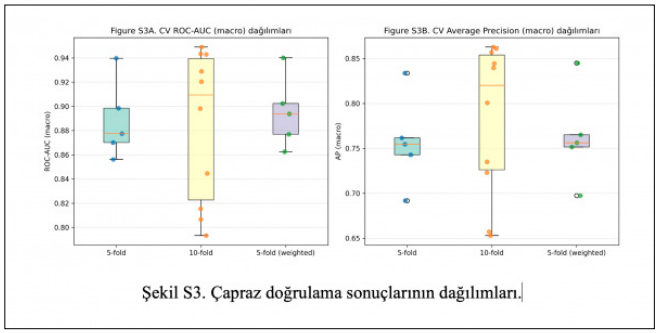
Şekil 6. Decision Curve Analysis sonuçları.



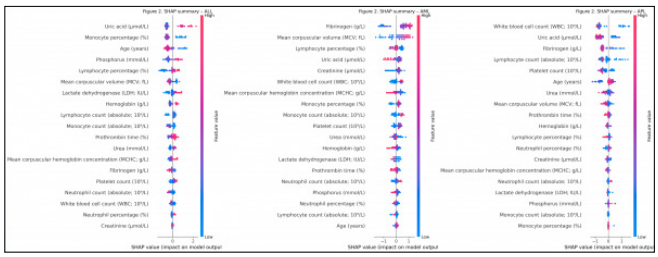
Şekil S1. Confusion matrix (karışıklık matrisi).

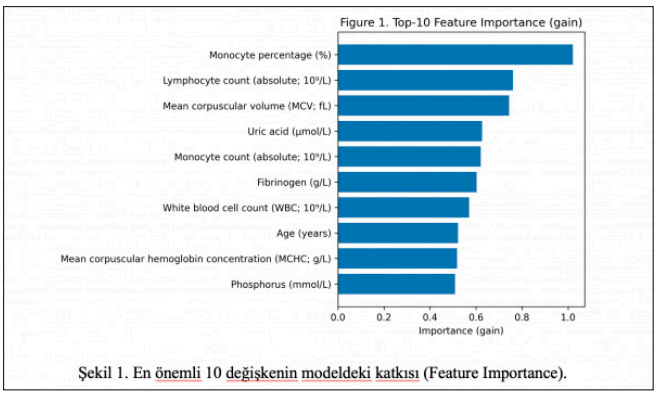


Şekil S2. Permütasyon önem sıralaması.



Şekil S3. Çapraz doğrulama sonuçlarının dağılımları.





Şekil 1. En önemli 10 değişkenin modeldeki katkısı (Feature Importance).

Table 1. Hasta Özellikleri

Değişkenler	Ortanca (min-max) ya da n (%)
Yaş (yıl)	Ortanca 54.0, dağılım 18–94
Cinsiyet	Erkek 203 (%51.7), Kadın 190 (%48.3)
Tanı	AML 278 (%70.7), ALL 81 (%20.6), APL 34 (%8.7)
WBC (10^9/L)	Ortanca 13.1, dağılım 0.13–21.96
Hemoglobin (g/L)	Ortanca 9.0, dağılım 0.69–15.4
Trombosit (10^9/L)	Ortanca 48.1, dağılım 0.003–591.0
LDH (IU/L)	Ortanca 426.0, dağılım 56.0–8002.0
Fibrinojen (g/L)	Ortanca 3.5, dağılım 0.14–250.0
Kreatinin (µmol/L)	Ortanca 0.8, dağılım 0.45–16.0
Ürik asit (µmol/L)	Ortanca 5.5, dağılım 0.1–97.0
Üre (mmol/L)	Ortanca 32.5, dağılım 3.3–247.0
Fosfor (mmol/L)	Ortanca 3.4, dağılım 0.3–16.2

Table 2. XGBoost Model Performansı

Sınıf	*Precision*	*Recall*	*F1-score*	*Destek (n)*
ALL	0.917	0.688	0.786	16
AML	0.875	1.000	0.933	56
APL	1.000	0.429	0.600	7
Doğruluk			0.886	79
Macro ort.	0.931	0.705	0.773	–
Ağırlıklı ort.	0.895	0.886	0.874	–

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-71 **Referans Numarası: 333**

SİSTEMİK MASTOSİTOZUN KLİNİK SPEKTRUMU VE PROGNOSTİK İPUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Çelebi[1], Fatma Keklik[2], Ajda Güneş[2], Nur Akad Soyer[2], Filiz Vural[2], Derya Demir[3], Mine Hekimgil[3], Nazan Özsan[3], Mahmut Töbü[2], Fahri Şahin[2], Emin Karaca[4], Güray Saydam[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

Giriş ve Amaç: Sistemik mastositoz (SM), mast hücre proliferasyonu ve organ infiltrasyonu ile karakterize nadir bir hematolojik neoplazmdır. Klinik spektrumu indolent formlardan agresif tablolara kadar uzanmakta olup heterojen seyir göstermektedir. Morbiditeye özellikle iskelet tutulumu, organomegali ve sitopeniler katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde mastositoz tanısı alan olguların demografik, klinik, laboratuvar, iskelet sağlığı, sağkalım özellikleri ve prognostik faktörleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: 2010–2025 yılları arasında mastositoz tanısı almış 55 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, alt tip dağılımları, B ve C bulguları, serum triptaz düzeyleri, c-KIT mutasyon durumu, DEXA T-skorları ve kırık öyküleri kaydedildi. Tedavi yaklaşımları (tirozin kinaz inhibitörleri(TKI),

omalizumab, kladribin ve semptomatik tedaviler) ile sağkalım durumları "sağ" ve "exitus" olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher exact testi, sürekli değişkenler Mann–Whitney U testi, korelasyonlar Spearman analizi, mortalite risk faktörleri lojistik regresyon modeli ve prognostik performans ROC analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 55 hastanın 30'u erkek (%54,5), 25'i kadın (%45,5) olup median tanı yaşı 42 yıl (IQR 34–53; aralık 14–75) idi. Alt tip dağılımında en sık görülen form indolent SM (%51,6) olup, bunu agresif SM (%22,6), smoldering SM (%9,7), SM-AHN (%6,5) ve kutanöz mastositoz (%9,7) izledi (Figure-1). Hastaların %36,4'ünde B bulguları, %20'sinde ise en az bir C bulgusu saptandı. c-KIT pozitiflik oranı bildirimi olanlarda %5,1 idi. Serum triptaz düzeyinin medianı 24,7 ng/mL (IQR 13,2–61) olup ortalama değer 46 ng/mL, maksimum triptaz ortalaması 59 ng/mL idi (Figure-2). İskelet değerlendirmesinde median DEXA T-skoru −2,1, osteoporoz oranı %23,6, osteopeni %23,6 ve kırık sıklığı %20,4 bulundu. Tedavi yaklaşımları arasında TKI(midostaurin vb), omalizumab, kladribin ve semptomatik tedaviler yer aldı.

Takip süresinde 50 hasta sağ iken 5 hasta (%9,1) exitus olarak kaydedildi. Allerji öyküsü %58,7 oranında saptandı; en sık görülen tip arı allerjisi idi (%23,6). Allerji varlığı mortalite ile sınırda anlamlı ilişki gösterirken (p=0,067), özellikle arı allerjisi olan olgularda mortalite eğilimi daha yüksek bulundu. Karşılaştırmalı analizlerde ileri alt tiplerin (ASM/SM-AHN/MCL) mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu (p=0,033), C bulgularının ise mortaliteyle sınırda ilişkili bulunduğu (p=0,079) saptandı. Triptaz düzeyleri sağ kalan ve kaybedilenlerde benzerdi (p=0,934) ve triptaz–eozinofil korelasyonu anlamlı değildi (r=0,105; p=0,49).

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde bağımsız anlamlı prediktör tespit edilmedi. ROC analizinde tanı yaşının mortaliteyi öngörmede en güçlü parametre olduğu gösterildi (AUC=0,87; cutoff >61 yıl; duyarlılık %80, özgüllük %92, LR+=9,8), lökosit sayısı da anlamlı prognostik güç taşıdı (AUC=0,77; cutoff >18.420/µL; duyarlılık %80, özgüllük %92, LR+=9,6). Yaş >61 yıl veya lökosit >18.420/µL kriterlerinden en az birinin pozitif olduğu basit bileşik skor klinik pratikte uygulanabilir bir eşik sunmakla birlikte, tek tek değişkenlere göre daha düşük prediktif güce sahipti (AUC=0,72) (Resim-1). Buna karşın triptaz (AUC=0,52), DEXA T-skoru (AUC=0,15) ve hemoglobin (AUC=0,07) prognostik değer taşımadı. Bununla birlikte triptaz düzeyleri alt tipler arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,017) ve fenotipik şiddeti yansıtıcı bir biyomarker olabileceği düşünüldü. Ayrıca C bulgusu olan olguların daha ileri yaşta olduğu gözlendi; bu bulgu, yaşın hem ROC analizinde güçlü bir öngördürücü olmasını hem de C bulgularıyla mortalite ilişkisini desteklemektedir.

Sonuç: Bu tek merkez deneyiminde mastositoz olgularında tanı yaşı nispeten genç bulunmuş ve en sık alt tipin indolent SM olduğu gösterilmiştir. İskelet tutulumu ve kırık sıklığı dikkat çekicidir. İleri alt tipler mortalite ile anlamlı ilişkili olup, yaş ve lökosit sayısı mortaliteyi öngörmede en güçlü parametreler olarak öne çıkmıştır. Basit bir bileşik skor (yaş >61 yıl veya lökosit >18.420/µL) klinik pratikte uygulanabilir olmakla birlikte, tek tek değişkenler kadar güçlü değildir. Serum triptaz düzeyi mortalite için prognostik değer taşımamakla birlikte alt tipler arasında anlamlı farklılık göstermesi nedeniyle fenotipik şiddeti yansıtıyor olabilir. Allerji öyküsü olguların yarısından fazlasında saptanmış olup, özellikle arı allerjisi mortaliteyle anlamlı ilişki göstermiştir. Ayrıca C bulgusu ile ileri yaş birlikteliği, yaşın prognostik önemini destekleyen ek bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Genel sağkalım oranları literatürle uyumlu bulunmuştur. Bulgular, ülkemizde mastositoz yönetiminin güçlendirilmesi ve klinik risk katmanlamasında yaş, lökosit sayısı ve allerji öyküsünün dikkate alınması gerektiğini göstermekte olup, daha geniş, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sistemik mastositoz, B/C bulguları, triptaz, osteoporoz, mortalite

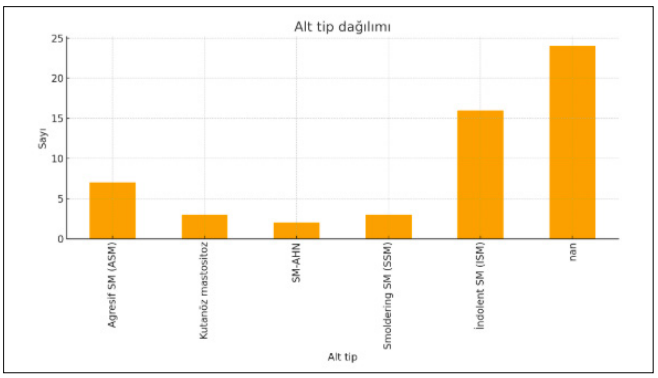


Figure 1

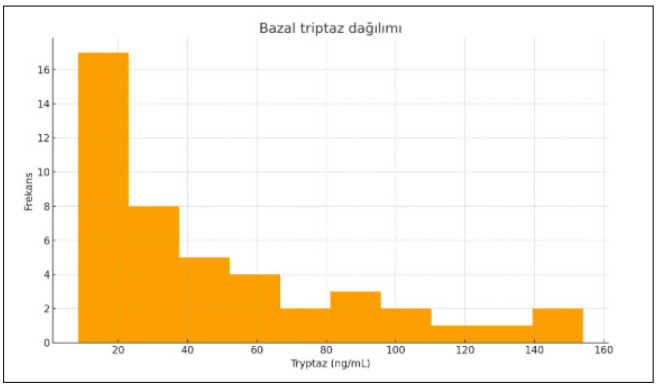
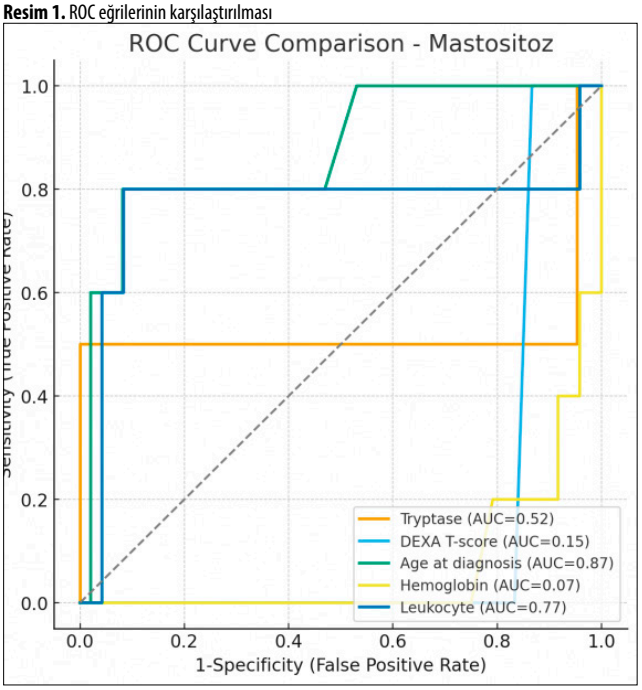


Figure 2

Resim 1. ROC eğrilerinin karşılaştırılması



Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-72 **Referans Numarası: 335**

PEDİATRİK ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA CMV REAKTİVASYONU SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE SAĞKALIMA ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Doğacan Sarısoy[1], Elif İnce[2], Talia İleri[2], Ergin Çiftçi[3], Zeynep Ceren Karahan[4], Hasan Fatih Çakmaklı[2], Tuğba Akkaya Hocagil[5], Halil Özdemir[3], Gül Arga[3], Mehmet Ertem[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrasında sık görülen, mortalite ve morbidite ile yakın ilişkisi olan enfeksiyonlardır. Riskli hastalarda antiviral profilaksi uygulanması, hastaların CMV açısından monitörizasyonu ve reaktivasyon saptandığında preemptif tedavi başlanması günümüzde CMV ilişkili hastalığın önlenmesi için yaygın kullanılan yaklaşımlardır. Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda CMV reaktivasyonu ve CMV ilişkili hastalığın sıklığının belirlenmesi ve ilişkili risk faktörlerinin saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde 1 Ocak 2006 - 1 Aralık 2023 tarihleri arasında HKHT uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıtlarına hastanemiz Pediatrik HKHT Ünitesi arşivinde saklanan nakil dosyaları ve hastanemizin bilgisayar işletim sistemi üzerinden ulaşıldı.

Ünitemizde herpesvirüs proflaksisi olarak verilen asiklovir, CMV'ye karşı etkinliğin de sağlanması düşünülerek ilk 30 gün 1500 mg/m^2/gün (yüksek doz) olarak verilmektedir. Preemptif yaklaşım dahilinde yatış süresince haftada iki kez, taburculuk sonrasında ilk 100 gün haftada bir kez PCR ile CMV DNA monitörizasyonu yapılmaktadır. Çalışma kapsamında CMV DNA taramalarında 400 IU/mL kopya sayısı pozitif test olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler CMV reaktivasyonu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 217 hasta dahil edildi. HKHT anındaki median (IQR) yaş 10,44 (5,85-15,0) olarak görüldü. Hastaların %46'sı (n=100) kız, %54'ü (n=117) erkekti. HKHT endikasyonu 96 hastada (%44,2) malign, 121 hastada (%55,8) non-malign hastalıklardı. Malign hastalıklarda AML (n=37, %17,1) ve ALL (n=37, %17,1), non-malign hastalıklarda ise talasemi majör (n=72, %33,2) en sık HKHT endikasyonuydu.

Nakillerin %56,7'si tam/iyi uyumlu akraba vericiden yapılmıştı, kök hücre kaynağı %63,6'sında kemik iliğiydi. Hastaların %86,1'i miyeloablatif hazırlama rejimi almıştı. Hastaların %28,1'inda akut GVHD gelişti; bunların %26,7'si grade 1 iken %73,3'ü ^{3}grade 2 idi. Kronik GVHD %18 olarak görüldü, %22,9'sı hafif olarak değerlendirildi. Alıcı ve verici CMV serolojilerine ulaşılabilen 186 hastanın %87,6'sında hem alıcı hem de verici CMV açısından seropozitifti. Alıcıların tamamına asiklovir ile antiviral proflaksi uygulanmıştı.

HKHT sonrası median (IQR) 49 (26,5-93,3) aylık izlem süresinde, 60 hastada (%27,6) toplamda 94 kez CMV reaktivasyonu görüldü. Reaktivasyonların %62,7'si ilk 100 gün içinde görülürken, %37,3'ü 100 günden sonra görüldü. CMV ilişkili hastalık tablosu örneklemde yalnızca üç hastada görüldü (iki hastada gastrointestinal hastalık, bir hastada ise CMV pnömonisi).

Hematolojik maligniteler nedeniyle HKHT uygulanan hastalarda %30,2 oranında CMV reaktivasyonu gelişirken, hemoglobinopatilerde bu oran %17,5, diğer tanılarda ise %41,4 olarak görüldü. Tam uyumlu kardeş vericilerden yapılan nakillerde CMV reaktivasyonu sıklığı %20,4 iken, haploidantik nakillerde %43,75'ti. Kök hücre kaynağı olarak yalnızca kemik iliği kullanılan nakillerde %22,4 sıklıkta CMV reaktivasyonu görülürken diğer gruplarda %36,7 sıklıkta CMV reaktivasyonu gelişti. Akut GVHD gelişen hastalarda %49,1 oranında CMV reaktivasyonu gelişirken akut GVHD yaşamayan hastalarda bu oran %19,2'ydi. Grade 1 akut GVHD gelişen hastalarda %12,5, ≥grade 2 GVHD gelişenlerde ise %63,6 sıklıkta CMV reaktivasyonu görüldü. Kronik GVHD gelişen hastalarda %58,9, gelişmeyen hastalarda ise %20,8 sıklıkta CMV reaktivasyonu gelişti. CMV ilişkili risk faktörlerinden primer hastalık (p=0,015), alıcı-verici HLA doku uyumu (p=0,002), kök hücre kaynağı (p=0,024), akut GVHD varlığı (p<0,001), akut GVHD evresi (p<0,001), kronik GVHD varlığı (p<0,001) tek değişkenli analizde iki grup arasında farklı bulundu.

HKHT sonrası iki yıllık sağkalım oranı CMV reaktivasyonu yaşayan grupta daha düşük (%82,17'ya karşı %66,6) görüldü (p=0,04). Sadece malign hastalar değerlendirildiğinde CMV reaktivasyonu yaşayan grupta sağkalım daha düşük (%72,5'ye karşı %65,7) olmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,55). Non-malign hasta grubunda ise CMV reaktivasyonu yaşamayan grubun sağkalım oranı belirgin olarak daha yüksekti (%94,4'e karşı %61,2) ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,0001). Malign hasta grubunda CMV reaktivasyonu yaşayan ve yaşamayan gruplar arasında non-relaps mortalite açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,116). CMV reaktivasyonu yaşamayan hastaların tedavi-ilişkili mortalitesinin daha düşük olduğu görüldü (p<0,0001). Tedavi ilişkili mortalite benign ve malign hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde de anlamlı ilişki devam etmekteydi (p<0,0001).

Sonuç: Yüksek doz asiklovir profilaksisi ve preemptif tedavi yaklaşımı ile takip edilen hasta grubumuzda CMV sıklığı %27,6 olarak görüldü. Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, CMV reaktivasyonunun haploidantik nakillerde, akut GVHD ve kronik GVHD varlığında daha sık olduğu görüldü. Yapılan çalışmalar etkin proflaksi ile (letermovir) CMV reaktivasyonun önlenmesinin sağkalıma olumlu etkisini göstermiştir. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak CMV hastalığından bağımsız olarak CMV reaktivasyonu olan hasta grubunda sağkalımın daha düşük olduğunu göstermiştir. Etkin profilaksi uygulanamadığı durumda CMV DNA izlemi yapılarak preemptif tedavi uygulaması ile CMV yönetimi en uygun yaklaşım olmakla birlikte CMV reaktivasyonu görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre düşük sağkalım devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, Sitomegalovirüs,

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-73 **Referans Numarası: 336**

ATG KULLANILAN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE DAHA YÜKSEK TRASPLANTASYON ÖNCESİ LENFOSİT SAYISI SAĞKALIM ORANININ İYİLEŞMESİYLE İLİŞKİLİDİR

Gülcan Kökcü[1], Klara Dalva[2], Meltem Kurt Yüksel[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Güldane Cengiz Seval[1]

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

Giriş: Antitimosit globulin (ATG), allojenik periferik hematopoietik kök hücre naklinde (APKHN), özellikle tam uyuşumlu akraba dışı donör (MUD) kullanılan nakillerde, greft-versus-host hastalığı (GVHD) profilaksisinin bir parçası olarak sıklıkla kullanılır. Geleneksel olarak vücut ağırlığına göre dozlanırken, son çalışmalar, bağışıklık profili belirlemenin özellikle mutlak lenfosit sayısının (ALC) ATG dozunu ayarlamaya ve klinik sonuçları iyileştirmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, ATG profilaksisi ile MUD APKHN geçiren hastalarda nakil öncesi ALC ile sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir.

Metot: Merkezimizde, Ağustos 2018 ile Aralık 2024 tarihleri arasında MUD periferik kan kök hücre nakli geçiren akut lösemi veya miyelodisplastik sendrom (MDS) tanısı almış 56 yetişkin hastanın retrospektif analizini gerçekleştirdik. Tüm hastalara ATG (Grafalon) rejimi -3., -2., -1.gün 10 mg/kg/gün (toplam 30 mg/kg) uygulandı. Hazırlık rejimi öncesi bakılan ALC kaydedildi ve ≥0,5 × 10^9/L, ≥0,75 × 10^9/L ve ≥1 × 10^9/L eşikleri kullanılarak kategorize edildi. Akut ve kronik GVHD insidansı, nüks, nükssüz mortalite (NRM) ve genel sağkalım (OS) verileri toplandı ve analiz edildi.

Sonuçlar: Ortanca yaş 47,5 (18-73) yıldı ve ortanca takip süresi 580 (12-2242) gündü. Ortanca pretransplant ALC ortanca 1,05 × 10^9/L (0-4) iken, ATG uygulamasından hemen önceki ALC erken lenfodeplesyonun yansıması olarak ortanca 0,07 × 10^9/L (0-1,54) ile daha düşüktü. GVHD oranları tanımlanan ALC eşiklerinde önemli ölçüde farklılık göstermedi. Benzer şekilde, ALC grupları arasında nüks veya NRM'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak, hazırlık rejimi öncesi ALC'si ≥0,75 × 10^9/L olan hastalarda ortanca sağkalıma (OS) ulaşılamamışken, hazırlık rejimi öncesi ALC ≤0,75 × 10^9/L olan hastalarda ortanca sağ kalım 280 gün olup istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kısa idi (p = 0,008). Ayrıca, nakle tam yanıt (CR) ile girmek de önemli ölçüde daha iyi OS ile ilişkiliydi (p = 0,016).

Tartışma: Daha yüksek hazırlık rejimi öncesi ALC'si (özellikle ≥0,75 ×10^9/L), ATG profilaksisi ile MUD APKHN uygulanan hastalarda, GVHD, nüks veya NRM üzerinde anlamlı bir etki göstermemesine rağmen, genel sağkalımın iyileşmesiyle ilişkilidir. Bu bulgular, ALC'nin kişiye özel ATG dozlama stratejileri için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesini desteklemekte ve daha ileri prospektif araştırmaları gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: ATG, mutlak lenfosit sayısı, allojenik periferik kök hücre nakli, akut lösemi

Kaynaklar

1. Woo G-U, Hong J, Kim H, Byun JM, Koh Y, Shin D-Y, et al. Preconditioning absolute lymphocyte count and transplantation outcomes in matched related donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with reduced-intensity conditioning and antithymocyte globulin treatment. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2020; 26(10):1855-1860.
2. Kennedy VE, Chen H, Savani BN, Greer J, Kassim AA, Engelhardt BG, et al. Optimizing antithymocyte globulin dosing for unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation based on recipient absolute lymphocyte count. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2018; 24(1):150-155.

Hasta özellikleri

Özellikler	Hastalar (n:56)
Yaş, yıl, ortanca (min-max)	47,5 (18-73)
Cinsiyet, erkek, n (%)	38 (67,9)
Tanı, n (%)	
AML	34 (60,7)
ALL	16 (28,9)
MDS	5 (8,9)
Mix-Linage Lösemi	1 (1,8)
İzlem süresi, gün, ortanca (min-max)	580 (12-2242)
CD34 x10^6/kg, ortanca	6 (2,2-8)
HLA uyuşumu, n (%)	
9/10	20 (35,7)
10/10	36 (64,3)
Transplant öncesi hastalık durumu, n (%)	
CR1	38 (67,9)
CR2	8 (14,3)
Non-CR	10 (17,9)
Hazırlık rejimi, n (%)	
RIC	
MAC	
Hazırlık rejimi öncesi ALC, n (%)	
≥0,5 x10^9/L	48 (85,7)
≥0,75 x10^9/L	38 (67,8)
≥1 x10^9/L	30 (53,5)
aGVHD, n (%)	
Tüm	35 (62,5)
Grade 1-2	22 (39,3)
Grade 3-4	13 (23,2)
cGVHD, n (%)	
Tüm	11 (19,7)
Sınırlı	8 (14,3)
İleri	3 (5,4)
Sağkalım, n (%)	27 (48,2)
Relaps, n (%)	22 (39,3)
Non-relaps mortalite, n (%)	11 (19,6)

Nakil hazırlık rejimi öncesi ALC değerlerine göre sağkalım eğrileri



■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-74 **Referans Numarası: 340**

MİYELOFİBROZİSTE RUKSOLİTİNİBİN GERÇEK YAŞAM ETKİLİLİĞİ VE GÜVENLİLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ KOHORT ÇALIŞMASI (CHART-MF)

Pınar Tarkun[1], Güray Saydam[2], Mehmet Sönmez[3], Osman Yokuş[4], Tülin Tuğlular[5], Zübeyde Nur Özkurt[6], Selami Koçak Toprak[7], Volkan Karakuş[8], Tuba Hacıbekiroğlu[9], Ahmet Muzaffer Demir[10], Eren Gündüz[11], Ahmet Emre Eşkazan[12], Meliha Nalçacı[13], Anıl Tombak[14], Muzaffer Keklik[15], Orhan Ayyıldız[16], Burak Deveci[17], İbrahim Celalettin Haznedaroğlu[18], Murat Yıldırım[19], Gülsüm Özet[20], Vahap Okan[21], Ozan Salim[22], Nuray Gül Açar[23], Şeyma Yıldız[6], Nigar Abdullayeva[2], Merve Aydoğan[7], Ramazan Erdem[8], Tuğcan Alp Kırkızlar[10], Abdullah Karakuş[16], Selin Küçükyurt[12], Meral Ilgaz[18], Mine Karadeniz[18], Ümit Yavuz Malkan[18], Mehmet Sezgin Pepeler[20], Utku Iltar[22], Fatih İğde[24], Barış Uçar[24], Birol Güvenç[23],

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[5]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[7]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
[9]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[10]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[11]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
[12]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[13]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[14]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye
[15]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye
[16]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye
[17]Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[18]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[19]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[20]Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[21]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[22]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[23]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[24]Novartis, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: Ruksolitinib [RUKS], transplantasyona uygun olmayan orta/yüksek riskli primer veya sekonder (post-polisitemi vera [post-PV] veya post-esansiyel trombositemi [post-ET]) miyelofibrozis (MF) hastaları için ikinci basamak bir tedavi seçeneğidir. CHART-MF çalışması, Türkiye'de RUKS ile tedavi edilen MF hastalarının demografik ve klinik özelliklerini araştırdı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015 ile Aralık 2021 tarihleri arasında, 23 hematoloji kliniğinde en az 3 ay RUKS tedavisi alan ve Grup 1 (orta-1 risk [Int-1]) ve Grup 2 (orta-2 [Int-2] veya yüksek risk) olarak kategorize edilen MF tanılı yetişkin hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Sonuçlar: Toplam 355 hasta (%51,3 kadın; ortanca yaş: 63 yıl) analize dahil edildi. Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Grup 1'deki hastalar Grup 2'dekilere kıyasla daha gençti (ortalama yaş 61'e karşı 65; p=0,047). Grup 1'de tanıdan RUKS başlangıcına kadar geçen süre daha uzundu (ortalama süre 6,7'ye karşı 5,47 yıl; p=0,045) ve bu gruptaki hastaların daha olumlu karyotipleri vardı (%6,3'e karşı %22,7; p=0,003). Sekonder MF, Grup 1'de Grup 2'ye kıyasla daha yaygındı (%64,7'ye karşı %45,3; p<0,001). Başlangıç ve 12. ay dalak boyutu verileri olan 94 hastanın 91'inde başlangıçta splenomegali varken 12. ayda %63,7'sinde (n=58) düzeldiği görüldü. Seri kan sayımları, RUKS tedavisi ile hemoglobin ve trombosit değerlerinde geçici bir düşüş olduğunu ortaya koydu; takip sırasındaki değerlerde iyileşme eğilimi gözlendi.

RUKS tedavisi sırasında 1 yıla kadar olan izlemde, başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. ay vizitlerinde sırasıyla %10,1, %16,7, %15,6 ve %12,3 oranında Grade III-IV anemi ve sırasıyla %2.1, %4.8, %3.0 ve %2.3 oranında Grade III-IV trombositopeni saptandı (Şekil 1). Hastaların çoğunda anemi veya trombositopeni doz ayarlaması gerektirmemişti. Hastaların %7,14'ünde Grade III-IV anemi nedeniyle tedavi kesilmiş ancak hiçbir hastada Grade III-IV trombositopeni nedeniyle tedavi sonlandırılmamıştı. Toplamda 135

hastada (%38) 255 advers olay (AO) bildirilmişti. Bu hastaların 82'si (%60,7) en az bir hematolojik AO yaşamıştı: Anemi (%30,3; 135 hastanın 41'i) ve trombositopeni (%21,5; 135 hastanın 29'u) en sık görülen hematolojik AO'lar idi. AO bildirilen 135 hastanın 8'inde (%5,9) lösemi geliştiği bildirilmişti. Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarının, AO görülen hastaların %6,7'sinde (her biri 135 hastanın 9'unda) ortaya çıktığı ve en çok bildirilen hematolojik olmayan AO'lar olduğu görüldü; bunları yorgunluk ve baş ağrısı (%4,4; her biri 135 hastanın 6'sında) izledi.

Sonuçlar: CHART-MF gerçek yaşam çalışması, RUKS'un Türkiye'deki klinik uygulamada orta-1 ve orta- 2/yüksek riskli MF hastalarında etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu göstermiştir. Yakın izleme ile hastalar, başlangıçtaki risk skorlarından bağımsız olarak, RUKS ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

Anahtar kelimeler: Ruksolitinib, Miyelofibrozis, Esansiyel trombositemi, Splenomegali, Polisitemi vera

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellik		Tüm hastalar (N=355) n (%)**	Grup 1 (int-1 risk) (N=203) n (%)**	Grup 2 (int-2/yüksek risk) (N=152) n (%)**	p değeri
Yaş, medyan (min-maks)		63 (20-91)	61 (20-81)	65 (23-91)	**0,047**
Cinsiyet	Erkek	173 (48,7)	95 (46,8)	78 (51,3)	0,453
	Kadın	182 (51,3)	108 (53,2)	74 (48,7)	
Tanıdan RUKS başlangıca kadar geçen süre (yıl), medyan (min-maks)		4.91 (0.87-13.30)	6.70 (0,87-13,30)	5.47 (0,88-8,81)	**0,045**
MF tipi (n=351)	Birincil	153 (43,6)	71 (35,3)	82 (54,7)	**<0,001**
	İkincil	198 (56,4)	130 (64,7)	68 (45,3)	
Sekonder MF tipi (n=198)	Post-ET	88 (44,4)	55 (42,3)	33 (48,5)	0,452
	Post-PV	110 (55,6)	75 (57,7)	35 (51,5)	
JAK mutasyonu (n=322)	Hayır	79 (24,5)	39 (21,2)	40 (28,8)	0,208
	Evet.	243 (75,5)	144 (78,8)	99 (71,2)	
JAK mutasyonu tipi, n (%)***	JAK2V617F	232 (84,1)	135 (82,3)	98 (86,6)	****
	CALR	12 (4,3)	10 (6,1)	2 (1,8)	
	MPL	3 (1,1)	2 (1,2)	1 (0,9)	
	Üçlü negatif	29 (9,8)	17 (9,8)	11 (9,8)	
Karyotip, n (%)***** (n=170)	Olumlu	147 (86,5)	89 (93,7)	58 (73,3)	**0,003**
	Olumsuz	23 (13,5)	6 (6,3)	17 (22,7)	

*Eksik verisi olan hastalar hariç ** aksi belirtilmedikçe *** bazı hastalarda birden fazla mutasyon vardı ****gözlem sayısı istatistiksel güç için yetersiz *****olumsuz +8, -7/7q-, -5/5q, i17q, 12p- ve 11q23'ü içerir
ET Esansiyel Trombositemi, MF Miyelofibrozis, PV Polisitemi vera, RUKS Ruksolitinib JAK Janus kinaz

Tablo 2. Başlangıç ve takip ziyaretlerinde kan sayımı sonuçları

Kan sayımı	Grup 1		Grup 2		Genel		p değeri
	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	
Hemoglobin							
Başlangıç	66	12,3±2	58	10,6±2.7	124	11,5±2.5	**<0,001[a]**
3. Ay	66	9,8±2,1	58	9,4±2,1	124	9,6±2,1	**0,033[a]**
6. Ay	66	9,1±1,6	58	9,1±1,7	124	9,1±1,6	0,633[a]
12. Ay	66	10,6±1,9	58	10,2±2,0	124	10,4±2,0	0,175[a]
		<0,001[b]		**0,003[b]**			
Trombosit x 10^3		**Med (min-maks)**		**Med (min-maks)**		**Med (min-maks)**	
Başlangıç	65	318 (69-1.664)	58	267,5 (46-805)	123	309 (46-1.664)	**0,005[c]**
3. Ay	65	154 (12-303)	58	181 (8-305)	123	166 (8-305)	0,462[c]
6. Ay	65	185 (28-782)	58	168,1 (28-782)	123	185 (28-806)	0,366[c]
12. Ay	65	241 (58-1.169)	58	217 (29-1.076)	123	235,5 (29-1.169)	0,119[c]
		<0.001[d]		**<0.001[d]**			
Lökosit x 10^3		**Med (min-maks)**		**Med (min-maks)**		**Med (min-maks)**	
Başlangıç	60	11,1 (2-50,4)	55	11,4 (1,4-55,7)	115	11,1 (1,4-55,7)	0,257[c]
3. Ay	60	7,2 (1,3-41)	55	6,4 (0,9-99)	115	7,0 (0,9-99)	0,393[c]
6. Ay	60	6,9 (0.7-31.3)	55	8,1 (1,8-48,7)	115	7,8 (0,7-48,7)	**0,028[c]**
12. Ay	60	8 (2,2-92,2)	55	8,6 (1,7-103,5)	115	8,1 (1,7-103.5)	0,383[c]
		0,004[d]		0,079[d]			

Grup 1: Hemoglobin: Başlangıç ile 3. ay arası p<0,001, Başlangıç ile 6. ay arası p<0,001, Başlangıç ile 12. ay arası p<0,001,
Grup 2: Hemoglobin: Başlangıç ile 3. ay arası p=0,013, Başlangıç ile 6. ay arası p=0,003, Başlangıç ile 12. ay arası p=0,132,
Grup 1: Trombosit: Başlangıç ile 3. ay arası p<0,001, Başlangıç ile 6. ay arası p<0,001, Başlangıç ile 12. ay arası p=0,072,
Grup 2: Trombosit: Başlangıç ile 3. ay arası p<0,001, Başlangıç ile 6. ay arası p=0,506, Başlangıç ile 12. ay arası p=0,732,
Grup 1: Lökosit: Başlangıç ile 3. ay arası p=0,004, Başlangıç ile 6. ay arası p=0,004, Başlangıç ile 12. ay arası p=0,053
[a]Student t testi, [b]Tekrarlı Ölçümler ANOVA, [c]Mann-Whitney U testi, [d]Friedman testi

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-75 Referans Numarası: 343

WHO VE ICC IŞIĞINDA MPN'LERİN GENETİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK KORELASYONU

Gülçin Miyase Sönmez[1], Can Berk Leblebici[2], Nüket Yürür Kutlay[2], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

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

Giriş: Uluslararası konsensus sınıflandırması (ICC) ve Dünya sağlık örgütü sınıflandırması (WHO5) 2022 yılında miyeloproliferatif neoplazmların (MPN) alt gruplarını güncellemiştir (1,2). BCR-ABL negatif MPN'ler ; polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), miyelofibrozis (MF), mastositoz, kronik eozinofilik lösemi, sınıflandırılmamış (NOS) MPN gibi birçok alt grubu olan heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. **Amaç:** ICC 2022, WHO5 sınıflandırmaları temel alınarak BCR-ABL negatif MPN tanısı alan hastaların genetik özelliklerinin belirlenmesi ve varsa bunların klinik yansımalarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Ağustos 2010-Ağustos 2024 yılları arasında MPN tanısı ile yeni nesil dizileme (NGS) testi yapılan toplam 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve genetik özellikleri elektronik medikal kayıt sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. NGS analizinde miyeloid gen paneli ile tüm ekzonlar ve ekzon–intron bileşkeleri değerlendirildi. Saptanan varyantlar American college of medical genetics and genomics (ACMG) kriterlerine göre yorumlandı ve association for molecular pathology (AMP), college of American pathologists (CAP), American society of clinical oncology (ASCO) önerileri doğrultusunda klinik önemine göre Tier sınıflaması yapıldı. Genler; epigenetik düzenleyiciler (Tet2, DNMT3A, ASXL1, EZH, IDH1, IDH2), spliceozom genleri (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), transkripsiyon faktörleri/regülatörleri (RUNX1, TP53, NF1), sinyal iletimi genleri (JAK2, CALR, MPL, NRAS, CBL, SETBP1), kohezin kompleksi (STAG2) genleri olarak beş grupta değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27 programı kullanılarak yapıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Medyan yaşı 53.8 yıl (18-90.7 yıl) olan %53.5'i (n:46) kadın, %46.5'i (n:40) erkek olan toplam 86 hastanın tanılarına göre demografik ve klinik özellikleri ile sağkalım eğrileri şekil 1,2,3' te ve tablo 1'de verilmiştir. Hastaların %18.6'sında (n:8) tier 1, %44.2'sinde (n:19) tier 3 , %37.2'sinde (n:16) hem tier 1 hem tier 3 katagorisinde mutasyonlar saptandı. En sık varyant grubu sinyal iletim genlerinde idi (% 85.7, n:72) (tablo 2). Hastaların %62.8'inde (n:54) JAK2 mutasyonu görülürken bunların çoğu ekzon 14 mutasyonlarıydı (%94,4, n:51). Triple negatif hasta oranı %17.4 (n:15) olup bu hastaların %66.7'sinde (n:10) eşlik eden başka bir mutasyon daha vardı.

Gen ifadesi ve klinik korelasyon

JAK2 allel yükünün %50'nin üzerine olması ile tanıdaki yüksek lökosit sayısı (p:0.012), splenomegali varlığı (p:0.002), kemik iliğinin artmış fibrozis derecesi (p:0.006), kötü sağkalım (p: 0.005) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. Hastalarda tromboz varlığının; JAK2 mutasyon varlığı (p:0.034), CALR allel yükü (p:0.049), NF1 allel yükü (p: <0.001), TP53 allel yükü (p:< 0.001), RUNX1 allel yükü (p: 0.033) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu görüldü. Kemik iliğinin fibrozis derecesinin; JAK2 mutasyon varlığı (p:0.006), JAK2 allel yükü (p:< 0.001), MPL mutasyon varlığı (p:0.037), NRAS mutasyon varlığı (p: 0.025) ile ilişkisi olduğu görüldü. Dalak boyutunun 200 mm üzerinde olmasının kemik iliğinin fibrozisi (p:0.001), ASXL1 mutasyon varlığı (p:0.031), IDH2 mutasyon varlığı (p:0.004), JAK2 allel yükü (p:0.007) ile pozitif, MPL allel yükü ile negatif (p:0.021) korelasyonu mevcuttu. Trombosit sayısının >1.000.000/mm^3 olmasının CALR mutasyon varlığı (p:0.033) ve CALR mutasyonuna eşlik eden mutasyon olması ile (p:0.035) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi vardı. Hastaların 65 yaş üzerinde olması ile ASXL1 mutasyonu varlığı arasında istatistiksel bir ilişki mevcuttu (p: 0.010). ASXL1 mutasyonunun 65 yaş üzeri hastaların % 29.4'ünde (n:5) var olduğu görüldü. Hastaların sağkalımının kötü olması ile tanı sırasındaki bazofil ve eozinofil sayısının yüksek olması (sırasıyla; p<0.001, p:0.019), tromboz varlığı (p: 0.020), splenomegali varlığı (p:0.025), TP53 mutasyonunun olması (p:0.004), SRSF2 mutasyonunun varlığı (p:0.022), JAK2 allel yükünün %50'nin üzerine olması (p:0.005), EZH2 ve DNMT3 allel yükü (sırasıyla; p:0.023, p:0.016) arasında ilişki olduğu görüldü.

Sonuç: Yeni nesil dizileme (NGS) analizleri ile klinik verilerin birleştirilmesi MPN'ler için sadece tanıda değil hastalığın prognozunu öngörmede, tedavi süreçlerinin yönetiminde de önemli bir rol oynamaktadır (3). Çalışmamızda yüksek JAK2 allel yükü, TP53, ASXL1 ve epigenetik düzenleyici gen mutasyonlarının klinik seyirle güçlü korelasyonlarının olması, moleküler verilerin tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesinde giderek daha fazla önem kazandığını ortaya koymaktadır.

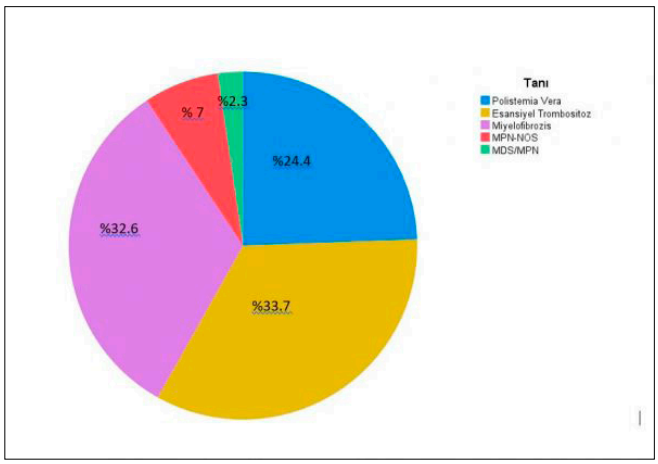
Anahtar kelimeler: Yeni nesil dizileme (NGS), miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN)

Kaynaklar

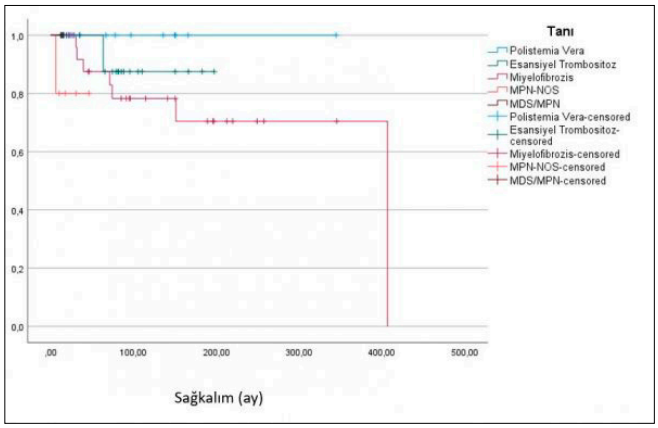
1- Arber, D. A. ve ark. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data Blood (2022) 140 (11): 1200–1228. Volume 140, Issue 11 September 15 2022

2-Khoury J.D. , The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms, Leukemia volume 36, pages1703–1719 (2022)

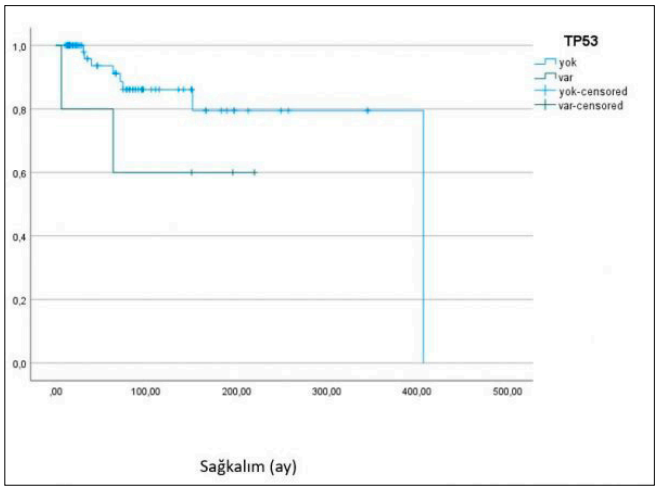
3- Skov V., Next Generation Sequencing in MPNs. Lessons from the Past and Prospects for Use as Predictors of Prognosis and Treatment Responses Cancers (Basel) . 2020 Aug 6;12(8):2194. doi: 10.3390/cancers12082194



Şekil 1. Hastaların tanılarına göre dağılımı



Şekil 2. Hastaların tanılarına göre sağkalım eğrileri



Şekil 3. Hastaların TP53 mutasyonu varlığına göre sağkalım eğrileri

Tablo 1. Hastaların tanılarına göre demografik ve klinik özellikleri.Polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), miyelofibrozis (MF), miyeloproliferatif neoplazm sınıflandırılmamış (MPN NOS), Miyelodisplastik sendrom/miyeloproliferatif neoplazi (MDS/MPN)

		PV	ET	MF	MPN NOS	MDS/MPN	Toplam	p değeri
Hasta sayısı	n (%)	21(%24.4)	29 (%33,7)	28 (%32.6)	6 (%7)	2 (%2.3)	86 (%100)	
Cinsiyet	Kadın n(%)	2 (%9.5)	24 (%82.8)	15 (%53.6)	4 (%66.7)	1 (%50)	46 (%53.5)	<0.001
	Erkek n(%)	19 (%90.5)	5 (%17.2)	13 (%46.4)	2 (%33.3)	1 (%50)	40 (%46.5)	
Yaş	Medyan (aralık)	52.7 (18.4-90.76)	43.1 (18-73.1)	56 (27.8-82.3)	64.4 (52.9-76.5)	65.2 (59.4-71.1)		
Splenomegali	n (%)	11 (%55)	8 (%34.8)	26 (%92.9)	2 (%40)	0	47 (%60.3)	<0.001
Masif splenomegali	n (%)	0	2 (%28.6)	13 (%56.5)	0	0	15 (%35.7)	0.005
Tromboz	n (%)	0	6 (%25)	4 (%14.3)	1 (%20)	0	11 (%13.9)	0.120
Ex olan hasta	n (%)	0	2 (%6.9)	8 (% 28.6)	1 (%16.7)	0	11 (%12.8)	0.028
En yüksek fibrozis	yok n (%)	12 (%85.7)	17 (%77.3)	1 (%3.7)	3 (%50)	1 (%50)	34 (%47.9)	
	1 n (%)	1 (%7.1)	1 (%4.5)	0	0	0	2 (%2.8)	
	2 n (%)	1 (%7.1)	4 (%18.2)	15 (%55.6)	3 (%50)	1 (%50)	24 (%33.8)	
	3 n (%)	0	0	11 (%40.7)	0	0	11 (%15.5)	<0.001

Tablo 2. Hastanın tanılarına göre genetik özellikleri. Polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET), miyelofibrozis (MF), primer MF (PMF), sekonder MF (SMF),miyeloproliferatif neoplazm sınıflandırılmamış (MPN NOS), Miyelodisplastik sendrom/miyeloproliferatif neoplazi (MDS/MPN)

	PV	ET	MF					MPN NOS	MDS/MPN	Toplam	p değeri
				PMF	SMF	Post-PV MF	Post-ET MF				
Sitogenetik n (%)	13 (%61.9)	12 (%41.4)	21 (%75)	9 (%69.2)	12 (%80)	5 (%71.4)	7 (%87.5)	5 (%83.3)	1 (%50)	52 (%60.5)	0,062
Epigenetik düzenleyiciler n (%)	7 (%77.8)	9 (32.1)	12 (92.3)	5 (%83.3)	7 (%100)	3 (%42.9)	4 (%57.1)	3 (%75)	2 (%100)	33 (%58.9)	<0.001
Tet2 n (%)	8 (%38.1)	5 (%17.2)	10 (%35.7)	5 (%38.5)	5 (%33.3)	3 (%42.9)	2 (%25)	3 (%50)	1 (%50)	27 (%31.4)	0.267
DNMT3A n (%)	7 (%33.3)	4 (%13.8)	4 (%14.8)	3 (%25)	1 (%6.7)	0	1 (%12.5)	1 (%16.7)	0	16 (%18.8)	0.425
ASXL1 n (%)	2 (%9.5)	0	6 (%21.4)	4 (%30.8)	2 (%13.3)	1 (%14.3)	1 (%12.5)	2 (%33.3)	0	10 (%11.6)	0.023
EZH n (%)	0	1 (%3.4)	4 (%14.3)	2 (%15.4)	2 (%13.3)	0	2 (%25)	0	0	5 (%5.8)	0.330
IDH1 n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IDH2 n (%)	0	2 (%6.9)	3 (%10.7)	2 (%15.4)	1 (%6.7)	1 (%14.3)	0	0	0	5 (%5.8)	0.533
Spliceozom genleri n (%)	4 (%19)	3 (%10.3)	8 (%28.6)	4 (%30.8)	4 (%26.7)	2 (%28.6)	2 (%25)	1 (%16.7)	2 (%100)	18 (%20.9)	0.051
SF3B1 n (%)	3 (%14.3)	1 (%3.4)	4 (%14.3)	2 (%15.4)	2 (%13.3)	1 (% 14.3)	1 (%12.5)	1 (%16.7)	1 (%50)	10 (%11.6)	0.173
SRSF2 n (%)	1 (%4.8)	1 (%3.4)	1 (%3.6)	1 (%7.7)	0	0	0	0	1 (%50)	4 (%4.7)	0.160
U2AF1 n (%)	0	0	1 (%3.6)	1 (%7.7)	0	0	0	0	0	1 (%1,2)	0.663
ZRSR2 n (%)	0	1 (%3.4	2 (%7.1	1 (%7.7)	1 (%6.7)	1 (%14.3)	0	0	0	3 (%3.5)	0.722
Transkripsiyon faktörleri/ regülatörleri n (%)	6 (%28.6)	7 (%24.1)	9 (%32.1)	6 (%46.2)	3 (%20)	0	3 (%37.5)	1 (%16.7)	0	23 (%26.7)	0.926
RUNX1 n (%)	2 (%9.5)	1 (%3.4)	0	0	0	0	0	1 (%16.7)	0	4 (%4.7)	0.179
TP53 n (%)	0	1 (%3.4)	4 (%14.3)	1 (%7.7)	3 (%20)	0	3 (%37.5)	1 (%16.7)	0	6 (%7)	0.203
NF1 n (%)	4 (%19)	4 (%13.8)	6 (%21.4)	5 (%38.5)	1 (%6.7)	0	1 (%12.5)	0	0	14 (%16.3)	0.803
Sinyal iletimi genleri n (%)	15 (%75)	25 (%86.2)	27 (%100)	12 (%100)	15 (%100)	7 (%100)	8 (%100)	4 (%66.7)	1 (%50)	72 (%85.7)	0.01
JAK2 n (%)	15 (%71.4)	20 (%69)	15 (%53.6)	5 (%38.5)	10 (%66.7)	7 (%100)	3 (%37.5)	3 (%50)	1 (%50)	54 (%62.8)	0.56
CALR n (%)	2 (%9.5	6 (%20.7	12 (%42.9	5 (%38.5)	7 (%46.7)	1 (%14.3)	6 (%75)	0	0	20 (%23.3)	0.037
MPL n (%)	2 (%9.5	1 (%3.4	6 (%21.4	4 (%30.8)	2 (%13.3)	0	2 (%25)	0	0	9 (%10.5)	0.244
NRAS n (%)	0	2 (%6.9)	3 (%10.7)	2 (%15.4)	1 (%6.7)	1 (%14.3)	0	0	0	5 (%5.8)	0.533
CBL n (%)	2 (%9.5)	1 (%3.4)	1 (%3.6)	0	1 (%6.7)	0	1 (%12.5)	1 (%16.7)	0	5 (%5.8)	0.464
SETBP1 n (%)	4 (%19)	1 (%3.4)	2 (%7.1)	1 (%7.7)	1 (%6.7)	1 (%)14.3	0	1 (%16.7)	0	8 (%9.3)	0.304
Kohezin kompleksi n (%)	2 (%9.5)	2 (%6.9)	2 (%7.1)	0	2 (%13.3)	2 (%28.6)	0	0	0	6 (%7)	1
STAG2 n (%)	2 (%9.5)	2 (%6.9)	2 (%7.1)	0	2 (%13.3)	2 (%28.6)	0	0	0	6 (%7)	1
Triple negatif n (%)	6 (%28.6)	4 (%13.8)	1 (%3.6)	1 (%7.7)	0	0	0	3 (%50)	1 (%50)	15 (%17.4)	0.017

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-76 **Referans Numarası: 355**

HEMATOLOJİK KANSERLİ VE/VEYA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN PEDİATRİK HASTALARDA İNVAZİV ASPERGİLLOZUN TANISINDA GALAKTOMANNAN LATERAL AKIŞ TESTİ

Zeliha Güzelküçük[1], Ebru Yılmaz[2], İkbal Ok Bozkaya[1], Merve Tellioğlu Sarıaslan[2], Barış Malbora[3], Ali Fettah[4], Musa Karakükçü[2], Derya Bayırlı Turan[3], Şule Yeşil[4], Mehmet Ertem[5], Ergin Çiftçi[5], Namık Yaşar Özbek[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: İnvaziv aspergilloz (İA), hematolojik maligniteli hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açabilen ciddi bir hastalıktır. Erken tanı, hızlı tedavinin başlatılması ve İA ile ilişkili mortalitenin azaltılması için çok önemlidir. Bu çalışma ile, hematolojik maligniteli ve/veya otolog/allojenik hematopoietik kök hücre nakli olan pediatrik hastalarda İA tanısında serum Aspergillus galaktomannan lateral akım testinin (GM-LFA) etkinliğini değerlendirmeyi ve GM-LFA ile GM enzim immünoassay (GM-ELISA) arasındaki korelasyonu belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, Türkiye'deki dört merkezde takip edilen, hematolojik maligniteli veya otolog/allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış 0-21 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu (EORTC/MSGERC) kriterlerine göre muhtemel/ olası 55 hasta ve kanıtlı/muhtemel/olası İA kriterlerini karşılamayan 29 hastanın verileri değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya, medyan yaşı 8,1 yıl (aralığı: 0,9-21) olan 55 erkek ve 39 kız olmak üzere toplam 93 hasta dahil edildi. 34 hasta (%36,6) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 24 hasta (%25,8) akut miyeloid lösemi (AML), 7 hasta (%7,5) aplastik anemi (AA), 10 hasta (%10,8) primer immün yetmezlik (PID), 5 hasta (%5,4) lenfoma, 7 hasta (%7,5) solid tümör ve 6 hasta (%6,5) diğer tanılar nedeniyle izlenmekteydi. EORTC/MSGERC kriterlerine göre hastalar muhtemel IA (n=26, %28), olası IA (n=29, %31,2) veya IA kriterlerini karşılamayan (n=38, %40,9) olarak kategorize edildi. Hastalardan toplanan serum örnekleri analiz edildi. Testin çalışılma süresi yaklaşık 45 dakikaydı. GM-LFA testinin duyarlılığı %50 ve özgüllüğü %100, GM-ELISA testinin özgüllüğü %27 ve duyarlılığı %53 olarak bulunmuştur.

Sonuç: GM-LFA testi, hematolojik maligniteleri olan pediatrik hastalarda invaziv aspergillozun teşhisinde yüksek özgüllük ve orta düzeyde duyarlılık göstermektedir. Hızlı çalışılması, özellikle invaziv örneklemenin sınırlı olduğu pediatrik hasta grubunda da umut verici bir tanı aracı olmasına katkı sağlamaktadır. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Aspergillus, aspergilloz, galaktomannan, galaktomannan lateral akış testi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-77 **Referans Numarası: 360**

HEMOGLOBİN H HASTALIĞINDA KLİNİK, LABORATUVAR VE GENETİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Nihal Boz[1], Metin Çil[1], Barbaros Şahin Karagün[1], Selma Ünal[3], Feryal Karahan[3], Vahityafes Akyürek[3], Yeşim Aydınok[4], Hale Ören[5], Can Acıpayam[6], Serkan Güven[7], Süheyla Ocak[8], Burcu Kılınç Oktay[8], Rafiye Çiftçiler[9], Yeşim Yiğit[10], Duran Canatan[11], Sultan Aydın Aslantaş[2]

[1]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[6]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[7]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[8]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi
[9]Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
[10]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi
[11]Antalya Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Giriş ve Amaç: Hemoglobin H (HbH) hastalığı, alfa-talaseminin, klinik olarak orta-ağır derecede anemi ve heterojen fenotip ile seyreden formudur. Bazı hastalarda hiç transfüzyona gerek olmazken, bazı hastalarda aralıklı, hatta düzenli transfüzyona gereksinim olabilir Bu çalışmada, Türkiye'de farklı merkezlerde izlenen HbH hastalarının klinik, hematolojik ve moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kasım 2023- Mart 2025 tarihleri arasında çalışma formları kaydedilen, ülkemizde farklı merkezlerde izlenen toplam 61 HbH hastasının demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Transfüzyon ihtiyacı ve mutasyon dağılımları analiz edildi.

• **Bulgular:** Demografi: Hastaların %52,5'i kadın (n=32), %47,5'i erkekti (n=29). Median tanı yaşı 5 yıl olup, olguların önemli bir kısmında hastalık tanısı rutin kan sayımı sırasında anemi etyolojisi araştırılırken konuldu.

• **Klinik bulgular:** Hastaların %76'sında solukluk, %28'inde halsizlik, %6'sında safra taşı öyküsü mevcuttu. İki hasta 2 ayın altında transfüzyon ihtiyacı ile, 2 hasta sarılık, 1 hasta splenomegali, 2 hasta ise aile öyküsü nedeniyle tanı aldı.

• **Organomegali:** %21'inde hepatomegali, %23'ünde splenomegali saptandı.

• **Laboratuvar değerleri (median):** Hgb: 8,5 g/dL (6,9-12,1 g/dL); RBC: 5,0×106 µL (3,3-6,8×106 µL); MCV: 54 fL (45-70 fL); RDW: 25% (14-52%); PLT: 429.000/µL (146.000-1.360.000 µL; Ret: %2,3 (% 0,63-10). Hemoglobin fraksiyonları: HbA0 %88 (%66-98), HbA2 %1,5 (%0,3-3,1), HbF %1,7 (%0-15). Biyokimya: Total bilirubin 0,8 mg/dL (0,2-12 mg/dL), indirekt bilirubin 0,6 mg/dL (0,1-9 mg/dL), LDH 238 U/L (110-1794 U/L). Bulgular HbH hastalığı ile uyumlu olarak orta derecede anemi, belirgin mikrositoz, yüksek RDW ve hafif hemoliz bulgularını yansıtmaktadır.

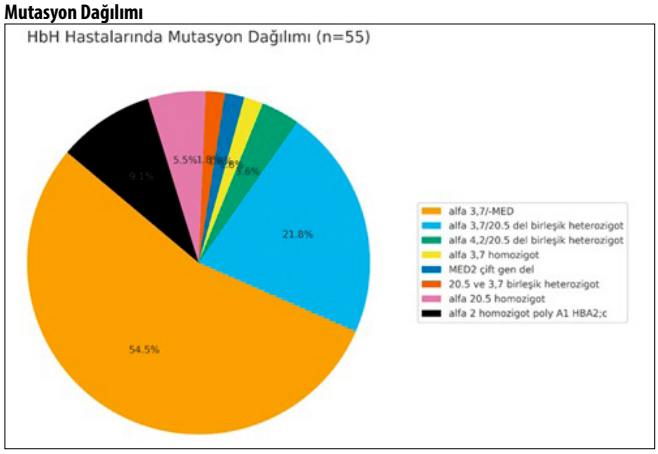
• **Transfüzyon ihtiyacı:** 61 hastanın 5'inde eritrosit süspansiyonu gereksinimi oldu. Bunların 2'si yılda 3'ten az, 3'ü ise aylık düzenli transfüzyon ihtiyacı göstermekteydi.

Genetik bulgular (n=55): En sık mutasyon **-alfa 3,7/–MED** delesyonu (%54,5; n=30) idi. Diğer mutasyon dağılımları: --alfa 3,7/-20.5 delesyonu (n=12), alfa 2 homozigot poly A1 nondelesyonel mutasyonu (n=5), --alfa 4,2/-20.5 delesyonu (n=2), alfa 3,7 homozigot (n=1), MED2 çift gen delesyonu (n=1), 20.5 ve 3,7 birleşik heterozigot mutasyonu (n=1)'dur. Aylık düzenli transfüzyon ihtiyacı 3 hastadan ikisi --alfa 3,7/-20.5 delesyonu, bir hasta **-alfa 3,7/–MED** delesyonu taşımaktaydı.

Sonuç: HbH hastalığı, heterojen klinik bulgularla seyretmekte olup olguların önemli bir kısmı çocukluk çağında tanı almaktadır. Median hemoglobin düzeyi 8,5 g/dL olup, olguların bir kısmında transfüzyon gereksinimi izlenmektedir. Organomegali oranları ve hafif hemoliz parametreleri göz önünde bulundurulduğunda ülkemizde hastalığın genellikle orta şiddette seyrettiği gözlenmektedir. Genetik analizlerde en sık alfa 3,7/–MED delesyonunun saptanması dikkat çekicidir. Bulgularımız HbH hastalarının düzenli klinik ve laboratuvar takibinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hemoglobinopathies, Hemoglobin H, Alpha Thalassemia

Mutasyon Dağılımı



Anahtar kelimeler: pediatrik hematoloji-onkoloji, santral venöz port kateter, lösemi, enfeksiyon, mekanik komplikasyon, cihaz ömrü

Kaynaklar

1. Bertoglio S, Faccini B, Lalli L, Cafiero F, Bruzzi P, Gusman G, Cocconcelli E, Anania S, Cattaneo D, Inghilleri S, De Cian F. Long-term results of totally implantable venous access ports for chemotherapy administration in cancer patients: A prospective study on 1,297 patients. Support Care Cancer. 2012;20(10):2203–2207. doi:10.1007/s00520-011-1337-3
2. Ulrich RJ, Wolfe HA, Snelling PJ, Meier KA, Carey WA, Vats A, et al. Complications of implantable venous access devices in pediatric patients with cancer. J Pediatr Surg. 2016;51(6):912–917. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.02.065
3. Smith S, Raney SR, Sabo RT, Baldwin J, Cox EG, O'Hara SM. Catheter-related complications in children with cancer receiving parenteral nutrition. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(11):1855–1859. doi:10.1002/pbc.24692
4. Bağcı, M. S., Yazal Erdem, A., Özbek, N. Y., & Yaralı, N. (2025). Port-catheter complications in children with malignancy. Turkish Journal of Pediatric Disease, 19(1), 99–108. https://doi.org/10.xxxx/tjpd.2025.xxxxx

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-78 Referans Numarası: 365

PEDİATRİK ALL VE AML OLGULARINDA SANTRAL VENÖZ PORT KATETER KULLANIM SÜRELERİ, ÇIKARILMA NEDENLERİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER, TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ANALİZ

Cihan Önder[1], Ülgen Çeltik[2], İmge Benzeş[2], Ayşe Gadashova[1], Hüsnü Lale[3], Yiğit Özel[3], Esra Durukan[1], Nihal Karadaş[1], Orkan Ergün[2], Ahmet Çelik[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Çocukluk çağı lösemilerinde yoğun kemoterapi döneminde kalıcı damar yolu sağlanması önemlidir ve port kateterler bu alanda geniş bir kullanım bulmaktadır.

Bu çalışmada, 2018–2023 yılları arasında Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından akut lösemi tanısı konulan, port kateter takılan, takip ve tedavisi yapılan hastalar değerlendirildi. Port kateter çıkarılma nedenleri, kateter çıkarılmasına etkili olan faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya alınan 139 hastanın % 46'sı kız, yaşları ortanca 12,24 yıldı (dağılım 6 ay-18 yıl). Hastaların % 89,2'si Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), % 10,8'i Akut Myeloid Lösemi (AML) tanılı hastalardan oluşmaktaydı.

Hastaların % 57.5'inde (n=80) kateter çıkarılma nedeni yoğun kemoterapi döneminin tamamlanmış olması ve artık kateter gereksiniminin kalmamasıydı. Herhangi bir komplikasyon olmaksızın, artık tedavi tamamlandığı için kateterin çıkarılma oranları ALL tanısı ile takipli %56 (n:70) hasta iken ;AML tanısı ile takipli hastalarda %67 (n:10) istatistiksel olarak fark göstermemekteydi (p>0,05).

Kateter gereksinimi devam eden fakat çeşitli nedenlerle kateteri çıkarılan hastalarda (n=59) en sık kültür pozitif sepsis (n=34, %57.6) yer alırken sırası ile kültür negatif sepsis (n=19, %32.2), mekanik nedenler (n=6, %10.1) olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Tedavi bitiminde çıkarılan portlar en uzun süre kullanımı 24 ay iken (ortalama 18,9 ay), mekanik nedenli çıkarımlar en kısa sürede gerçekleşti (ortalama 5,8 ay). Kültür pozitif enfeksiyon saptanan 35 hastada ortalama kateter kullanım süresi 5,5 ay, kültür negatif grupta 16,2 ay olup fark anlamlıydı (p<0,0001). Enfeksiyon, cihaz ömrünü ortalama 10,7 ay kısalttı. Kültür negatif grupta yaş arttıkça kateter kullanım süresi uzarken (p<0,0001), kültür pozitif grupta bu fark 12 yaş üzerinde kayboldu. Cinsiyet ve lösemi türü kateter kullanım süresi üzerine anlamlı etki göstermedi (p>0,05). Kültür pozitif sepsis oranı 3–6 yaş grubunda anlamlı derecede yüksekti (p=0,006).

Sonuç: Pediatrik lösemi hastalarında port kateter ömrü; enfeksiyon gelişimi ve çıkarılma nedeni ile yakından ilişkilidir. Kültür pozitif enfeksiyonlar cihaz ömrünü dramatik biçimde kısaltmakta, mekanik komplikasyonlar ise enfeksiyondan daha erken çıkarıma yol açabilmektedir. Yaşa özgü bakım stratejileri, enfeksiyon kontrol protokollerinin güçlendirilmesi ve mekanik komplikasyonların önlenmesine yönelik önlemler, kateter ömrünü uzatmada kritik öneme sahiptir.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-79 Referans Numarası: 371

AĞIR HEMOFİLİ A PROFİLAKSİSİNDE UZUN ETKİLİ REKOMBİNANT FAKTÖR VIII ÜRÜNLERİNE GEÇİŞ YAPAN BİREYLERDE KANAMA SIKLIĞI, HEMOFİLİ EKLEM SAĞLIK SKORU VE SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ

Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Ferda Can[2], Cemile Selimova[1], Ezgi Özaslan[3], Sema Akıncı[2], Beytullah Altınkaynak[1], Şule Mine Bakanay[2], Serpil Sarıfakıoğulları[1], İmdat Dilek[2], Tekin Güney[4]

[1]1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ,ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümü
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş ve Amaç: Hemofili A tedavisinde profilaksi uygulaması altın standart olarak kabul edilir. Profilaksi uygulaması günümüzde faktör ve faktör dışı tedavilerle yapılmaktadır. Ülkemizde kullanıma giren uzun etkili rekombinant faktör profilaksisi ile yeni bir sürece geçilmiş oldu. Standart etkili faktör tedavisinden uzun etkili faktörlere geçiş yapan hemofilik bireylerin, kanama sıklıklarının azalması, kullanım sıklığının azalması ile tedaviyle uyumlarının artması, eklem sağlığının iyileşmesi ve sonuç olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitelerinin artması beklenmektedir. Bu düşünceye dayanarak, bu çalışmada uzun etkili faktörlere geçişin kanama oranları, eklem sağlığı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini inceledik.

Yöntem : Profilaksi tedavisi alan hemofilik birey grubundan standart etkili rekombinant faktör VIII tedavisinden uzun etkili rekombinant faktör VIII tedavisine geçen 16 ağır hemofili A hastası çalışmaya dahil edildi. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için 36 maddelik kısa form sağlık anketi (SF-36) ve EQ-5D'nin üç seviyeli versiyonu (EQ-5D-3L) hasta anketi kullanıldı. Eklem sağlığındaki değişiklikleri değerlendirmek için hemofili eklem sağlık skoru (HJHS) kullanıldı. Bireyler uzun etkili faktör tedavisine geçişten önce ve 6 ay sonra SF-36 anketini ve EQ-5D-3L anketini tamamladılar. Geçiş sonrası en az 12 ay (min: 12-max: 18) süreyle takip yapıldı ve yıllık kanama sayıları ile haftalık ortalama faktör tüketimi (IU/kg) kaydedildi. 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 Mean±SD, median (IQR) olarak sunulmuştur.

Bulgular : Ağır hemofilik bireyler profilaksi amaçlı haftada 3 kez standart etkili rekombinan faktör VIII tedavisi alırken haftada 2 kez uzun etkili rekombinan faktör VIII tedavisi almaya başladılar. Bireylerden 10'u turoctocog alfa pegol (faktör VIII polietilen-glikol (PEG) konjugatı) (%62,5), 5'i rurioctocog alfa pegol (faktör VIII PEG konjugatı) (%31,25) , 1'i ise efmoroctocog alfa (rekombinant faktör VIII, Fc füzyon proteini (rFVIIIFc)) (%6,25) tedavisine geçmişti. Uzun etki süresine sahip faktörlere geçiş ile birlikte, median haftalık faktör tüketimi (µ/kg/hafta) standart etki süresine sahip faktörlerin kullanımına kıyasla 55,9'dan (min: 36.3 max: 96.7) 44,9'a (min: 36.4 max: 64.5) düştü. Ayrıca median yıllık kanama sayısı 2,5'ten (min:0-max: 12) 1'e (min-max: 0-4) geriledi. Geçiş ile birlikte ortalama hemofili eklem sağlık skorunda (HJHS) 11'den (min:0-max:51) 7,5'e (min:0-max:45) düşüş gözlendi, bu da eklem sağlığı skorunda gelişme olduğu anlamına gelmektedir. SF-36 anketi 8 sağlık kavramına ayrılmıştır. Bu kavramlardan

fiziksel işlev, fiziksel rol kısıtlaması, duygusal rol kısıtlaması, ağrı ve genel sağlıkta iyileşmeler gözlemlenirken; duygusal iyi oluş, sosyal işlev ve enerji/yorgunlukta ise iyileşme gözlemlenmedi. EQ-5D hasta anketinin üç düzeyli versiyonuna göre(EQ-5D-3L)uzun etkili faktörlere geçiş ile genel yaşam kalitesi endeksinde bir değişiklik gözlemlenmedi. Beş boyutun her birine ayrı ayrı bakıldığında ise, hareketlilik ve kendine bakım parametrelerinde iyileşme izlenirken, anksiyete/depresyonda, normal aktiviteleri yerine getirme yeteneğinde ve ağrı/rahatsızlıkta iyileşme izlenmedi.

Sonuç : Uzun etkili FVIII ürünlerine geçiş ile enjeksiyon sıklığı ve haftalık faktör tüketimi azaldı. Yıllık kanama oranlarında ve HJHS'te bir iyileşme gözlemlendi. SF 36 anketine göre fiziksel sağlığı belirten tüm parametrelerde bir iyileşme görülürken, zihinsel sağlığı belirten parametrelerde değişken sonuçlar alındı. EQ-5D anketinin üç düzeyli versiyonuna göre geçiş öncesi ve sonrası indeks puanında bir değişiklik olmadı, yani HRQoL üzerinde bir değişiklik izlenmedi. Çalışmamızda küçük bir hemofilik birey grubuyla uzun etkili faktörlerin faydalı etkisini gördük, ancak yaşam kalitesini değerlendirmek için daha büyük hasta gruplarıyla ve daha uzun dönemli değerlendirmelerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz**.**

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: hemofili A, yaşam kalitesi, eklem sağlığı skoru, uzun etkili rekombinant faktör VIII

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-80 **Referans Numarası: 386**

EKSTRAMEDÜLLER HASTALIĞI OLAN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN TÜMÖR İÇİ HETEROJENİTESİ

Merve Soğancı[1], Burçin Pehlivanoğlu[2], Osman Can Öztürk[3], Sermin Özkal[2], Zeynep Yüce[1], Güner Hayri Özsan[4]

[1]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı*
[2]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*
[3]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[4]*Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir (1). Adezyon molekülleri, MM hücrelerinin kemik iliği mikro çevresi ile etkileşiminde kritik bir rol oynayarak hücre sağkalımı, ilaç direnci ve ekstramedüller yayılımı etkiler (2). Bu çalışmada, ekstramedüller plazmasitomu olan MM hastalarında anahtar adezyon moleküllerinin (CD56, CD20, CD29/CD49e (VLA-4), CD44, CXCR4, CD49a, CD103 ve e-kaderin) ekspresyon özellikleri ve aynı hastada tümör içi heterojenitesi araştırılmıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2008-2024 yılları arasında tanı alan ve tedavi edilen Ekstramedüller (EM) hastalığı olup yakın tarihli kemik iliği (Kİ) ve ekstramedüller plazmasitom (EMP) örnekleri olan 24 MM hastası çalışmaya alındı. 17 hasta nüks sırasında EM hastalığa (12 non-paraosseoz, 5 paraosseoz), 7 hasta ise tanı anında EM hastalığa sahipti. Aynı hastadan *yakın zamanlı* alınan çift örnekler (kemik iliği+doku) değerlendirmeye alındı. Formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü doku örneklerinde adezyon molekülleri için immünohistokimyasal boyama gerçekleştirildi.

Bulgular: Nüks hastalıkta EM hastalığı olan hastalarda (n=17) CD44 ekspresyonu değerlendirildiğinde olguların 3'ünde (%17) kemik iliğinde artış, 9'unda (%53) ekstramedüller bölgede artış, 5'inde(%30) ise eşit ekspresyon saptandı. Olgulara ait veriler grafik 1'de verilmiştir.

CXCR4 ekspresyonu için sırasıyla 4 (%23) olguda Kİ'nde artış, 6(%36 olguda) EM bölgede artış ve 7(%41) olguda eşit ekspresyon gözlendi (Grafik 2).

CD56 ekspresyonu için değerlendirilen hastalarda (N=14) 5 (%35) olguda Kİ'nde artış, 4(%30) olguda EM bölgede artış ve 5 (%35) olguda eşit ekspresyon gözlendi (Grafik 3).

Tanı anında EMP saptanan olgularda (n=7) CD44 ekspresyonu değerlendirildiğinde 2(%29) olguda Kİ'nde artış, 2 (%29) olguda EM bölgede artış ve 3 (%42) olguda eşit ekspresyon; CXCR4 için sırasıyla 1 (%14) olguda Kİ'nde artış, 2(%29) olgunda EM bölgede artış ve 4(%57) olguda eşit ekspresyon görüldü. CD56 ekspresyonu için sırasıyla olguların %40'nda Kİ'nde artış, %40'nda EM bölgede artış ve %20'sinde eşit ekspresyon gözlendi.

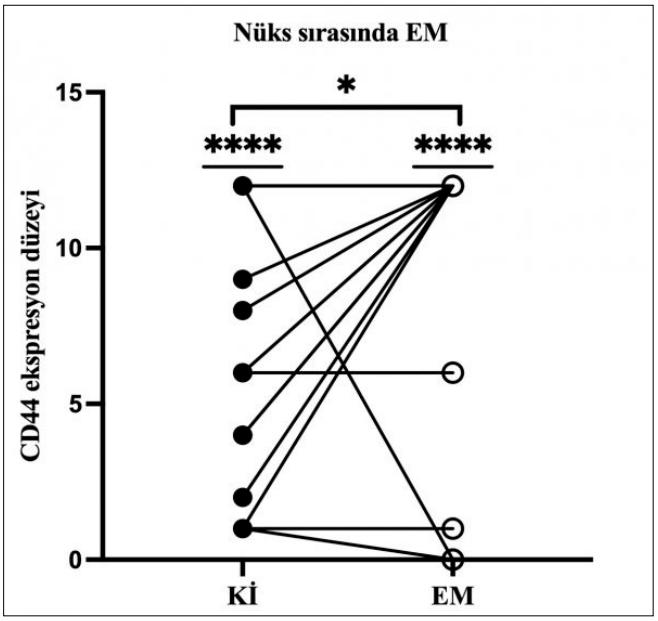
E-kaderin, CD20, CD49a, VLA-4 ve CD103 tüm hasta örneklerinde negatif saptandı.

Sonuç: Adezyon moleküllerinin ekspresyon paternleri, ekstramedüller hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda adezyon moleküllerinin dağılımı değerlendirildiğinde, özellikle CD44 ve CXCR4'ün EM bölgede daha belirgin arttığı, CD56'nın ise heterojen bir dağılım sergilediği görüldü. Bu bulgular, ekstramedüller progresyonda adezyon profillerindeki değişimlerin önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, e-kaderin, CD20, CD49a, VLA-4 ve CD103 tüm olgularda negatif bulunmuş, bu moleküllerin hastalığın ekstramedüller yayılımında anlamlı bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Prognozu kötü ekstramedüller hastalığa yönelik adezyon moleküllerini hedefleyen tedavi stratejileri ileride gündeme gelebilir ve bu alanda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

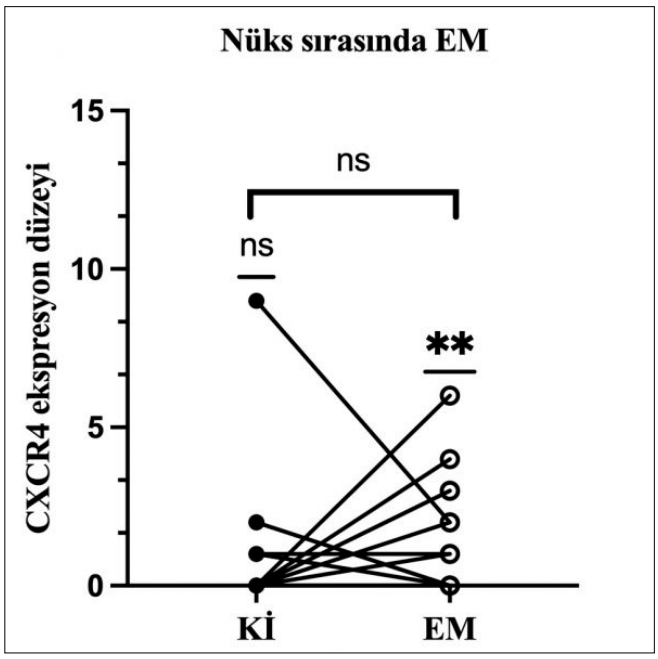
Anahtar kelimeler: multipl miyelom, adezyon molekülleri, ekstramedüller plazmasitom, immünohistokimya

Kaynaklar

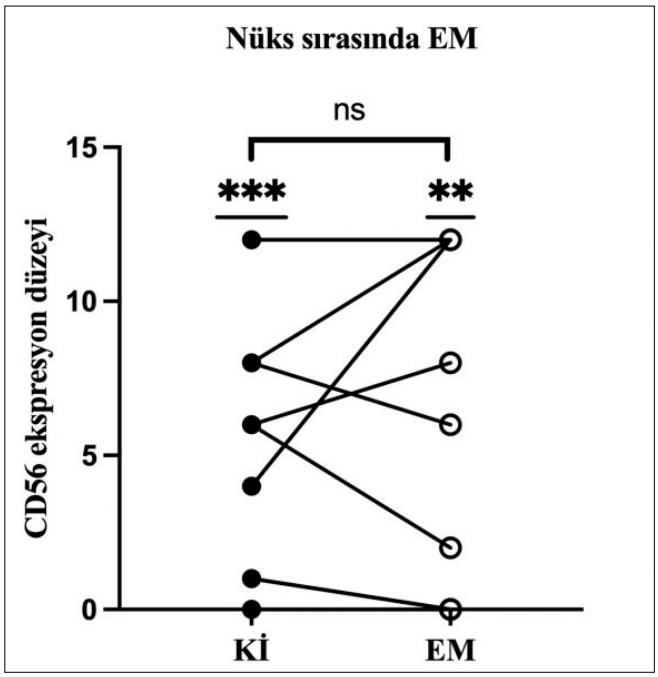
1. Abduh, M. S. (2024). An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. Saudi Journal of Biological Sciences, 31(2), 103920.
2. Wang, L., Shi, M., Sung, A. Y., Yin, C. C., Bai, Y., & Chen, M. (2025, May). Role of the Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma: Impact of Niches on Drug Resistance Mechanisms. In Seminars in Diagnostic Pathology (p. 150916). WB Saunders.



Grafik 1. Wilcoxon Signed Rank testi, her iki grupta da teorik medyana göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.0001$). Mann-Whitney testinde ise EM grubunun (median=12.0) KI grubuna (median=6.0) kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek değerlere sahip olduğunu ortaya koydu ($p=0.0443$).



Grafik 2. Wilcoxon Signed Rank testi BM grubunda anlamlı olmayan bir eğilim saptarken (p=0.0625), EM grubunda teorik medyana kıyasla anlamlı bir artış olduğunu ortaya koydu (p=0.0078). Mann-Whitney testine göre ise, BM (median=0.0) ve EM (median=0.0) grupları arasında anlamlı bir fark göstermedi (p=0.2505).



Grafik 3. Wilcoxon Signed Rank testi hem BM (median=4.0) hem de EM (median=4.0) gruplarında teorik medyana kıyasla anlamlı artış gösterdi (BM: p=0.0010; EM: p=0.0078). Ancak Mann-Whitney testi, iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu (p=0.9317).

SS-81 **Referans Numarası: 392**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASINDA 12-GY VE 8-GY DOZ YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI: AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE ÇOK MERKEZLİ BİR ANALİZ

Taner Tan[1], Gülcan Kökcü[2], Ahmet Umur Topcu[1], Merve Duman[1], Erdem Çığ[1], Güldane Cengiz Seval[2], Selami Koçak Toprak[2], Meltem Kurt Yüksel[2], Pervin Topçuoğlu[2], Olga Meltem Akay[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi

Giriş: Total vücut ışınlaması (TVI), akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında allojenik kök hücre naklinin hazırlık rejimlerinin önemli bir parçası haline gelmiştir. TVI'nın sağkalım, relaps ve minimal rezidüel hastalık (MRD) üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olsa da, optimal doz yoğunluğu konusunda henüz bir fikir birliği sağlanmamıştır. (1-3) Bu çalışmada, 8 Gy ve 12 Gy TVI uygulanan ALL hastalarında sağkalım, engraftman süreleri ve akut graft-versus-host hastalığı (aGVHH) gibi erken dönem sonuçların karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metodoloji: Koç Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi Kök Hücre Nakil Ünitelerinde, 2018–2025 yılları arasında hazırlık rejiminde TVI kullanılarak allojenik nakil yapılan ALL hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri, engraftman süreleri, akut GVHH gelişimi ve sağkalım verileri değerlendirildi. Değişkenlerin etkisi bağımsız örneklem t-testi ve log-rank testi ile analiz edildi.

Bulgular ve Sonuçlar: Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi (medyan yaş 34 [IQR 27–47.5], dağılım 19–66; %50 erkek). Medyan takip süresi 396.5 gündü (IQR 152–1074.5) ve 19 hasta (%47.5) takip süresinde hayatını kaybetti. Donörlerin %37.5'i tam uyumlu kardeş, %55'i tam uyumlu akraba dışı, %7.5'i haploidentik idi. Hastaların 10'unda (%25) 8 Gy, 30'unda (%75) 12 Gy TVI uygulanmıştı. Nötrofil engraftman süresi 8 Gy grubunda ortalama 13.8 gün, 12 Gy grubunda 18.6 gün olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Trombosit engraftman süresi 8 Gy grubunda 15.4 gün, 12 Gy grubunda 21.1 gün bulundu; bu fark anlamlılığa ulaşmadı (p=0.055). 12 Gy grubunda aGVHH oranı %40 (12/30), 8 Gy grubunda %20 (2/10) idi; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.251). Ortalama sağkalım süresi 8 Gy grubunda 680 gün (95% CI: 268–1092), 12 Gy grubunda 1297 gün (95% CI: 917–1678) idi. Sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.456).

Sonuç: Çalışmamız, kullanılan hazırlık rejimlerindeki çeşitlilik ve tüm hastaların MRD statüsünün bilinememesi gibi kısıtlılıklarına rağmen, TVI'daki farklı doz yaklaşımlarını çok merkezli olarak değerlendirme imkânı sunmuştur. Analizlerimizde 12 Gy TVI uygulanan grupta sağkalım daha uzun görünmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, 8 Gy TVI uygulamasının da etkin ve yeterli bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. TVI doz yoğunluğuna ilişkin daha kesin önerilerde bulunabilmek için daha geniş hasta popülasyonlarında ve uygun randomizasyonla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tüm Vücut Işınlaması; Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli; ALL; GVHD; MRD; VOD

Kaynaklar

1. Spyridonidis A, Labopin M, Savani B, Giebel S, Bug G, Schönland S, et al. Reduced 8-gray compared to standard 12-gray total body irradiation for allogeneic transplantation in first remission acute lymphoblastic leukemia: a study of the acute leukemia working party of the EBMT. Hemasphere. 2023;7(1):e812.
2. Spyridonidis A, Labopin M, Savani BB, Giebel S, Schmid C, Peric Z, et al. Retrospective comparison between 12-gray and 8-gray Total body irradiation (TBI) before allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. Blood. 2021;138:1783.
3. Bieri S, Helg C, Chapuis B, Miralbell R. Total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: is more dose better? International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2001;49(4):1071-7.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-82 **Referans Numarası: 394**

YENİ TANI MULTİPL MİYELOMDA TROMBOZ RİSKİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: 589 HASTALIK GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Metban Mastanzade[1], Ulviyya Hasanzade[1], Nur Yonca İnan[2], Farah Jamal Taha[2], Puren Emel[3], Simge Erdem[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
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş: Venöz tromboemboli (VTE), multipl miyelom (MM) tedavisinde görülen en ciddi komplikasyonlardan biri olup mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Özellikle immünomodülatör ajan (IMiD) içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda riskin belirgin şekilde artması, güvenilir risk skorlarının klinik kullanımını gerekli kılmıştır. Bu amaçla geliştirilen SAVED ve IMPEDE skorları çeşitli kohortlarda test edilmiştir.

Bu çalışmada, yeni tanı MM hastalarında ilk 6 ayda gelişen VTE riskini ön görmede SAVED ve IMPEDE skorlarının retrospektif olarak performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kurumumuz Hematoloji kliniğinde tanı almış ve izlemi sürdürülen en az 6 aylık ulaşılabilir verisi olan 589 olgu geriye dönük değerlendirildi. Demografik, klinik ve laboratuvar veriler ile tedavi ayrıntıları kaydedildi. Tanı anında SAVED ve IMPEDE skorları hesaplandı. İlk 6 ayda gelişen ve görüntüleme ile doğrulanan VTE olayları analiz edildi. İstatistiksel analizlerde ROC eğrisi, Mann–Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 61 yıl olup, %55'i erkekti. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. İlk 6 ayda 23 hastada (%4,3) VTE gelişti. SAVED skoru AUC=0,910 (%95 GA: 0,812–1,000; p<0,001) ile çok güçlü bir öngörücü değer gösterdi. IMPEDE skoru da anlamlı idi (AUC=0,852; %95 GA: 0,740–0,965; p<0,001), ancak SAVED skorlamasının ayırt edici gücü daha yüksek %1,2 olarak bulundu Yüksek riskli SAVED skoruna sahip hastalarda VTE gelişme oranı %18 iken, düşük risk grubunda belirlendi. IMPEDE skorunda yüksek risk grubunda oran %11,3, düşük risk grubunda ise %0,9 idi. Hem Mann–Whitney U testi hem de ki-kare analizi, her iki skorun da VTE gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu, ancak SAVED skorlaması daha güçlü bir ilişki sergiledi.

Tartışma: Yeni tanı MM hastalarında birinci sıra tedavide IMiD'lerin yer almasından sonra özellikle erken dönem VTE riskini değerlendirmek için valide edilmiş skorlama sistemlerine gereksinim doğmuştur.

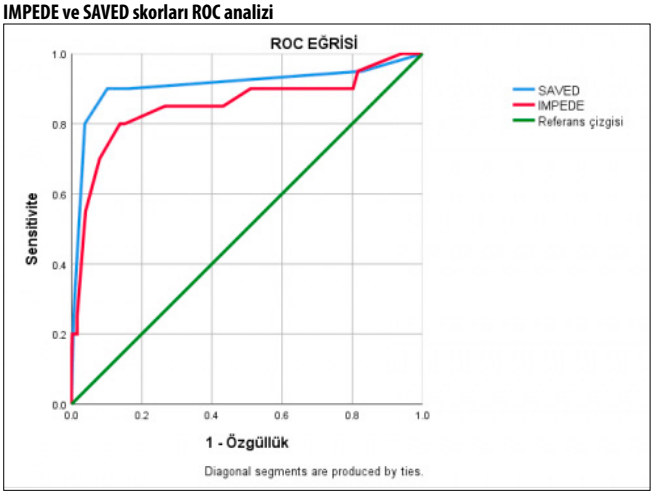
Ülkemizde yapılmış çok merkezli bir çalışmada SAVED skoru anlamlı sonuçlanmamış ve İMPEDE skoruna D- DİMER eklenerek pozitif prediktif değerinin arttığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamız geniş hasta kohortunda gerçekleştirilmiştir. Gerçek yaşam verisi ile tedavi yönetiminde etkin yönlendiricilik açısından önemlidir. SAVED skorunun kolay hesaplanabilen bir skorlama ve pozitif prediktif değerinin çalışmamızda daha yüksek IMPEDE skorlamasına göre daha yüksek bulunmasına dikkat çekersek, günlük uygulamada SAVED skorunun avantajlı olabileceğini vurgulamak istedik.

Öte yandan çalışmalar arası farklılıklar bölgesel popülasyon değişiklikleri ilişkili olabilir. Sonuç olarak çok yönlü daha çok hasta sayısı içeren daha fazla çalışmaya hala gereksinim sürmektedir.

Anahtar kelimeler: SAVED, IMPEDE, tromboz, miyelom

IMPEDE ve SAVED skorları ROC analizi



Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 1		N	% N	Ortalama (Standart sapma)	Median (min-max)
Cinsiyet	Erkek	324	%55		
	Kadın	265	%45		
Yaş (26-94)				61.3(11.5)	
SAVED skor					1(0-6)
SAVED	<2	461	%80.5		
	≥2	111	%19.5		
IMPEDE skoru					5(-3-19)
IMPEDE risk	Düşük	259	%43.9		
	Orta	180	%30.6		
	Yüksek	150	%25.5		
BMI					26(15-42)
İlk 6 ay içinde VTE	YOK	512	%95.7		
	VAR	23	%4.3		
Eritropoez Uyarıcı Ajan Kullanımı	Yok	489	%91.9		
	Var	43	%8.1		
İlk sırada IMiD kullanımı	Yok	213	%39		
	Var	333	%61.		
LMWH veya OAK	Kullanmadı	286	%83.3		
	Profilaksi dozu	223	%9.8		
	Tedavi dozu	37	%6.9		
ISS	1	183	%37.5		
	2	142	%29.0		
	3	163	%33.5		
Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (%)					43(5-95)
Hb (mg/dl)				10.74(2.21)	
WBC (109/L)					6,5(0,8 - 35,5)
PLT (109/L)					226.5 (54.9-742)
LDH (U/L)					179(28-1689)
İlk sıra tedavi sonrası OKİT'e ilerleyen hasta	0	270	54.8%		
	1	223	45.2%		

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-83 **Referans Numarası: 395**

NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMADA LP-IPS UYGULAMASIYLA RİSK SINIFLAMASI VE SAĞKALIM ANALİZİ: YEDİ MERKEZLİ TÜRKİYE KOHORTU

Taner Tan[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Ahmet Umur Topçu[1], Arda Bayer[3], Ebru Pekgüç[4], Süreyya Yiğit Kaya[5], Zafer Serenli Yeğen[6], Hacer Berna Afacan Öztürk[7], Leylagül Kaynar[5], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi
[2]Ege Üniversitesi
[3]Marmara Üniversitesi
[4]Amerikan Hastanesi
[5]İstanbul Medipol Üniversitesi
[6]Özel Doruk Nilüfer Hastanesi
[7]Etlik Şehir Hastanesi

Giriş: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL), Hodgkin lenfomanın bir kategorisi olarak kabul edilen yavaş ilerleyen nadir bir lenfoma tipidir. Klasik Hodgkin lenfomadan farklı olarak NLPHL'nin malign hücreleri B hücresi antijenlerini ifade eder ve hastaların çoğu erken evre hastalıkla prezente olur. NLPHL, nüks olasılığının yüksek olmasına rağmen uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir(1). Çalışmamızda, NLPHL'li hastalarımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve yakın zamanda tanımlanan Lenfosit-predominant Uluslararası Prognostik Puanı (LP-IPS) ile prognozlarının belirlenmesi amaçlanmıştır(2).

Yöntem: 2010 – 2025 yılları arasında yedi merkezde tanı almış toplam 92 NLPHL hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, evre, tedavi rejimleri, relaps ve sağkalım durumları dosyalarından kaydedildi. LP-IPS, dört parametre (≥45 yaş, evre III–IV, hemoglobin <10.5 g/dL, splenik tutulum) üzerinden hesaplandı. 0-1 puan düşük risk, 2 puan orta risk, 3-4 puan yüksek risk olarak gruplandı(2). Prognostik faktörler tek değişkenli Cox regresyon ile değerlendirildi. LP-IPS gruplarına göre genel ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier analizleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 92 hastanın medyan yaşı 44.5 (IQR 34-58.5, dağılım 19-85) olup, 57'si erkekti (%62.0). Medyan takip süresi 4.5 yıldı (IQR 2.6-8.0, dağılım 0.2-14.8). Hastaların 52'si (%56.5) evre III veya IV olarak tanımlandı. Tanı anında hastaların 26'sında (%28.3) en az bir B semptomu, 15'inde (%16.3) ikiden fazla B semptomu vardı. Bulky (>7.5 cm) hastalığı olan 2 hasta (%2.2), 5 cm'den büyük kitlesi olan 13 hasta (%14.1), ekstranodal tutulumu olan 31 hasta (%33.7), splenik tutulumu olan 26 hasta (%28.3) vardı. Hastaların 23'ünde (%25.0) LDH yüksekliği, 11'inde (%12) 10.5 g/dL altında hemoglobin düşüklüğü mevcuttu. En çok R-CHOP (n=41, %44.6) ve ABVD (n=34, %37.0) tedavileri uygulandı.

Takip süresince 21 hastada (%22.8) relaps, 12 hastada (%13) exitus görüldü. Tek değişkenli Cox regresyonu ile progresyonsuz sağkalım analizlerinde B semptomu varlığı (HR: 2.89, %95 CI: 1.16–7.17, p=0.022), 2'den fazla B semptomu varlığı (HR: 3.36, %95 CI: 1.29–8.76, p=0.013), ve tanı anında hemoglobin düşüklüğü (HR: 3.48, %95 CI: 1.13–10.72, p=0.030). anlamlı belirleyicilerdi. Genel sağkalım için anlamlı veya anlamlıya yakın belirleyiciler ise iki veya daha fazla B semptomu olması (HR: 6.17, %95 CI: 1.88–20.25, p=0.003), ekstranodal tutulum varlığı (HR: 6.00, %95 CI: 1.59–22.68, p=0.008), splenik tutulum varlığı (HR: 4.81, %95 CI: 1.41–16.43, p=0.012), hemoglobin düşüklüğü (HR: 9.01, %95 CI: 2.67–30.44, p<0.001), 45 yaş üstü olmak (HR: 3.54, %95 CI: 0.93–13.45, p=0.063), ve tanı anında evre III–IV hastalıktı (HR: 4.11, %95 CI: 0.90–18.78, p=0.068).

Kaplan–Meier eğrileri, LP-IPS kategorisine göre yüksek risk grubundaki hastalarda progresyonsuz sağkalımın belirgin şekilde daha kısa olduğunu gösterdi. Ortalama sağkalım süresi düşük risk grubunda 2904 gün, orta risk grubunda 3045 gün, yüksek risk grubunda ise 1778 gün olarak hesaplandı (Şekil 1). Log-rank testi, gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda bir fark gösterdi (χ^2=4.791, df=2, p=0.091). Genel sağkalım için yapılan Kaplan–Meier analizinde Log-rank testi, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu ortaya koydu (χ^2=19.131, df=2, p<0.001). Ortalama sağkalım süresi düşük risk grubunda 4860 gün, orta risk grubunda 4383 gün (95% CI: 3495–5271), yüksek risk grubunda ise 1900 gün olarak hesaplandı (Şekil 2).

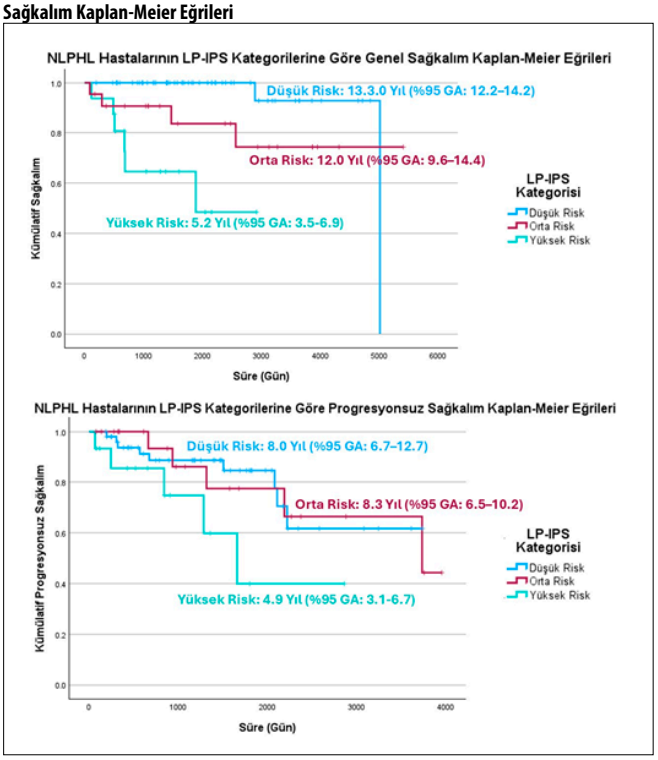
Sonuç: Ülkemizden 7 merkezde tedavi edilen 92 NLPHL hastasını kapsayan bu çalışmada, sağkalım üzerine etkili olabilecek çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde bazı faktörler anlamlı bulunmakla birlikte, Kaplan–Meier analizleri özellikle LP-IPS yüksek risk grubundaki hastalarda hem progresyonsuz sağkalımın hem de genel sağkalımın belirgin şekilde daha kısa olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, nadir bir Hodgkin Lenfoma alt tipi olan NLPHL'de LP-IPS'in Türk hasta popülasyonunda da geçerli ve değerli bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamız, LP-IPS'in yüksek riskli NLPHL'lı hastaları belirlemek ve düşük LP-IPS skorlarına sahip hastalarda gelecekteki prospektif klinik çalışmalar ışığında tedavinin azaltılmasını sağlayabilecek bir skor olduğunu desteklemiştir.

Anahtar kelimeler: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, LP-IPS, Relaps, Sağkalım, Prognostik faktör, B semptomu

Kaynaklar

1. Salvaris RT, Allanson BM, Collins G, Cheah CY. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: advances in disease biology, risk stratification, and treatment. Haematologica. 2024;109(11):3476.
2. Binkley MS, Flerlage JE, Savage KJ, Akhtar S, Steiner R, Zhang X-Y, et al. International prognostic score for nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(19):2271-80.

NLPHL Hastalarının LP-IPS Kategorilerine Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrileri



Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-84 **Referans Numarası: 398**

TÜRK POPÜLASYONUNDA RHD VARYANTLARININ MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU: POPÜLASYONA ÖZGÜ TANI STRATEJİLERİ GELİŞTİRMEYE YÖNELİK ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

İbrahim Eker[1,10], Deniz Aşlar Öner[2], Özer Öner[3], Cem Karaosmanoğlu[4], Neslihan Andıç[5,10], Özlem Tüfekçi[6,10], Fergün Yılmaz[7,10], Fatih Demirkan[8], Saliha Handan Yıldız[4], Müjgan Özdemir Erdoğan[4], Savaş Aslan[3], Gizem Kök[9], Hüseyin Onay[9]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şuhut Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
[4]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[5]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[7]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Multigen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
[10]Türk Hematoloji Derneği Transfüzyon Tıbbı Kan Bankacılığı Ve Hemaferez Bilimsel Alt Komitesi

Amaç: RhD varyantları, alloimmünizasyon riskleri nedeniyle transfüzyon tıbbında önemli zorluklar oluşturmaktadır. Birçok popülasyon için moleküler karakterizasyon mevcut olmasına rağmen, Türkiye'nin kendine özgü genetik mirasına rağmen kapsamlı Türk verisi sınırlıdır. Bu çalışma, Türkiye'deki RhD varyantlarının moleküler profilini belirlemeyi ve popülasyona özgü tanı stratejileri için temel oluşturmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çok merkezli prospektif çalışma, Temmuz 2022 ile Ocak 2025 tarihleri arasında yürütülmüş olup, Türk Hematoloji Derneği tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2022-14). Çalışmaya, dört üniversite hastanesinin transfüzyon merkezlerinden toplanan 21 RhD varyantı, 9 RhD-negatif ve 5 RhD-pozitif kontrol örneği olmak üzere toplam 35 örnek dâhil edildi. Genomik DNA, EDTA ile antikoagüle edilmiş tam kandan QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak izole edildi. *RHD* geninin tüm 10 ekzonu, gen-spesifik primerler ile seçici olarak amplifiye edilmiş ve moleküler karakterizasyon amacıyla çift yönlü Sanger dizilemesine tabi tutuldu. Serolojik değerlendirme, fenotipik D durumunu doğrulamak ve serolojik uyumsuzlukları belirlemek amacıyla standartlaştırılmış monoklonal anti-D reaktifleri kullanılarak sütun aglütinasyon (jel santrifügasyon) teknikleri ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Toplam 35 örnek analiz edildi (17'si erkek, %48,57; 18'i kadın, %51,43). DNA konsantrasyonları 28-435 ng/µL arasında değişmekteydi (ortalama: 157,9±94,3 ng/µL). Çalışmaya dâhil edilen beş Rh pozitif kontrol örneğinin tamamı PCR (Polimeraz Zincir Reaksyionu) ile eksiksiz şekilde amplifiye edildi ve dizi analizleri normal olarak değerlendirildi. Buna karşılık, dokuz Rh negatif kontrol örneğinde PCR amplifikasyonu başarısız oldu. Çalışmaya alınan 21 Rh varyant fenotipi gösteren örnekten 15'inde, PCR amplifikasyonunda kısmi başarısızlık (en az bir, en fazla üç ekzon düzeyinde) gözlendi. Bu örneklerde genotip-fenotip korelasyonunun netleştirilmesi amacıyla, *RHD* genine ait delesyon, duplikasyon veya hibrit allellere yönelik ileri analizler yapıldı. Çalışmadaki 13 Rh varyant fenotipe sahip örnekte fenotip ile uyumlu olarak iki homozigot *RHD*09.01.02 (RHD*DAR1.02)*, yedi heterozigot *RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*, bir heterozigot *RHD*01W.5 (RHD*weak D type 5)*, bir heterozigot *RHD*07.01 (RHD*329C)*, bir heterozigot *RHD*165T (DBO-1)* ve bir homozigot *RHD*05.05 (RHD*697A)* varyantı saptandı. Ön analiz, Avrupa varyant paternlerinden farklı bir oran ortaya koymuştur.

Sonuç: Bu çalışma, Türkiye'deki çeşitli merkezlerden toplanan örneklerdeki RhD varyantlarının ilk kapsamlı moleküler karakterizasyonunu sunmakta olup, Avrupa ve Asya kohortlarında bildirilenlerden önemli ölçüde farklılık gösteren, popülasyona özgü allel oranları ortaya koymaktadır. Potansiyel *RHD-CE* hibrit alelleri dahil olmak üzere teknik açıdan zorluk teşkil eden varyantların yüksek prevalansı ve küresel veri tabanlarında yeterince temsil edilmeyen nadir polimorfizmler, Türkiye'ye özgü moleküler tanı stratejilerine duyulan kritik ihtiyacı vurgulamaktadır. Ayrıca, verilerimiz serolojik testlerin rutin RhD tiplemesinin temel taşı olmaya devam etmesine rağmen, zayıf D ve kısmi D varyantlarını tespit etmedeki sınırlamalarının moleküler yaklaşımların entegrasyonunu gerektirdiğini göstermektedir. Çalışmamızda toplam 35 olgu analiz edilmiştir. Bunların 9'u serolojik olarak RhD-negatif, 5'i RhD-pozitif kontrol, geri kalan 21 olgu ise başlangıçta kan bankacılığı rutininde serolojik yöntemlerle RhD-negatif olarak değerlendirilen varyantlardır. Moleküler analiz sonucunda bu 21 olgunun farklı RhD varyantları taşıdığı (3 kısmi D, 8 zayıf D ve 2 nadir varyant) gösterilmiştir (Tablo 1A ve Tablo 1B). Bu sonuçlar, gereksiz anti-D profilaksisini önlemede ve klinik olarak anlamlı varyantların doğru tanımlanmasını sağlamada moleküler genotiplemenin kritik tamamlayıcı rolünü vurgulamaktadır. Bu sonuçlar, ulusal RhD genotipleme programlarının uygulanması ve popülasyona özel tanı kitlerinin geliştirilmesi için güçlü bir bilimsel gerekçe sunmakta olup, bu yaklaşımlar transfüzyon güvenliğini önemli ölçüde artıracak ve RhD yanlış tiplemesi ile alloimmünizasyon riskiyle ilişkili sağlık maliyetlerini azaltacaktır.

Bu çalışma Türk Hematoloji Derneğinin Finansal desteği ile gerçekleştirilmiştir. Türk Hematoloji Derneği'ne (Proje No: 2022-14), katılımcı hastanelerdeki transfüzyon merkezi çalışanlarına ve katılmayı kabul eden hastalara çok teşekkür ederiz.

Anahtar kelimeler: RhD varyantları, kan grubu genotiplendirme, Sanger dizileme, transfüzyon tıbbı, Türk popülasyonu

Kaynaklar

1. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood. 2000;95(2):375-387.
2. Flegel WA. The genetics of the Rhesus blood group system. Blood Transfus. 2007;5(2):50-57.
3. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and newborn. Blood Rev. 2000;14(1):44 61.
4. Klein HG, Anstee DJ. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 12th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2014.
5. Wagner FF, Flegel WA. The molecular basis of the Rh blood group phenotypes. Immunohematology. 2004;20(1):23-36.
6. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA. Molecular basis of weak D phenotypes. Blood. 1999;93(1):385-393.
7. Shao CP. Transfusion of RhD-positive blood in "Asia type" DEL recipients. N Engl J Med. 2010;362(5):472-473.
8. Daniels G. Variants of RhD--current testing and clinical consequences. Br J Haematol. 2013;161(4):461 470.
9. Hemker MB, Ligthart PC, Berger L, van Rhenen DJ, van der Schoot CE, Wijk PA. DAR, a new RhD variant involving exons 4, 5, and 7, often in linkage with ceAR, a new Rhce variant frequently found in African blacks. Blood. 1999;94(12):4337-4342.
10. Ye L, Wang P, Gao H, Zhang J, Wang C, Li Q, et al. Partial D phenotypes and genotypes in the Chinese population. Transfusion. 2012;52(2):241-246.
11. Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. J Biosoc Sci. 2008;40(1):137-148.
12. Alkan C, Kavak P, Somel M, Gokcumen O, Ugurlu S, Saygi C, et al. Whole genome sequencing of Turkish genomes reveals functional private alleles and impact of genetic interactions with Europe, Asia and Africa. BMC Genomics. 2014;15:963.
13. Flegel WA, von Zabern I, Wagner FF. Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations. Transfusion. 2009;49(3):465-471.
14. Polin H, Danzer M, Gaszner W, Broda D, St-Louis M, Pröll J, et al. Identification of RHD alleles with the potential of anti-D immunization among seemingly D- blood donors in Upper Austria. Transfusion. 2009;49(4):676-681.
15. Crottet SL, Henny C, Meyer S, Still F, Stolz M, Gottschalk J, et al. Implementation of a mandatory donor RHD screening in Switzerland. Transfus Apher Sci. 2014;50(2):169-174.
16. Safic Stanic H, Dogic V, Herceg I, Jagnjic S, Bingulac-Popovic J, Babic I, et al. D variants in the population of D-negative blood donors in the north-eastern region of Croatia. Transfus Med. 2021;31(1):43-47.
17. Wagner FF, Flegel WA. RHCE represents the ancestral RH position, while RHD is the duplicated gene. Blood. 2002;99(6):2272-2273.
18. Flegel WA. Molecular genetics and clinical applications for RH. Transfus Apher Sci. 2011;44(1):81-91.
19. Berkman CC, Dinc H, Sekeryapan C, Togan I. Alu insertion polymorphisms and an assessment of the genetic contribution of Central Asia to Anatolia with respect to the Balkans. Am J Phys Anthropol. 2008;136(1):11-18.

Tablo 1-A. Serolojik ve Moleküler RhD Tipleme Sonuçları Arasındaki Uyuşmazlıklar

Tablo 1-A. Serolojik ve Moleküler RhD Tipleme Sonuçları Arasındaki Uyuşmazlıklar

Örnek Kodu	Serolojik Sonuç	Genetik Sonuç	Genotip Sınıflandırması	Uyuşmazlık Nedeni	Doğru Sonuç (Klinik Yönetim)
S15	RhD-negatif	***RHD*09.01.02 (RHD*DAR1.02)*** c.602C>G; c.667T>G; c.744C>T; c.957G>A; c.1025T>C	Parsiyel D	Epitop kaybı/yapısal değişim	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S16	RhD-negatif	***RHD*01W.5 (RHD*weak D type 5)*** c.446C>A	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S17	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S18	RhD-negatif	Exon 4-5 amplification failure	Belirlenemedi (Muhtemelen hibrid)	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S19	RhD-negatif	Exon 4-5 amplification failure	Belirlenemedi (Muhtemelen hibrid)	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S20	RhD-negatif	***RHD*05.05 (RHD*697A)*** c.697G>A	Nadir RhD varyant	Olası kalitatif epitop değişimi	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S21	RhD-negatif	Failure of amplification of exon 1	Belirlenemedi	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S22	RhD-negatif	***RHD*07.01 (RHD*329C)***	Parsiyel D	Epitop kaybı/yapısal değişim	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S23	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S24	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S25	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S26	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif

Tablo 1-B. Serolojik ve Moleküler RhD Tipleme Sonuçları Arasındaki Uyuşmazlıklar

Tablo 1-B. Serolojik ve Moleküler RhD Tipleme Sonuçları Arasındaki Uyuşmazlıklar

S27	RhD-negatif	Failure of amplification of exon 1	Belirlenemedi	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S28	RhD-negatif	***RHD*165T (DBO-1)*** c.165C>T	Nadir RhD varyant	Olası kalitatif epitop değişimi	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S29	RhD-negatif	Failure of amplification of exon 1	Belirlenemedi	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S30	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S31	RhD-negatif	Failure of amplification of exon 1	Belirlenemedi	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S32	RhD-negatif	***RHD*09.01.02 (RHD*DAR1.02)*** c.602C>G; c.667T>G; c.744C>T; c.957G>A; c.1025T>C	Parsiyel D	Epitop kaybı/yapısal değişim	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif
S33	RhD-negatif	Failure of amplification of exon 1	Belirlenemedi	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S34	RhD-negatif	Failure of amplification of exons 1,4,5	Belirlenemedi	Olası RhD-CE hibrid/ ekzon delesyonu	Daha ileri testler önerildi
S35	RhD-negatif	***RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1)*** c.809T>G	Zayıf D	Azalmış antijen yoğunluğu	Hasta ise: RhD negatif; Donör ise: RhD pozitif

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-85 Referans Numarası: 400

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE LABORATUAR DEĞERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Eda Tosun[1], Hakan Oral[1,2], Ümit Yavuz Malkan[1,2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakultesi İç Hastalıkları Abd
[2]Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Literatürde orak hücre hastalığı olan hastalarda kanama ve tromboz sıklığı, bunların nasıl yönetildiği, tromboz riski ile glomerüler filtrasyon hızı, hemoglobin ve lökosit düzeyleri arasındaki ilişki, hemoglobin S düzeyleri ile hidroksiüreden elde edilen fayda arasındaki ilişki, tromboz riskinin kanama parametreleri, enfeksiyon parametreleri, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkili olup olmadığı, kanama riski durumlarının değerlendirilmesi ve en sık kanama bölgeleri hakkında veriler bulunurken, tanı konulan hastalara ait gerçek yaşam verileri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi polikliniklerine başvuran orak hücreli anemi hastalığına ilişkin ve tüm bu parametreleri içeren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada;

- Kanama ve tromboz sıklıkları ve bunların nasıl yönetildiği,
- Tromboz riskleri ile glomerüler filtrasyon hızı, hemoglobin ve lökosit düzeyleri arasındaki ilişki,
- Hemoglobin S düzeyleri, hidroksiüre ve klinik seyir arasındaki ilişki,
- Tromboz riskinin kanama parametreleri, enfeksiyon parametreleri, tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkili olup olmadığı,
- Kanama riski durumlarının değerlendirilmesi ve en sık görülen kanama Kaynakları,
- Orak hücreli anemi hastalarında egzersiz durumu ve hastalığın seyri üzerindeki etkisi,
- Hastaların demir yüklenmesi, sekonder hemokromatozis ve şelatör kullanımı,
- Kriz sıklığı ve nasıl yönetildiği,
- Kriz sıklığının klinik etkileri,
- Hidroksiüre kullanımı ve inme sıklığı arasındaki ilişki,
- Direkt oral antikoagülanların etkinliğinin belirlenmesi,
- Omega-3 ve D vitamini takviyeleri ile ağrılı krizler arasındaki ilişki,
- Eritrosit değişim uygulamalarının incelenmesi,
- Aşılama durumunun değerlendirilmesi ve Klinik Sonuçlar Düşünceler,
- Orak hücreli anemide pulmoner hipertansiyon ve pulmoner tromboembolizm arasındaki ilişkinin incelenmesi,
- Ağrılı krizlerde opioid kullanımı ve bağımlılığı,
- Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne başvuran orak hücreli anemi hastalarının sosyodemografik verileri, klinik sunumları, tedavi ve yönetimi ve laboratuvar bulguları dahil olmak üzere diğer tüm parametreleri ile ilgili gerçek yaşam verileri sunarak;
- Kanama ve tromboz risklerini değerlendirmek ve önleyici tedbirler almak,
- Hasta takibi sırasında ilaç dozlarını ayarlamak ve hedef dozları artırmak için hidroksiüre kullanımında yanıt beklentilerini tahmin etmek,
- Tromboz riskini tahmin etmek için testler seçmek ve rasyonel test seçimine içgörü sağlamak,
- En yaygın kanama Kaynakları hakkında veri sağlamak ve erken tanıya katkıda bulunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: orak hücreli anemi hastalığı, sikcle cell disease, tromboz, hidroksiüre

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-86 Referans Numarası: 408

İLERİ YAŞ (≥60 YAŞ) DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMASI OLAN HASTALARDA TEDAVİ YANIT VE TOKSİSİTELERİ İLE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN İNCELEMESİ: 186 HASTAYI İÇEREN TEK MERKEZ DENEYİMİ

Kubilay Tay[1], Süha Yıldız[2], Mehmet Kaan Ortadağ[2], Ali Ahadzade[3], Deniz Özmen İbiş[3], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Muhlis Cem Ar[3], Zafer Başlar[3], Ahmet Emre Eşkazan[3]

[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, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İleri yaş diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) için kötü bir prognostik faktördür. Yaşlı hasta grubunda, tedavi yöntemi eşlik eden komorbiditeler ve/veya performans durumu göz önünde bulundurularak belirlenir. Bu çalışmada, DBBHL tanılı yaşlı hastalarda tedavi yanıtları ve toksisiteleri ile sağkalımı etkileyebilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 2008-2023 yılları arasında tedavi edilen 60 yaş ve üzeri DBBHL tanılı hastaları değerlendiren tek merkezli, geriye dönük bir çalışmadır. Hastaların demografik özellikleri, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skoru, Charlson komorbidite indeksi (CCI), tedavi dağılımları, tedavi yanıtları, tedavi toksisiteleri ile progresyonsuz (PFS) ve genel (OS) sağkalım üzerindeki faktörleri inceledik. Hasta kohortu ayrıca 60-69, 70-79 ve ≥80 yaş olmak üzere üç yaş kategorisine ayrıldı ve bu üç grup birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: 186 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastaların %51,6'sı kadındı (Tablo 1). Ortanca tanı yaşı 71 (aralık, 60-90 yıl) ve ortanca takip süresi 19 aydı (aralık, 1-129 ay). Hastaların %46'sı (n=85) 60-69, %41'i (n=77) 70-79 ve %13'ü (n=24) 80 yaş ve üzerindeydi. R-CHOP tüm yaş gruplarında en yaygın birinci basamak tedaviydi (Şekil 1). Takip sırasında 29 hastaya (%15,6) konsolidasyon veya palyatif amaçlı RT uygulanmıştı. Birinci basamak tedaviyi takiben, tam yanıt oranları 60-69 yaş kategorisinde anlamlı düzeyde olmasa da 70-79 ve ³80 yaş gruplarına göre daha yüksekti (sırasıyla, %79,5, %67,8 ve %56,3, *p*=0.175) (Şekil 2). Nötropeni (%43) en sık görülen 3-4. derece yan etkiydi. 28 hastada (%15) ikinci basamak tedaviye uygulanmıştı ve bunlardan sadece dördüne otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Takip sırasında 78 hasta (%42) ölmüştü ve ölüm oranları 60-69, 70-79 ve ≥80 yaş gruplarında sırasıyla %31, %49 ve %54 idi (*p*=0.001). Tüm hasta grubunda ortanca PFS'ye ulaşılamadı ve ortanca OS 70 ay idi (aralığı 1-129 ay, %95 GA: 53-86). PFS ve OS, ≥80 yaş hastalarda diğer

yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısaydı (sırasıyla, p=0.015 ve p=0.001) (Şekil 3). Yaştaki her bir birim artış, mortalite riskinde %7'lik bir artışla ilişkiliydi (HR 1,07, %95 GA: 1,04-1,11, p<0.001). Ortanca OS, CCI skorları 0-2 olan 153 hastanın (%82), >3 olan 33 hastaya (%18) göre anlamlı derecede daha yüksekti (73 ay vs. 22 ay, p=0.035). Alt yaş grubu analizinde, 60-69 yaş arasında düşük CCI skoruna sahip hastalarda ortanca OS'ye ulaşılamamış olup, yüksek risk skoruna sahip hastalarda ortanca OS 25 ay olarak saptandı ve 60-69 yaş grubunda komorbiditelerin sağkalımı etkilediği gözlemlendi (p=0.003). 70-79 yaş grubunda düşük CCI skoruna sahip hastalarda ortanca OS 44 ay ve yüksek CCI skoru olanlarda ise 23 ay olup, iki grup arasında sağkalım farkı gözlenmedi (p=0.95), keza ≥80 yaş grubunda ise düşük komorbidite skoruna sahip hastalarda ortanca OS 28 ay iken yüksek komorbidite skoruna sahip hastalarda ortanca OS 15 ay idi ve bu iki grup arasında da sağkalım farkı gözlenmedi (p=0.618). Benzer şekilde, ECOG 0-1 olan hastalarda ortanca OS ECOG ≥2 olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu (104 ay vs. 22 ay, p<0.001). Laktat dehidrogenaz (LDH) ≥250 U/L grubunda mortalite riski, normal LDH seviyesine sahip hastalara göre 2,9 kat daha yüksekti (HR 2.90, %95 CI: 1,70-4,95, p<0.001). Çok değişkenli analizde, yüksek LDH ve ileri evre hastalık, PFS için bağımsız risk faktörleriydi (sırasıyla, p=0.0021 ve p=0.028) (Tablo 2). İleri yaş, ileri evre hastalık ve yüksek LDH de OS için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (sırasıyla, p<0.001, p<0.001 ve p=0.02) (Tablo 3).

Tartışma: Hodgkin dışı lenfomalar arasında en sık görülen DBBHL'dir ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşlı hastalarda ideal tedavi seçeneğini bulmak, hastaların eşlik eden hastalıkları ve düşük performansları nedeni ile zorluk oluşturmaktadır. Günümüzde yaşlı hastalarda da en çok tercih edilen tedavi modalitesi R-CHOP olarak yerini korumakta ancak yaşlı hastaların beraberinde taşıdığı komorbiditeler R-CHOP uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Çalışmamızda da birinci basamak tedavi olarak en sık kullanılan rejim R-CHOP'tu ve en sık görülen toksisite nötropeniydi. Bununla beraber yoğun tedavi seçeneği olan R-CHOP'un uygulandığı hastaların sağkalımı diğer tedavi rejimlerine göre daha uzundu. 60-69 yaş grubundaki hastalar, birinci basamak tedaviyi takiben en yüksek tam yanıt oranına sahipti. Hastalarımızın %40'tan fazlası takip sırasında ölmüştü ve beklendiği gibi ölen hastaların yüzdesi, >80 yaş kategorisinde en yüksekti. Uluslararası prognostik sınıflamalarda kullanılan parametrelerin yanı sıra bu çalışmada CRP ve albümin gibi parametrelerin tek değişkenli analizde sağkalımı etkilediği görüldü. Daha ileri yaş, ileri evre hastalık ve yüksek LDH'nin sağkalım için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. DBBHL tanılı yaşlı hastalarda prognoz tayininde farklı parametrelerin yer aldığı geniş hasta tabanlı çalışmalara duyulan ihtiyacın yanı sıra sitogenetik analizler ve yeni nesil gen dizilimlerinin çalışılması önemini arttırmakta. Yaşlı hastaların yönetiminde etkili ve özellikle daha az toksik tedavi seçeneklerine halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Eastern Cooporative Oncology Group (ECOG), Progresyonsuz Sağkalım (PFS), Ortanca Sağkalım (OS)

Kaynaklar

1] L. M. Morton, S. S. Wang, S. S. Devesa, P. Hartge, D. D. Weisenburger, and M. S. Linet, "Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001," Blood, vol. 107, no. 1, pp. 265–276, Jan. 2006, doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.

2] J. O. Armitage and D. D. Weisenburger, "New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.," Journal of Clinical Oncology, vol. 16, no. 8, pp. 2780–2795, Aug. 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780.

3] L. H. Sehn et al., "Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia," Journal of Clinical Oncology, vol. 23, no. 22, pp. 5027–5033, Aug. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.09.137.

4] "A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma," New England Journal of Medicine, vol. 329, no. 14, pp. 987–994, Sep. 1993, doi: 10.1056/NEJM199309303291402.

5] L. H. Sehn et al., "The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP," Blood, vol. 109, no. 5, pp. 1857–1861, Mar. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.

6] Z. Zhou et al., "An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era," Blood, vol. 123, no. 6, pp. 837–842, Feb. 2014, doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.

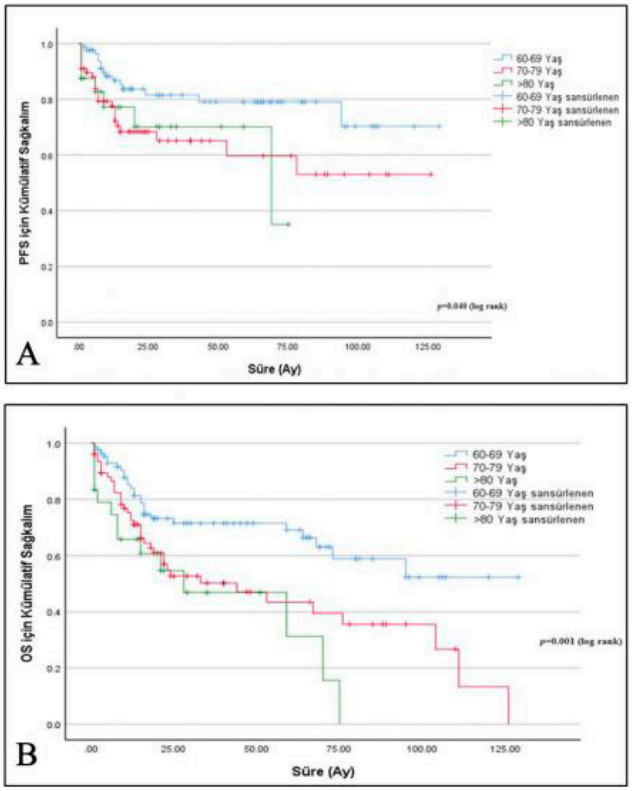
7] F. Peyrade et al., "Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial," Lancet Oncol, vol. 12, no. 5, pp. 460–468, May 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.

8] P. J. Lugtenburg and P. G. N. J. Mutsaers, "How I treat Elderly Patients with DLBCL in the frontline setting.," Blood, Nov. 2022, doi: 10.1182/blood.2020008239.

9] A. A. Moccia et al., "Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines," Blood Adv, vol. 5, no. 5, pp. 1483–1489, Mar. 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2020002982.

10] P. A. Fields et al., "De Novo Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Gemcitabine, and Prednisolone in Patients With Cardiac Comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute Trial," Journal of Clinical Oncology, vol. 32, no. 4, pp. 282–287, Feb. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.49.7586.

Hasta grupları için PFS (A) ve OS (B)



Şekil 3. Hasta grupları için PFS (A) ve OS (B).

Hastaların demografik verileri

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.

Parametre	Bütün Hastalar	60-69 Yaş	70-79 Yaş	≥80 Yaş	*p* değeri
Ortanca yaş, yıl (aralık)	71 (60-90)	66 (60-90)	74 (70-79)	82 (80-90)	-
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	96 (51.6)	41 (42.7)	41 (42.7)	14 (14.6)	0.636[a]
Erkek	90 (48.4)	44 (48.9)	36 (40)	10 (11.1)	
B semptomu, n (%)					
Var	78 (43)	35 (44.9)	36 (46.1)	7 (9)	0.315[a]
Yok	104 (57)	49 (47.1)	39 (37.5)	16 (15.4)	
Evre, n (%)					
1	27 (14.5)	15 (55.6)	11 (40.7)	1 (3.7)	0.097[a]
2	25 (13.4)	15 (60)	10 (40)	0	
3	40 (21.5)	15 (37.5)	16 (40)	9 (22.5)	
4	94 (50.5)	40 (42.6)	40 (42.6)	14 (14.8)	
Ekstranodal tutulum, n (%)					
Var	128(68.8)	56 (43.8)	54 (42.2)	18 (14)	0.668[a]
Yok	58 (31.2)	29 (50)	23 (39.7)	6 (10.3)	
Kemik iliği tutulumu, n (%)					
Var	30 (23.4)	17 (56.6)	12 (40)	1 (3.4)	0.098[a]
Yok	98 (76.6)	39 (39.8)	42 (42.9)	17 (17.3)	
Kitlesel hastalık, n (%)					
Var	35 (19.4)	16 (45.7)	12 (34.3)	7 (20)	0.259[a]
Yok	145 (80.6)	67 (46.2)	63 (43.4)	15 (10.3)	
Charlson komorbidite indeksi, n (%)					
0-2	153 (82.3)	71 (46.4)	61 (39.9)	21 (13.7)	0.620[a]
≥3	33 (17.7)	14 (42.4)	16 (48.5)	3 (9.1)	
ECOG, n (%)					
0	22 (12.3)	12 (54.5)	8 (36.4)	2 (9.1)	**0.005**[b]
1	97 (54.2)	55 (56.7)	33 (34)	9 (9.3)	
2	28 (15.6)	6 (21.4)	18 (64.3)	4 (14.3)	
3	28 (15.6)	8 (28.6)	15 (53.6)	5 (17.9)	
4	4 (2.2)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	
Histolojik alt tip, n (%)					
GCB	72 (45.9)	39 (54.2)	25 (34.7)	8 (11.1)	**0.028**[b]
ABC	81 (51.6)	28 (34.6)	41 (50.6)	12 (14.8)	
IPI risk, n (%)					
Düşük	26 (14)	14 (53.8)	10 (38.5)	2 (7.7)	**0.022**[a]
Düşük-Orta	43 (23.1)	23 (53.5)	17 (39.5)	3 (7)	
Orta-Yüksek	50 (28.4)	29 (58)	16 (32)	5 (10)	
Yüksek	57 (32.4)	15 (26.3)	31 (54.4)	11 (19.3)	
R-IPI risk, n (%)					
Çok iyi	14 (8)	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	0.436[a]
İyi	55 (31.3)	29 (52.7)	22 (40)	4 (7.3)	
Kötü	107(60.8)	44 (41.1)	47 (43.9)	16 (15)	
NCCN-IPI risk, n (%)					
Düşük	0	0	0	0	**<0.001**[a]
Düşük-Orta	39 (22.2)	24 (61.5)	14 (35.9)	1 (2.6)	
Orta-Yüksek	84 (47.7)	47 (56)	29 (34.5)	8 (9.5)	
Yüksek	53 (30.1)	10 (18.9)	31 (58.5)	12 (22.6)	

[a]Pearson Ki Kare testi [b]Fisher'in kesin testi.

OS üzerine etkili olabilecek parametrelerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

Tablo 3. OS üzerine etkili olabilecek parametrelerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi.

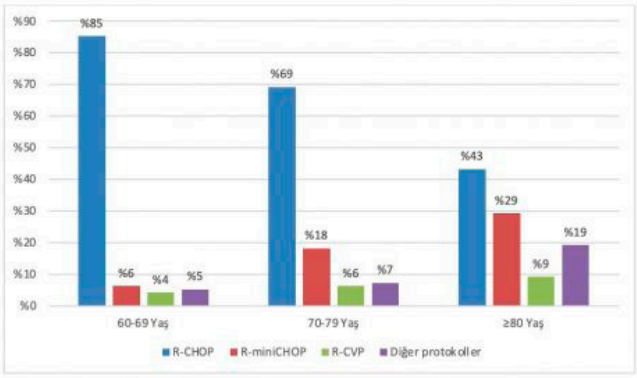
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
Parametre	HR	%95 CI	*p* değeri	HR	%95 CI	*p* değeri
Kadın cinsiyet	0.92	0.59-1.47	0.708			
Yaş	1.07	1.04-1.11	**<0.001**	1.09	1.04-1.13	**<0.001**
Histolojik Alt Tip (ABC – GCB)	1.60	0.97-2.62	0.061			
B semptom varlığı	1.37	0.87-2.15	0.169			
Hemoglobin	0.96	0.85-1.09	0.559			
Trombosit	1	1	0.319			
Lökosit	1	1	0.658			
Nötrofil	1	1	0.758			
Lenfosit	1	1	0.080			
Kreatinin	0.97	0.55-1.71	0.917			
Albümin≥3.5 g/dL	0.48	0.32-0.72	**<0.001**	0.72	0.39-1.33	0.728
LDH≥250 U/L	2.90	1.70-4.95	**<0.001**	4.3	1.99-9.29	**<0.001**
CRP ≥15 mg/dL	2.16	1.28-3.63	**0.002**	1.36	0.73-2.53	0.318
ESH	1.008	0.99-1.01	0.085			
β2 mikroglobulin	1	1	**0.006**			
AST	1.009	1.004-1.009	**0.005**	0.99	0.98-1.01	0.999
ALT	1.012	1.01-1.02	**0.008**	1.01	0.99-1.02	0.199
Kalsiyum	0.94	0.71-1.25	0.681			
IgM	1	0.99-1	0.188			
IgA	1	0.99-1	0.630			
IgG	1	1	0.270			
Yüksek Charlson komorbidite indeksi	1.69	1.02-2.80	0.038			
Kitlesel hastalık	0.78	0.45-1.37	0.415			
Ann Arbor ileri evre (Evre 3-4)	2.74	1.51-4.97	**0.001**	2.83	1.17-6.82	**0.020**
ECOG ≥2	2.24	1.40-3.52	**0.005**	1.28	0.75-2.18	0.365
Ekstranodal hastalık varlığı	0.96	0.59-1.55	0.880			
Kemik iliği tutulumu	1.35	0.76-2.39	0.316			

PFS üzerine etkili olabilecek parametrelerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

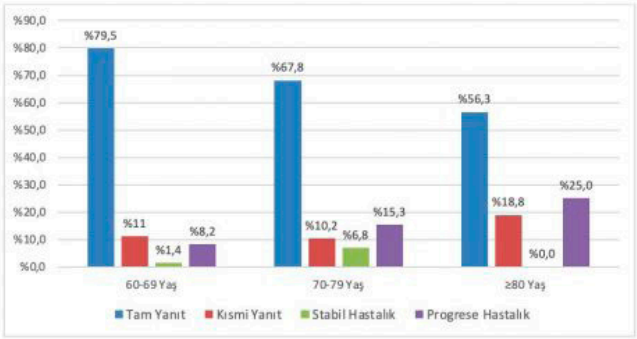
Tablo 2. PFS üzerine etkili olabilecek parametrelerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi.

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
Parametre	HR	%95 CI	*p* değeri	HR	%95 CI	*p* değeri
Kadın cinsiyet	0.71	0.39-1.27	0.254			
Yaş	1.06	1.01-1.1	**0.009**	1.03	0.98-1.09	0.144
Histolojik Alt Tip (ABC – GCB)	1.35	0.72-2.54	0.343			
B semptom varlığı	0.79	0.43-1.45	0.459			
Ekstranodal hastalık	1.73	0.96-3.11	0.064			
Kemik iliği tutulumu	1.14	0.47-2.73	0.763			
Hemoglobin	1.04	0.88-1.23	0.534			
Lökosit	1	1	0.769			
Nötrofil	1	1	0.835			
Lenfosit	1	1	0.575			
Trombosit	1	1	0.575			
Kreatinin	1.11	0.58-2.09	0.745			
Albümin ≥3.5 g/dL	0.89	0.53-1.49	0.660			
AST	1.01	1-1.15	0.068			
ALT	1.01	0.99-1.01	0.288			
ESH	1.01	0.99-1.02	0.078			
CRP ≥15 mg/dL	1.01	1.01-1.14	**0.022**	1.36	0.68-2.99	0.444
LDH≥250 U/L	1.01	1-1.01	**<0.001**	2.84	1.17-6.87	**0.021**
β2 mikroglobulin	1	1	0.307			
Kalsiyum	1.10	0.85-1.42	0.435			
IgM	0.99	0.99-1.01	0.585			
IgA	0.99	0.99-1.01	0.261			
IgG	0.99	0.99-1	0.107			
Yüksek Charlson komorbidite indeksi	1.15	0.55-2.39	0.702			
Ann Arbor ileri evre (Evre 3-4)	2.97	1.15-7.68	**0.024**	3.36	1.13-9.95	**0.028**
Kitlesel hastalık	2.31	1.20-4.46	**0.012**	1.47	0.68-3.18	0.316
ECOG ≥2	2.37	1.27-4.41	**0.006**	1.37	0.65-2.89	0.405

Ik sıra tedavi seçenekleri dağılımı ve İlk tedavi sonu yanıt değerlendirme dağılımları



Şekil 1. İlk sıra tedavi seçenekleri dağılımı.



Şekil 2. İlk tedavi sonu yanıt değerlendirme dağılımları.

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

SS-87 Referans Numarası: 410

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ SONRASI DERİN MOLEKÜLER YANITA SAHİP KML HASTALARINDA OTOFAJİ KÜRÜ ENGELLİYOR MU?

Zehra Narlı Özdemir[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Leila Sabour Takanlou[2], Maryam Sabour Takanlou[1], 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]4. Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği

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, nilotinib ve bosutinib tedavileri kullanırken en az iki yıldır DMY sağlanmış olan hastaların çevresel kan örneklerinde otofaji oluşum mekanizmasında ve regülasyonunda görevli 84 genin ekspresyon analizi ile araştırıldı [2]. Yeni tanı KF-KML hastalarındaki otofaji gen ifadeleri benzer yaş grubundaki 6 sağlıklı gönüllünün sonuçları ile kıyaslandı. Gen ekspresyon analizleri Qiagen GeneGlobe Data Analysis Center kullanılarak gerçekleştirildi (https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki KML risk skoru (EUTOS uzun dönem sağkalım skoru), tedavi alan hastalar için yanıt durumu ve mevcut yanıtın süresi, almakta olduğu TKİ tedavisi ve süresi geriye dönük olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 10 (%27,8) yeni tanı KML, 26 (72,2) DMY elde edilmiş toplam 36 KF-KML hastası dahil edildi. DMY olan hastalardan 12 (%46,2) tanesi imatinib, 14'ü (%53,8) ikinci kuşak TKİ alıyordu. 20 (%55,6) erkek, 16 (%44,4) kadın hastanın ortanca yaşı 48 (27-71) 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::ABL1IS değeri %57,3 (30-194) saptanmıştır.

Yeni tanı hastalarda kontrol grubuna göre CASP 8 (cytosolic caspase-8) (p=0.03), RPS6KB1 (ribosomal protein S6 kinase B1) (p=0.002), SNCA (Synuclein alpha) (p=0.02), TP53 (p=0.02), WIPI1 (WD-repeat protein Interacting with PhosphoInositides) (p=0.02) genlerinde ifade azalması olmuş, EIF4G1 (eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1) (p=0.02) geninde katlanma artışı olmuştur. CASP 8 [3], RPS6KB1 [4], SNCA [5, 6] ve EIF4G1 [7] genlerinin çeşitli kanserlerde koşullu bir hayatta kalma işlevine sahip olduğunu ve bazı kanser tiplerinin gelişimi için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca SNCA proteininin normal kemik iliği hücrelerinde ifadesi gösterilmiştir (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000145335-SNCA/tissue). WIPI1, kromozom 17q24.2 üzerinde yer alır ve otofajinin önemli efektörlerinden olan WIPI ailesi içinde tanımlanan ilk gendir [8]. Yeni tanı hastalardaki kontrol grubuna göre anlamlı değişim gösteren otofaji genlerinin TKİ tedavisi sonrası DMY elde edilen hastalarda değişimi sürdürmediği görüldü (Tablo 2).

DMY hasta grubunda yeni tanı hastalar ile kıyaslandığında ATG9B geninde (p=0.03) ve ikinci kuşak TKI alan hastalar imatinib alan hastalar ile kıyaslandığında ATG10 (p=0.02), ATG9A (p=0.04) ve RAB24 (p=0.01) otofaji genlerinde anlamlı değişim saptandı (Tablo 3 ve 4).

Sonuç: Kontrol grubuna göre artma veya azalma yönünde değişim gösteren CASP8, EIF4G1, RPS6KB1, SNCA, TP53, WIPI1 genlerinin otofajinin doğasına uygun olarak KML gelişiminde rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu genlerin DMY ve ikinci kuşak TKI hasta grubunda azalması tedaviye yanıt doğrulamaktadır. Otofajiyle oldukça ilişkili olan ATG gen grubu ise hem DMY hem de ikinci kuşak TKI alanlarda değişim göstermiştir. Özellikle ikinci kuşak TKİ'ler ile çeşitli ATG genlerinin ifadesinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Bu durum daha potent olan ikinci kuşak TKİ'lerin DMY elde edilen hastalarda otofajiyi tetikleyebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Kronik faz kronik miyelositer lösemi, tirozin kinaz inhibitörleri, otofaji, otofaji genleri

Kaynaklar

1. 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. Muller, I., et al., Cancer Cells Employ Nuclear Caspase-8 to Overcome the p53-Dependent G2/M Checkpoint through Cleavage of USP28. Mol Cell, 2020. 77(5): p. 970-984 e7.
4. Sridhar, J., R. Komati, and S. Kumar, Targeting RPS6K1 for Refractory Breast Cancer Therapy, in Breast Cancer, H.N. Mayrovitz, Editor. 2022: Brisbane (AU).
5. Bethge, N., et al., Colorectal cancer DNA methylation marker panel validated with high performance in Non-Hodgkin lymphoma. Epigenetics, 2014. 9(3): p. 428-36.
6. Li, W.H., et al., Detection of SNCA and FBN1 methylation in the stool as a biomarker for colorectal cancer. Dis Markers, 2015. 2015: p. 657570.
7. Jaiswal, P.K., et al., Eukaryotic Translation Initiation Factor 4 Gamma 1 (EIF4G1): a target for cancer therapeutic intervention? Cancer Cell Int, 2019. 19: p. 224.
8. Almannai, M., D. Marafi, and A.W. El-Hattab, WIPI proteins: Biological functions and related syndromes. Front Mol Neurosci, 2022. 15: p. 1011918.

Tablo 3: Derin moleküler yanıtlı hastalarda yeni tanı KF-KML hastaları ile kıyaslandığında değişimi istatistiksel anlam kazanan otofaji genleri

Gen	Gen ifadesindeki katlanma oranı	P
ATG9B	-1.46	.03

Tablo 4: ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri alan hastalarda imatinib ile kıyaslandığında değişimi istatistiksel anlam kazanan otofaji genleri

Gen	Gen ifadesindeki katlanma oranı	P
ATG10	137.93	.02
ATG9A	9.74	.04
RAB24	3.06	.01

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	N=36 (100%)
Yaş (yıl)	48 (27-71)
Ortanca takip süresi (ay)	77 (28,7-347)
Cinsiyet	
Kadın	16 (44,4)
Erkek	20 (55,6)
ELTS Risk Skoru	
Düşük	36 (88,9)
Orta	2 (5,6)
Yüksek	2 (5,6)
Hastalık durumu	
Yeni tanı	10 (27,8)
DMY	26 (72,2)
Kullanılmakta olan TKİ	
İmatinib	12 (46,2)
Dasatinib	5 (19,2)
Nilotinib	7 (26,9)
Bosutinib	2 (7,7)

DMY; derin moleküler yanıt, ELTS; EUTOS uzun dönem sağkalım skoru, TKİ; tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 2: Yeni tanı KF-KML hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında değişimi istatistiksel anlam kazanan otofaji genleri

Gen	Gen ifadesindeki katlanma oranı	P
CASP8	-44.96	.03
EIF4G1	1.05	.02
RPS6KB1	-104.89	.002
SNCA	-53.33	.02
TP53	-5.95	.02
WIPI1	-19.25	.02

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-88 **Referans Numarası: 414**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ (KF-KML) YÖNETİMİNE HASTA GÖZÜYLE BAKIŞ: BİR ANKET ÇALIŞMASI

Gürsel Güneş[1], Nergiz Erkut[2], Samet Yaman[3], Abdulkerim Yıldız[3], Deniz Özmen[4], Emel Gürkan[5], Ünal Ataş[6], Nevin Alayvaz Aslan[7], Özgür Mehtap[8], Selim Sayın[9], Seda Yılmaz[10], Ayşe Uysal[11], Mehmet Fatih Orhan[12], İbrahim Ethem Pınar[13], Nur Soyer[14], Mehmet Baysal[15], Özlem Gür[16], Barış Uçar[16], Mehmet Yılmaz[17], Ahmet Emre Eşkazan[4]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[6]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[7]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
[8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[9]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[10]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[11]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[12]Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[13]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
[14]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[15]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[16]Novartis Medikal Direktörlük Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[17]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Amaç: KF- KML hastalarının hastalık yönetimine ilişkin önceliklerini ve beklentilerini değerlendirmek.

Yöntem: Tedavi eden hekimleri tarafından yönlendirilen ve bilgilendirilmiş olurları alınan, 18 yaş ve üzeri 120 KF-KML'li hastaya, Temmuz 2024-Aralık 2024 arasında bir araştırma şirketi tarafından 36 soruluk bir telefon anketi uygulandı. Verilen cevaplar deskriptif olarak incelendi.

Sonuçlar: Katılımcıların %53'ü erkekti ve ortanca yaş 54 (birincil ve üçüncül çeyrekler [Q1-Q3]: 42-63 yaş) idi. Aile bireyleriyle yaşayanların oranı %94,9'du. En sık bildirilen eğitim durumu ilk okul mezuniyetiydi (%38,3). Çalışma popülasyonunun %30,8'ini emekliler, %30'unu çalışanlar oluşturmuştu; %89,7'si KML'nin çalışma durumlarını etkilemediğini belirtti. Hastaların yaklaşık %30'unda KML'ye kardiyovasküler hastalıklar, %14'ünde diabetes mellitus eşlik etmekteydi. Katılımcıların %98'ine tanıyı hematologlar koymuştu; hastaların %55'ini iç hastalıkları uzmanları yönlendirmişti. Tanıdan ankete dek geçen ortanca süre 7 yıl (Q1-Q3:3-12 yıl) idi. Hastaların %83'ü 2-3 ayda bir kontrole gitmekteydi ve ortanca vizit süresi 10 dakika (Q1-Q3: 7-15 dakika) idi. Tanı aşamasında hastaların bilgiye en çok ihtiyaç duyduğu konular tedavi uygulaması, hastalığın seyri/yaşam kalitesi, tetkikler ve izlem süreci ile tedaviyi etkileyebilecek klinik durumlardı (Tablo 1). Katılımcıların %86'sı tanı aşamasında hekimlerinden ihtiyaç duydukları tüm bilgileri aldığını, %93'ü tedavi hakkında verilen bilgilerin tamamını anladığını belirtti. Hastaların %59'u ilacın işe yaramaması durumunda izlenecek yol, %38'i tedaviden beklenenler ve bunların gerçekleştiğinin nasıl anlaşılacağı, %23'ü de hastalığın kontrol altına alınması durumunda tedavinin durdurulması konularında da kendilerine bilgi verildiğini söyledi. Hastaların tamamı için temel bilgi kaynağı hekimleri ve onlarla çalışan sağlık çalışanlarıydı. Bunu %96 ile eczacılar izlemekteydi. Sosyal medya kanallarının bilgi amaçlı kullanımı sınırlıydı. Bu amaçla Facebook, Google ve WhatsApp kullanımı %23, Youtube kullanım oranı ise %15 idi. Hastaların %41'i birinci sıra, %31'i ise ikinci sıra tedavi almaktaydı. Mevcut tedavilerini almakta oldukları ortanca süre 4 yıl (Q1-Q3: 2-7 yıl) idi. Yetmiş bir hastada tedavi değişikliği yapılmıştı; bunun başlıca gerekçeleri yan etkiler (%43) ve etkisizlikti (%42). Yan etki yaşayan 30 hastanın %97'si yan etkiyi gecikmeden doktoruna bildirmişti. Tedavi değişikliği hastaların %35'i tarafından olağan karşılanmış, %32'sinde korku ve endişe uyandırmıştı. Hastaların %91'i, hiçbir aşamada profesyonel psikolojik destek almamıştı. Tedavi değişikliğinde öncelikle önemsenen konular başlanan tedavinin hastalığın ilerleyişini durdurması/yavaşlatması (%41), yan etkisinin az olması (%38) ve etkisini çabuk göstermesi (%20) idi (Tablo 1). Hastaların KML'nin yaşamları üzerindeki etkisine ilişkin görüşleri büyük ölçüde olumlu idi (Tablo 2). Yirmi beş katılımcı tedavilerini ayda ortanca 3 gün (Q1-Q3: 1-4 gün) aksattıklarını, bunun başlıca nedeninin unutkanlık olduğunu (%52) belirtti; bunların %80'i uyum sorunundan hekimlerini haberdar ettiklerini belirtti. İkinci basamak ve üzeri tedavi almakta iken uyum sorunu yaşayan 16 hastanın %63'ü uyum düzeylerinin farklı tedavi basamaklarında değişmediğini dile getirdi. Hastaların %90'ı hekimleriyle KML konusunda rahat konuşabildiklerini belirtirken, %4'ü bu konuda kendini rahat hissetmediğini, %3'ü ne sorması gerektiğini bilmediğini, %2'si fazla soru sormaya çekindiğini, %1'i vizit süresinin detaylı görüşmeye yetmediğini söyledi.

Sonuç: KF-KML hastaları genel olarak hastalığın yaşamlarına olan etkisi konusunda kötümser değildi. Vizit sıklığı kılavuz önerileriyle uyumlu olsa da süresinin önerilenden daha kısa olması, bu sürenin uzamasının hekim-hasta iletişimine katkı sunabileceğini düşündürmektedir. Özellikle tedavi geçişlerinde hastaların korku ve endişelerinin giderilmesi açısından bu konu önem kazanmaktadır ve hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştıracaktır. Sosyal mecraların yaygın kullanıldığı ülkemizde, bu platformların KF-KML hastaları tarafından bilgi amaçlı düşük oranda kullanılmasının gerekçeleri araştırmaya değerdir.

Anahtar kelimeler: Anket; kronik miyeloid lösemi; tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 1 ve Tablo 2

Tablo 1. Hastaların tedavi başlangıcındaki bilgi ihtiyacı ve tedavi değişikliği sürecindeki öncelikleri.

Tanı aşamasında hastaların ihtiyaç duyduğu bilgiler	Hasta görüşü (N=120) n (%)
Reçete edilen ilaç (kullanım talimatı)	117 (98)
Hastalığın seyri ve yaşama etkisi	117 (98)
Tetkikler ve izlem	110 (92)
Tedavinin olası yan etkileri	106 (88)
Tedaviyi etkileyebilecek klinik durumlar/hastalıklar	82 (68)
Tedavi değişikliği sırasında hastalarca önemsenen konular	**(N=71)* n (%)**
Etkililik (hastalığı durdurma/yavaşlatma)	29 (41)
Yönetilebilir yan etkiler	27 (38)
Etkinin çabuk başlaması	14 (20)

*TKİ'leri arasında değişim yapılan hasta sayısı

Tablo 2. KF-KML ve tedavisinin yaşama etkilerine dair hasta görüşleri.

Kesinlikle katılmıyorum (1) Katılmıyorum (2)	Kısmen katılıyorum (3) Fikrim yok (4) Kısmen katılıyorum (5)		Katılıyorum (6) Kesinlikle katılıyorum (7)	
KF-KML'li bir hasta olarak…	Hasta yüzdesi			Ortanca skor (Q1-Q3)
tedavi fırsatım olmasından mutluyum.	1	0	99	7 (7-7)
sağlık durumuma eskisinden daha fazla özen gösteriyorum.	3	3	94	7 (7-7)
hastalığım zihnimi meşgul etmiyor; KML tanısı almadan önceki gibi yaşıyorum.	11	23	66	6 (5-7)
tanı sonrası ailem ve arkadaşlarım ile daha yakınlaştım.	9	15	76	7 (6-7)
iş/eğitim yaşamım olumsuz etkilendi.	27	61	13	4 (2-4)
KML mental sağlığımı olumsuz etkiledi.	48	42	10	3 (2-5)
sosyal ortamlara girmekten kaçınıyorum.	70	16	14	2 (1-4)
seyahat etmekten kaçınıyorum.	73	10	17	2 (1-4)

KF-KML: Kronik Faz Kronik Miyeloid Lösemi; Q1: birinci çeyrek; Q3: üçüncü çeyrek

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-89 **Referans Numarası: 415**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİNİN (KF-KML) YÖNETİMİ ÜZERİNE HEM HASTA HEM DE HEKİM PERSPEKTİFİNDEN BİR ARAŞTIRMA

Ahmet Emre Eşkazan[1], Samet Yaman[2], Abdulkerim Yıldız[2], Deniz Özmen[1], Emel Gürkan[3], Ünal Ataş[4], Nevin Alayvaz Aslan[5], Özgür Mehtap[6], Selim Sayın[7], Seda Yılmaz[8], Ayşe Uysal[9], Mehmet Fatih Orhan[10], İbrahim Ethem Pınar[11], Nur Soyer[12], Mehmet Baysal[13], Özlem Gür[14], Barış Uçar[14], Mehmet Yılmaz[15]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[4]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[5]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
[6]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[7]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[8]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[9]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[10]Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[11]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
[12]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[13]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[14]Novartis Medikal Direktörlük Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[15]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada KF-KML yönetiminde öncelik ve beklentilerin hasta ve hekim bakış açısıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma Temmuz-Aralık 2024 arasında gerçekleştirilen web tabanlı bir anket çalışmasıdır. Katılmaya gönüllü olan hematologlar (n=129) Türk Hematoloji Derneği web sitesinde yer alan hekim anketini tamamlamıştır. Ek olarak, 15 hematolog katılımcı tarafından tedavi edilen 120 hasta (≥18 yaş), bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar belirlenen bir araştırma şirketi anketörleri tarafından telefon ile aranarak hasta anketini tamamlamıştır. Hastalar ve hematologları tarafından hekim ve hasta anketlerinde yer alan ortak 11 soruya verilen yanıtlar tanımlayıcı olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Ankete katılan hastalar (%53 erkek; ortanca yaş 54 [çeyrek 1-3 (Q1-Q3): 42-63 yıl]) ve hematologları, tedaviye başlarken hastalara sağlanması gereken ilk 5 bilgi üzerinde mutabıklardı (Tablo 1). Hastalar öncelikle KML seyrini, yaşam üzerindeki etkisini ve tedavisini anlamakla ilgiliydi; güvenlilik, izlem ve takip hekimler için daha büyük önem taşıyordu. Tedavi değişimi sırasında hastalar için tedavinin etkililiği (%41), hekimler için ise güvenlilik (%47) birinci öncelikti (Tablo 1). Genel olarak, hastalar KML'nin yaşamları üzerindeki etkisi konusunda doktorlarından daha iyimserdi (Tablo 2). Hastalara ve doktorlara göre, tedavide kullanılan ilacın alınmadığı gün sayısı sırasıyla ortanca iki gün/ay (Q1-Q3: 2-5 gün) ve üç gün/ay (Q1-Q3: 1-4 gün) idi. Tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) almayı unutmak, hastaların %52'si ve doktorlarının %73'ü tarafından bildirilen en yaygın uyumsuzluk nedeniydi. Hastaların %80'i kaçırılan dozlar/tedavi kesintileri hakkında doktorlarını bilgilendirdiklerini söylerken, hematologların %87'si KML hastaları tarafından bu konularda bilgilendirildiklerini söyledi. Hematologların %52'sine ve TKİ değişikliği öyküsü olan hastaların %63'üne göre, KML'de geçiş yapmanın tedavi uyumu üzerinde herhangi bir etkisi yoktu. Doktorlar ve hastalar, TKİ değişikliğinin hastalarda sırasıyla %24 ve %32'sinde endişe ve korkuya neden olduğunu belirtti. Bununla birlikte, hastaların %35'i ve hematologlarının %28'i KML hastalarının tedavi değişikliğini kabul edilebilir bulduğunu belirtti. Hem hastalara hem de doktorlara göre izlem sıklığı her 2-3 ayda bir, ortanca ziyaret süresi 10 dakika (Q1-Q3: 7-15 dakika) idi.

Sonuç: KF-KML'li hastaların ve hematologlarının, KML yönetimi ile ilgili öncelikleri ve beklentileri büyük ölçüde örtüşmektedir. Hastalar, hastalığın yaşamları üzerindeki psikososyal etkisini abartma eğiliminde olan doktorlarından daha iyimserdi. Takip ziyaretlerinin sıklığı kılavuz önerileriyle uyumludur, ancak ziyaret süreleri beklenenden daha kısadır. Hastalarla daha fazla zaman geçirmek, hasta-hekim iletişimini önemli ölçüde iyileştirebilir ve hematologların KML hastaları üzerindeki etkisini daha doğru bir şekilde anlamalarını sağlayabilir. Bu, hastaların endişelerini hafifletmenin ve tedavi planlarına uyumu artırmanın zorunlu olduğu ilaç değişimi sırasında özellikle önemlidir.

Anahtar kelimeler: Anket; kronik miyeloid lösemi; tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 1 ve Tablo 2

Tablo 1. Tedavi başlangıcı ve ilaç değişimi sırasında gerekli bilgiler ve öncelikler.

Tedaviye başlarken hastalar aşağıdaki konularda bilgi almalıdır...	Hekim görüşü (N=15) n (%)	Hasta görüşü (N=120) n (%)
Reçete edilecek ilaçlar (kullanım talimatı)	14 (93)	117 (98)
Hastalığın seyri, yaşam üzerindeki etkisi	13 (87)	117 (98)
Testler, izleme ve takip	15 (100)	110 (92)
Tedavinin potansiyel yan etkileri	15 (100)	106 (88)
Tedaviyi etkileyebilecek klinik durumlar/hastalıklar	12 (80)	82 (68)
Tedavi değişimi sırasında en çok dikkat edilmesi gereken konular	**(N=15) n (%)**	**(N=71)* n (%)**
Etkililik (ilerlemeyi durdurma/yavaşlatma)	4 (27)	29 (41)
Yönetilebilir yan etkiler	7 (47)	27 (38)
Hızlı etki başlangıcı	4 (27)	14 (20)

*TKİ'ler arasında geçiş yapan hasta sayısı.

Tablo 2. KML'nin veya tedavisinin hastaların yaşamları üzerindeki etkisine ilişkin hasta ve hekim görüşleri.

Tamamen katılmıyorum (1) – Katılmıyorum (2)	Kısmen katılmıyorum (3) – Hiçbir fikrim yok (4) – Kısmen katılıyorum (5)				Katılıyorum (6) – Tamamen katılıyorum (7)			
Hastalar...	**Hematologlar (N=15)**				**Hastalar (N=120)**			
	Yüzde			**Ortanca puan (Q1-Q3)**	**Yüzde**			**Ortanca puan (Q1-Q3)**
tedavi olma fırsatı buldukları için mutlu	0	33	67	6 (5-6)	1	0	99	7 (7-7)
sağlıklarına eskisinden daha fazla dikkat ediyor	0	53	47	5 (5-6)	3	3	94	7 (7-7)
KML tanısı almadan önceki gibi yaşıyor	6	67	27	5 (3-6)	11	23	66	6 (5-7)
aile ve arkadaşlarına eskisinden daha yakınlaştı	27	60	13	3 (3-5)	9	15	76	7 (6-7)
KML'nin iş/eğitim hayatlarını olumsuz etkilediğini düşünüyor	13	87	0	3 (3-5)	27	61	13	4 (2-4)
KML'nin mental sağlıklarını bozduğunu düşünüyor	13	80	7	5 (4-5)	48	42	10	3 (2-5)
sosyal etkinliklere katılmaktan kaçınıyor	27	73	0	4 (2-4)	70	16	14	2 (1-4)
seyahat etmekten kaçınıyor	27	67	6	4 (2-4)	73	10	17	2 (1-4)

KML: kronik miyeloid lösemi; Q1: çeyrek 1; Q3: çeyrek 3.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-90 **Referans Numarası: 425**

İNFÜZE EDİLEN CD34+ VE CD3+ HÜCRE MİKTARININ VE CD34+/CD3+ ORANININ AKHN SONUÇLARINA ETKİLERİ

Gülçin Miyase Sönmez[1], Tuğba Şen[1,2], Özlem Kılıç[1], Uğur Şahin[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
[2]Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Fakültesi

Amaç: Allojenik kök hücre nakli (AKHN) benign, malign birçok hematolojik hastalık için küratif tek tedavi seçeneğidir. AKHN ile infüze edilen CD34+ hücreler ve T hücreleri başta olmak üzere bağışıklık sistemi hücreleri hem greft versus host hastalığından (GVHH) hem de greft versus lösemi etkisinden sorumludur. Bu çalışmada merkezimizde tam uyumlu kardeşinden AKHN yapılan hastalarda infüze edilen CD34+, CD3+ hücre miktarının ve CD34+/CD3+ oranının nakil sonuçları üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmada 2020-2025 yılları arasında merkezimizde tam uyumlu kardeşinden AKHN yapılan 72 hastanın verileri elektronik medikal kayıt sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Hastalara infüze edilen üründeki CD34+, CD3+ hücre miktarı, hastaların klinik özellikleri, nakil sonuçları ve bunların birbiri ile ilişkileri değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak $p< 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

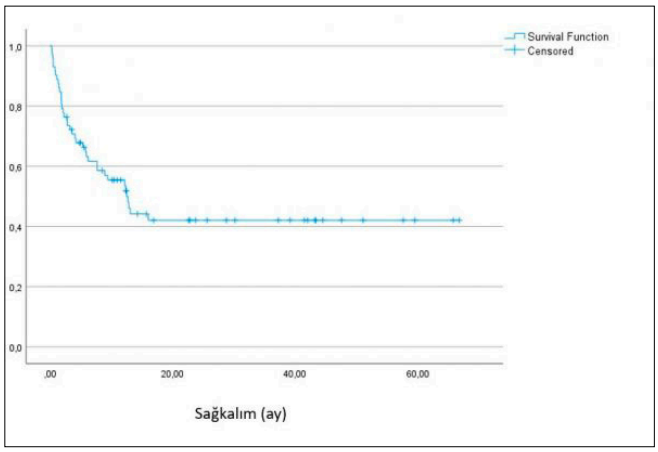
Bulgular: Nakil sonrası ortanca takip süresi 8.7 ay (0.27- 65.7 ay) olan 72 hastanın %40.3'ünde (n:29) miyeloablatif (MAC) hazırlama rejimi kullanıldı. Hastaların %55.6'sında akut GVHH, %14.5'inde (n:8) kronik GVHH olduğu görüldü. Hastaların demografik ve klinik özellikleri şekil 1 ve tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalarda akut GVHH, kronik GVHH varlığı ile CD34+ hücre miktarı (sırasıyla; p:0.673, p:0,120), CD3+ hücre miktarı (sırasıyla; p:0.307, p:0.438), CD34+/3+ oranı (sırasıyla; p:0.885, p:0,456) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. İnfüze edilen CD34+, CD3+ hücre miktarı, CD34+/3+ oranı ile enfeksiyon varlığı (sırasıyla; p:0,745, p: 0,818, p:0.340), sağkalım (sırasıyla; p:0.423, p:0.936, p:0.812), engraftman olup olmaması (sırasıyla; p:0.850, p:0.617, p:0.388) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ürün CD 3+ hücre miktarının <400 x10^6 olmasının akut üst gastrointestinal sistem GVHH'nın derecesi (p: 0.043) ile; <300 x10^6 olmasının da toplam akut gvhh skoru ile (p:0.044) ilişkili olduğu görüldü. Hastaların nakil sonrası sağkalım süreleri ile tanı yaşının (p:0.017), verici yaşının (p:0.007), hct puanının (p:0.004) ve Ecog skorunun negatif (p:0.001) korelasyonu mevcuttu. Hazırlama rejiminin miyeloablatif olup olmaması (p:0.014) da nakil sonrası sağkalım süresi ile ilişkili bulundu. Engraftman olup olmamasının nakil sırasında ve sonrasında ortaya çıkan enfeksiyonun etkeni (bakteriyel, viral, fungus..)(p:0.008) ile ve hastanın Ecog performans skoru ile (p:0.002) ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: AKHN yapılan hastalarda infüze edilen üründeki CD34+, CD3+ hücre miktarının ve CD34+/CD3+ oranının nakil sonuçları üzerine etkisi ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (1,2). Biz çalışmamızda infüze edilen üründeki CD34+, CD3+ hücre miktarının veya CD34+/CD3+ oranının; sağkalım, akut GVHH, kronik GVHH, engraftman, enfeksiyon gelişimi üzerine bir etkisi olmadığını tespit ettik. Sadece CD3 + hücre miktarının akut GVHH skoru ile korelasyonu olduğunu gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli (AKHN), CD34+, CD3 + hücre miktarı

Kaynaklar

1. Tomasz Czerw et all, High CD3+ and CD34+ peripheral blood stem cell grafts content is associated with increased risk of graft-versus host disease without beneficial effect on disease control after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from matched unrelated donors for acute myeloid leukemia — an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Oncotarget. 2016 Mar 29;7(19):27255–27266. doi: 10.18632/oncotarget.8463
2. 2-Martynova A. ve ark Updated Outcomes during the Pandemic: Relationship between CD34and CD3 Cell Doses, One-Year Graft-Versus-Relapse-Free-Survival, Graft-Versus-Host Disease, and Overall Survival in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Post Transplant Cytoxan: A Single Center Experience blood Volume 138, Supplement 1, 23 November 2021, Page 1773



Şekil 1. Hastaların genel sağkalım eğrisi

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tanı	Akut lökoz (n,%)	38	52.8
	MDS (n,%)	9	12.5
	MPN (n,%)	8	11.1
	Lenfoma (n,%)	11	15.3
	PHL (n,%)	3	4.2
	Diğer (n,%)	3	4.2
Alıcı tanı yaşı (yıl)	Medyan ,aralık	50	21-69
Verici yaşı (yıl)	Medyan ,aralık	48	19-68
Alıcı Cinsiyet	Kadın (n,%)	37	51.4
	Erkek (n,%)	35	48.6
Verici Cinsiyet	Kadın (n,%)	26	36.1
	Erkek (n,%)	46	63.9
HCT skoru	Düşük (0) (n,%)	37	51.4
	Orta (1-2) (n,%)	21	29.2
	Yüksek (≥ 3) (n,%)	14	19.4
ECOG performans skoru	0 puan (n,%)	51	70.8
	1 puan (n,%)	16	22.2
	2 puan (n,%)	5	6.9
Hazırlama rejimi	MAC (n,%)	29	40.3
	RIC (n,%)	43	59.7
Postcy Kullanımı	Var (n,%)	2	2.8
ATG Kullanımı	Var (n,%)	7	9.7
İmmünsupresif tedavi	CSA MTX (n,%)	50	69.4
	CSA MMF (n,%)	12	16.7
	TAKRO MMF (n,%)	5	6.9
	TAKRO MTX (n,%)	2	2.8
	DİĞER (n,%)	3	4.2
Ürün CD34 (106)	Medyan ,aralık	6.5	3.9 - 13.3
Ürün CD3 (106)	Medyan ,aralık	328.5	102-822
Engraftman	Var (n,%)	68	94.4
	Yok (n,%)	4	5.6
Akut GVHH	Var (n,%)	40	55.6
	Yok (n,%)	32	44.4
Akut GVHH bölge	Sadece Cilt (n,%)	14	35.9
	Sadece GİS (n,%)	5	12.8
	Sadece KC (n,%)	2	5.1
	Diğer (n,%)	18	46.2
Akut GVHH derece	0 (n,%)	33	45.8
	1 (n,%)	12	16.7
	2 (n,%)	14	19.4
	3 (n,%)	7	9.7
	4 (n,%)	6	8.3
Kronik GVHH	Var (n,%)	8	14.5
	Yok (n,%)	47	85.5
Kronik GVHH Bölge	Oral (n,%)	4	44.4
	Cilt (n,%)	2	22.2
	Renal (n,%)	1	11.1
	Akciğer (n,%)	1	11.1
	Diğer (n,%)	1	11.1
Kronik GVHH derece	Hafif (n,%)	8	88.8
	Orta (n,%)	1	11.2
Enfeksiyon	Var (n,%)	64	88.9
	Yok (n,%)	8	11.1
Genel sağkalım (ay)	Medyan ,aralık	30.1	4.9- 305.6
Nakil sonrası hazırlama rejimine göre genel sağkalım (ay)	MAC Medyan ,aralık	13	0.5-66.7
	RIC Medyan ,aralık	5.5	0.27-59.5

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-91 **Referans Numarası: 432**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA 5-AZASİTİDİN VENETOKLAKS İLE DESİTABİN VENETOKLAKS KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Fahriye Tahirli[1], Özge Sönmez[1], Ceren Uç[2], Bahar Türk[2], Ata Kayıkoğlu[2], Deniz Özmen İbiş[3], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Muhlis Cem Ar[3], Zafer Başlar[3], Ahmet Emre Eşkazan[3]

[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, Hematoloji Dalı

Giriş ve Amaç: Hipometile edici ajanlar (HMA) ile venetoklaks kombinasyonu, akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde artan sıklıkta tercih edilmektedir. Venetoklaks monoterapisi AML hastaları tarafından genellikle iyi tolere edilse de özellikle yüksek riskli AML ve kompleks genetik değişiklikler içeren olgularda tek başına etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle, venetoklaksın diğer tedavi seçenekleri ile kombinasyonunun potansiyel sinerjik etkilerini araştırmak üzere daha ileri çalışmalar yapılmış ve venetoklaksın azasitidin veya desitabin ile kombinasyonu, monoterapiye kıyasla daha yüksek remisyon oranları ve daha uzun sağkalım sağlamıştır. Farklı HMA'ların venetoklaks ile kombinasyonda etkinliği günümüzde önemli bir araştırma alanıdır ve şimdiye kadar yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Biz de bu çalışmada, azasitidin + venetoklaks ve desitabin + venetoklaks kombinasyonlarının etkililik, güvenilirlik sonuçları ile sağkalımların karşılaştırılması amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2020 – 2024 yılları arasında HMA + venetoklaks tedavisi almış AML hastaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik veriler, tanı anındaki blast oranı, tedavi başlangıcındaki tam kan sayımı parametreleri, performans ve komorbidite skorları, konvansiyonel sitogenetik, FISH ve moleküler genetik analiz sonuçları toplandı. Tedaviye ilişkin olarak; tercih edilen HMA türü, toplam siklüs sayısı, venetoklaks dozu ve her siklüste uygulanan gün sayısı, varsa tedaviye ara verilme süreleri ve nedenleri, eşzamanlı antifungal profilaksi ve G-CSF kullanımı değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtları, sağkalım sonuçları ve tedaviye bağlı yan etkiler incelenmiştir. Yanıt değerlendirmesi ve genetik risk sınıflandırılması ELN 2022 kriterlerine göre yapılmıştır. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan-Meier yöntemiyle analiz edilmiş; sağkalım üzerine etkili faktörler çok değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 81 AML hastası dahil edildi. Hastaların 53'ü (%65,4) sadece desitabin + venetoklaks, 22'si (%27,2) sadece azasitidin + venetoklaks kombinasyonu ile tedavi edilmişti. 6 hasta (%7,4) tedavi süreci içinde her iki HMA ajanını da kullanmıştı. Hastaların yaş, cinsiyyet, performans ve komorbidite skorları Tablo1'de gösterilmiştir. HMA + venetoklaks tedavisi, olguların %33,3'üne (n=29) birinci basamakta uygulanırken, %66,7'sine (n=58) nüks gelişmesi veya önceki tedaviye yanıtsızlık nedeniyle başlanmıştı. Olguların %37,9'u ilacı sürekli alırken, %21,8'i 14 gün, %14,9'u 7 gün, %12,6'sı 28 gün ve %9,2'si 21 gün boyunca kullanmıştı. 7 hastada (%8,64) G-CSF, 39 hastada (%51,3) anti-fungal profilaksi uygulanmıştı. Yanıt değerlendirilmesine alınan 70 hastadan %65,7'sinde (n=46) tedaviye yanıt saptanırken; %34,3'ünde (n=24) tedaviye yanıtsızlık vardı. Azasitidin ve desitabin tedavi grupları arasında genel yanıt oranı ve yanıt dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,997). Tüm popülasyonda genel ölüm oranı %79 (n=64) olup, ortanca PFS ve OS sırasıyla 6 ve 12 aydı. Azasitidin ve desitabin tedavi grupları arasında remisyona ulaşma, remisyonda kalma ve erken ölüm oranları açısından da anlamlı fark görülmedi (Tablo 2). Ortalama OS desitabin grubunda daha uzundu, ama iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (18,61 ± 2,38 vs. 7,66 ± 5,33 ay; p=0,065). PFS süreleri gruplar arasında benzerdi (p=0,289). Venetoklaks tedavisinin en sık ertelenme veya kesilme nedeni her iki grupta da febril nötropeni olup, azasitidin grubunda %68,4, desitabin grubunda %51,5 oranında gözlenmişti. ≥3. derece hematolojik advers olaylar (HAE) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,201). En sık bildirilen ≥3. hematolojik toksisiteler anemi (%82,7) nötropeni (%62,1), ve trombositopeni (%60,9), hematolojik olmayan yan etkiler ise febril nötropeni (%63,2), sepsis (%21,8) ve pnömoni (%16,1) idi. Nükseden ve dirençli (RR) hastalık grubunda OS daha uzun saptandı (p=0,013) (Şekil 1). RR grubundaki 52 hastadan 19'u indüksiyon kemoterapisine dirençli (3+7 rejimi ve bazı olgularda FLAG-İDA, HİDAC gibi rejimler), 19'u HMA monoterapisine yanıtsızlık, 14'ü ise Allo-KHN sonrası nüks nedeni ile HMA + venetoklaks tedavisi almıştı. İndüksiyon tedavisine dirençli olan 19 hastadan yedisine HMA + venetoklaks tedavisi ile remisyona girdikten sonra Allo-KHN uygulanmıştı. Ayrıca Allo-KHN sonrası nüks nedeni ile HMA + venetoklaks alan 14 hastadan ikisine de bu tedavi ile remisyona girdikten sonra tekrar Allo-KHN yapılmıştı. Böylelikle bu gruptaki 52 hastadan toplam 21 hastaya Allo-KHN uygulanmıştı. Sekonder AML grubunda de novo AML ile kıyaslandığında OS anlamlı oranda daha düşüktü (p=0,042) (Şekil 2). ECOG≥2 (p=0,004) (Şekil 3) ve *Augmented* HCT-CI ≥3 olması (p=0,008) (Şekil 4) OS'yi olumsuz etkilemişti. Genetik risk profiline göre iyi sitogenetik risk grubunda ortalama OS 28,50±23,27 ay, orta risk grubunda 21,07±13,24 ay ve kötü risk grubunda 13,34±14,64 ay idi (p=0,026). Standart ve düşük doz venetoklaks alan hastalar arasında OS (p=0,466) ve PFS (p=0,474) açısından anlamli fark saptanmamıştır. Hastaların venetoklaks tedavisi aldığı gün sayısı ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki de anlamlı bulunmamıştır (p=0,446). Çok değişkenli analizde, sekonder AML ve NINT-unFIT skoru (HR: 4,246; p=0,033) bağımsız mortalite belirleyicisi olarak saptanmıştır.

Sonuç: AML hastalarında, azasitidin ve desitabinin venetoklaks ile kombinasyonları etkililik, güvenilirlik ve sağkalım açısından mukayese edildiğinde, her iki kombinasyonun da benzer olduğu görülmüştür. Sağkalım üzerine de novo veya sekonder AML olması, kötü performans durumu, komorbidite yükü ve tedavi basamağı gibi faktörler etkilidir.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, Venetoklaks, Azasitidin, Desitabin, Hipometile edici ajan

Tablo 1. AML hastalarında tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

		AML (n=81)
Cinsiyet	**Kadın**	29 (35,8)
	Erkek	52 (64,2)
Tanı yaşı	*Ort±Ss*	57,41±17,01
	Ortanca (Min-Maks)	61 (21-89)
Tanı anında ECOG	**0-1**	61 (75,3)
	2 ve üzeri	20 (24,7)
CCI	*Ort±Ss*	4,60±2,17
	Ortanca (Min-Maks)	5 (2-11)
HTC-CI	*Ort±Ss*	1,60±1,74
	Ortanca (Min-Maks)	1 (0-10)
***Augmented* HCT-CI**	*Ort±Ss*	2,76±1,86
	Ortanca (Min-Maks)	3 (0-11)
SIE/SIES/GITMO skorları	**INT-FIT**	58 (71,6)
	INT-unFIT	17 (21,0)
	NINT-FIT	0 (0,0)
	NINT-unFIT	6 (7,4)
AML tipi	**De novo**	51 (63)
	Sekonder	30 (37)

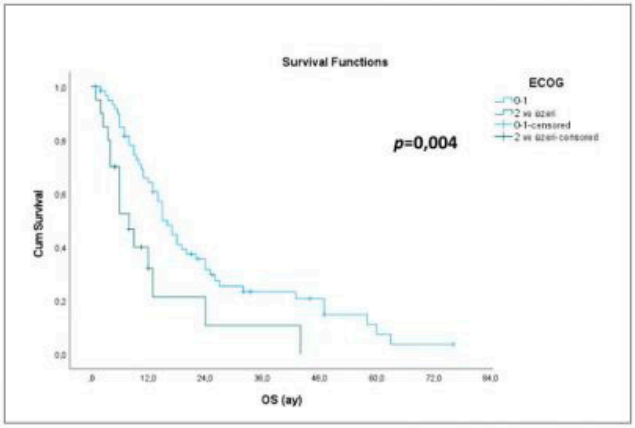
Azasitidin ve Desitabin temelli tedavilerin klinik sonuçlar açısından karşılaştırılması

Tablo 2. AML hastalarında azasitidin ve desitabin temelli tedavilerin klinik sonuçlar açısından karşılaştırılması.

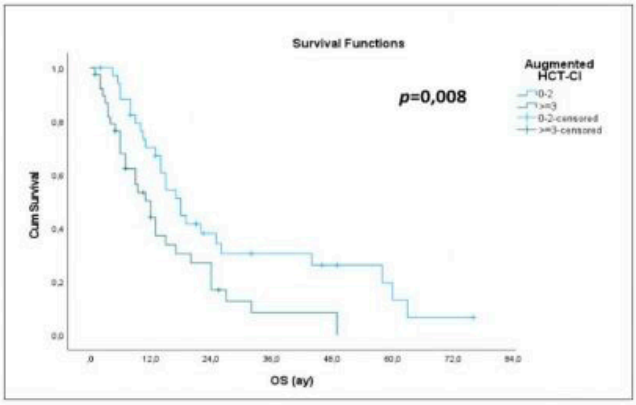
		Azasitidin (n=28)	Desitabin (n=59)	*p* değeri
CR/CRi/CRh'a ulaşma süresi		**n=15**	**n=27**	
	Ort±Ss	1,60±0,83	1,52±1,16	[b]0,740
	Ortanca (Min-Maks)	1 (1-4)	1 (1-6)	
Remisyonda kalma süresi		**n=15**	**n=27**	
	Ort±Ss	8,07±6,79	11,57±12,99	[b]0,269
	Ortanca (Min-Maks)	5,5 (1-23)	6,5 (0,5-48)	
Erken ölüm		**n=28**	**n=59**	
	0	0 (0,0)	1 (1,7)	[c]0,346
	30 gün	0 (0,0)	3 (5,1)	
	60 gün	1 (3,6)	6 (10,2)	
	Yok	27 (94,4)	49 (83,1)	
Transfüzyon ihtiyacı		**n=28**	**n=59**	
	Transfüzyon bağımlı	16 (57,1)	39 (66,1)	[a]0,346
	Transfüzyon bağımsız	11 (39,3)	15 (25,4)	
	Transfüzyon bağımlıyken bağımsız oldu	1 (3,6)	5 (8,5)	
Yanıt (n=70)		**n=23**	**n=47**	
	Yok	8 (34,8)	16 (34,0)	[a]0,951
	Var	15 (65,2)	31 (66,0)	
Yanıt Dağılımı		**n=28**	**n=59**	
	Yanıt yok	7 (25,0)	14 (23,7)	[c]0,997
	CRh	7 (25,0)	12 (23,3)	
	CRi	4 (14,3)	8 (13,6)	
	PR	1 (3,6)	3 (5,1)	
	Yanıt değerlendirilemez	5 (17,9)	12 (20,3)	
	Dirençli hastalık	1 (3,6)	2 (3,4)	
	Nüks hastalık	3 (10,7)	8 (13,6)	

[a]Pearson's Chi Square Test [b]Mann Whitney U Test [c]Fisher Freeman Halton Test [d]Fisher Exact Test

ECOG performans skoruna göre OS eğrileri; Augmented HCT-CI skoruna göre OS eğrileri

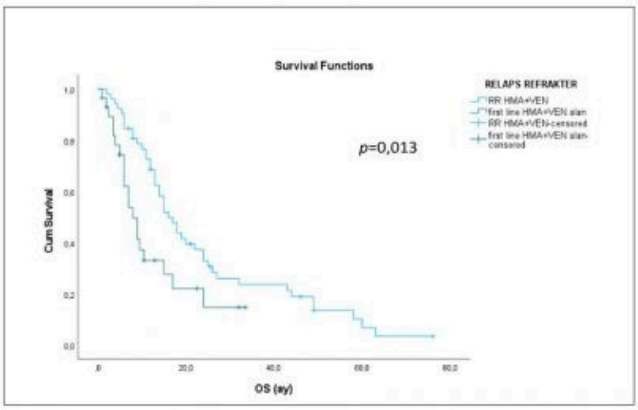


Şekil 3. ECOG performans skoruna göre OS eğrileri.

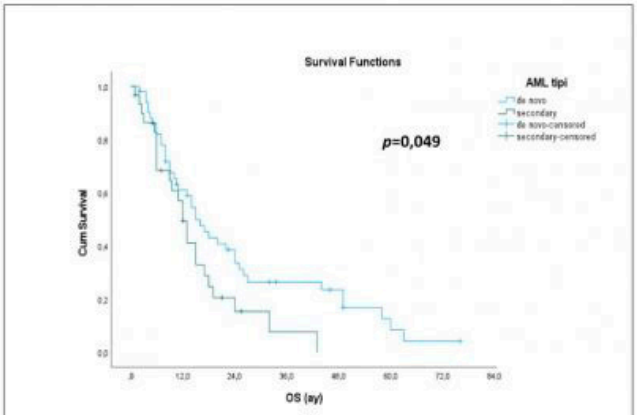


Şekil 4. *Augmented* HCT-CI skoruna göre OS eğrileri.

Yeni tanı ve dirençli/nükseden hastalıkta OS eğrileri; AML tiplerine göre OS eğrileri



Şekil 1. Yeni tanı ile nükseden ve dirençli hastalardaki OS eğrileri.



Şekil 2. AML tiplerine göre OS eğrileri.

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-06 **Referans Numarası: 444**

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN VE TEDAVİYE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Gülkan Özkan[1], İstemi Serin [2], Burçak Demir[2], Sevgi Beşışık[3], Tayfun Elibol[4], Emine Merve Savaş[5], Şüheda Çakmak[6], Serkan Güven[7], Elçin Erdoğan[8], Rafiye Çiftçiler[9], Volkan Karakuş[10], Haşim Atakan Erol[2], Kıvanç Koruk[3], Zeynep Aslı Durak[4], Ahmet Şeyhanlı[5], Seval Akpınar[6], Emre Tekgündüz[11], Şule Mine Bakanay[12]

[1]Memorial Şişli Hastanesi , Hematoloji Kliniği
[2]Başakşehir Çam Ve Sakura Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[9]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[10]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[11]Bahçelievler Memorial Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazması (BPDCN), plazmasitoid dendritik hücre progenitörlerinden gelişen nadir, kötü prognozlu ve agresif bir hematolojik malignitedir. Hastalık her yaşta görülmekle beraber en sık ileri yaşlarda görülür ve hastaların ortalama yaşı 65-67'dir. BPDCN tanısı konulmuş hastaların yaklaşık %80-%90'ında deri lezyonları gözlenir. Hastalığın nadirliği; BPDCN'nı sınıflandırmada ve uygun tedavi yöntemi belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Standart tedavi net olmamakla beraber BPDCN tedavisi için ilk onaylı ilaç, Tagraxofusp bir CD123-hedefli immunotoxindir.Bu çalışmamızda BPDCN 'nin demografik verilerinin, tedavi ve yanıtlarının değerlendirilmesi için retrospektif verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metot: Toplam 12 erişkin hematoloji kliniğinde günümüze kadar tanı almış ve tedavi edilmiş BPDCN tanılı hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın yaş ortalaması 58,42±17,13 olup, olguların %76,2'si erkekti. Olguların %10,5'inde birinci derece yakınlarında hematolojik malignite öyküsü mevcuttu. Başvuru semptomları arasında en sık cilt lezyonları (%47) görülürken, hastaların %81'inde yaygın cilt tutulumu, %65'inde lenf nodu, %33,3'ünde dalak, %23,8'inde karaciğer, %19'unda BOS ve %4,8'inde göz tutulumu izlendi. Hastaların çoğunda (%52,4) tanı PET/CT ile konulmuştu. Başvuru anında ortalama lökosit sayısı 3290,70±10016,79, trombosit 109,85±82,73 ve hemoglobin 10,27±3,42 idi. İmmünohistokimyasal incelemede en sık pozitiflik CD123 (%94,4), CD33 (%88,8), CD45RA (%77,8) ve CD38 (%72,2) için saptanmıştı. Sitogenetik incelemede olguların %52,6'sında analiz yapılmamış olup, %47,4'ünde özellik bulunmamıştı. FISH analizinde bir hastada (%5,9) 12p13 (ETV) delesyonu görüldü. NGS analizinde ise bir olguda NPM1, ASXL1, SRSF2 ve TET2 varyantları; bir diğerinde TET2 mutasyonu saptandı. Birinci basamak tedavide 4 hastada 3+7, 9 hasta ALL bazlı tedavi(hyperCVAD, CALGB, MTX +Asparaginaz,) 2 hasta Aza +ven , 1 hasta CHOP ve 1 hasta Tagraxofusp tedavisi kullanmıştı. Hastaların %47,6'sı hematolojik tam yanıt elde etmiş ve bu yanıtın ALL bazlı tedavilerde %66.6 olduğu görüldü. %33,3'ünde ise yanıt değerlendirilmeden hasta kaybedilmişti. Takipte ikinci basamak tedavi %31,6 hastada uygulanmış, yalnızca bir hastaya (%5,6) otolog kök hücre nakli yapılmıştı. 8 hastaya allogeneik kök hücre nakli yapılmış 1 hasta 100. gün değerlendirmesi öncesi kaybedilmişti. Allo tx hastalarının %87'si sağ olduğu görüldü ve 1 hastada nüks gelişmesi nedeniyle tedavi başlanmıştı.Genel sağkalımda hastaların %60'ı eksitus olup, ortanca takip süresi 10,7 ay (0–116,3 ay) olarak bulunmuştur

Sonuç: Çok nadir görülen BPDCN tanılı hastaların retrospektif verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada hastalık erkelerde sık ve literatüre göre daha genç yaşta hasta grubu olduğu gösterildi. Cilt lezyonlarının ön planda olduğu şikayetlerle tanı almışlardı. Bu çalışma sonucunda hastaların ALL bazlı tedavilerden daha fazla fayda gördüğü ve allogeneik kök hücre nakli şansı olan hastalarda ise nakle geçilmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu verilerin desteklenmesi için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazmı, nadir hematolojik hastalık

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

28 Ekim-2 Kasım 2025, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Tartışmalı Poster Bildiriler

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-01 **Referans Numarası: 251**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA SARKOPENİ SIKLIĞI

Özge Sönmez[1], Tuğrul Elverdi[2], İlker İhtiyaroğlu[1], Seyda Bilgin[3], Alper Döventaş[3], Nisa İrem Bursalı[1], Ayşe Salihoğlu[2], Suna Avcı Kılıvan[3], Deniz Özmen İbiş[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

Giriş: Yeterli organ fonksiyonuna sahip multipl miyelom (MM) hastalarında otolog kök hücre nakli (OKHN) günümüzde standart tedavi yaklaşımıdır. Yeni tedavi ajanlarının da kullanılmaya başlanması ile birlikte, uzun dönem tedavi sonuçları belirgin şekilde iyileşmiştir. Ancak bu hasta grubu genellikle ileri yaşta olup, eşlik eden komorbiditelere sahiptir; dolayısıyla sarkopeni gibi ikincil sorunlara bağlı komplikasyonların görülme olasılığı artmaktadır. Daha önce OKHN uygulanmış MM hastalarında sarkopeni sıklığının %51'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir; ancak bu çalışmaların çoğunda sarkopeni tanısı, yalnızca bilgisayarlı tomografi temelli kas kütlesi ölçümleriyle belirlenmiştir (1). Oysa Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) kriterlerine göre, kas gücündeki azalma ve fiziksel performansın bozulması da tanıda esas unsurlardandır (2). Bu nedenle çalışmamızda, merkezimizde OKHN uygulanmış MM hastalarında sarkopeni sıklığını ve ilişkili faktörleri, EWGSOP2 kriterlerini esas alarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: 2023–2024 yılları arasında polikliniğimizde takip edilen ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar dâhil edildi. 2019 yılında yayınlanan EWGSOP2 kriterlerine göre tanı konuldu. Hastaların kas ölçümleri aynı hekim tarafından, standart bir form üzerinden yapıldı. Olası sarkopeni değerlendirmesi için el kavrama gücü (Kadınlarda <16 kg ve erkekler < 27 kg kas gücünde azalma olarak varsayıldı) ve otur-kalk testi (>15 saniye kas gücünde azalma olarak kabul edildi) uygulandı. Olası sarkopeni saptanan hastalarda kesin sarkopeni tanısı için biyopimpedans testi (BIA) kullanılarak kas kütlesi ölçümü yapıldı. (BIA 'da FFM/3 olarak hesaplanan referans kesim değerleri kadınlarda <5.5, erkelerde <7 olarak alındı.) Ağır sarkopeni tanısını değerlendirmek amacıyla fiziksel performansı ölçmek üzere 4 metre yürüme testi uygulandı; yürüyüş hızı <0,8 m/s olanlar, ağır sarkopeni olarak kabul edildi.

Sonuç: Toplamda 42 hasta (Ortanca 61.5 (55-65) yıl; 19'u (%45.2) kadın) çalışmaya dâhil edildi. Ortanca hastalık süresi 5 yıl (4-9 yıl) olup, 29 (%69) hastanın en az bir ek hastalığı mevcuttu. 4 hasta 2 kere nakil öyküsü vardı ve nakil sonrası ortalama 3.8 ± 4.1 yıl sonra hastalara kas ölçümü yapıldı. Olası sarkopenisi olan 23 hasta (%54.8), kesin sarkopenisi olan 13 hasta (%31) ve ağır sarkopenisi olan 6 hasta (%14.3) olduğu tespit edildi. Kesin sarkopenisi olan hastalar daha yaşlıydı (62.3 ±8.8 vs 58.5 ± 7.7; p= 0.045). Kesin ve olası sarkopeni her iki cinsiyette de benzer olmakla birlikte, ağır sarkopeni erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazlaydı (p= 0.024). Sarkopeni ile aktif hastalık ve kas ölçümü esnasındaki tedavi durumu arasında istatistiki anlamlı ilişkili bulunmadı (Sırasıyla p=0.663 ve p=1). Kesin sarkopenisi olan hastaların vücut kütle indeksinin daha düşük olduğu görüldü (25.1± 2.8 vs 29.3 ±4.4; p=0.003).

Sonuç: OHKN yapılmış MM tanılı hastalarda sarkopeni sık görülmektedir. Bu durum, özellikle ileri yaş grubundaki hastalarda belirgin olup, bu hasta grubunda sarkopeninin erken tespiti için yakın takip önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Otolog Kök Hücre Nakli, Multipl Miyelom, Sarkopeni

Kaynaklar

1. Williams A, Baruah D, Patel J, Szabo A, Chhabra S, Dhakal B, Hari P, Janz S, Stolley M, D'Souza A. Prevalence and significance of sarcopenia in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021 Jan;56(1):225-231.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-02 **Referans Numarası: 308**

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA R2-ISS SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şükran Erdem Nurcan[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

Giriş: Multipl Myelom (MM), hematolojik kanserler arasında ikinci sırada yer almakta olup yeni tedavi seçeneklerine rağmen hala nüks etme oranı yüksek bir hastalıktır. Hastaların risk sınıfının belirlenmesi son derece önemlidir. R-ISS skorlama sistemi 2015 yılından beri yaygın kullanılmaktadır. Ancak bu sınıflamada hastaların çoğu R-ISS II sınıfında yer almakta ve heterojen bir dağılım söz konusu olmaktadır. 1q+ kazanım/amplifikasyonunun dahil edildiği yeni bir skorlama sistemi 2022 yılında geliştirildi ve R2-ISS olarak tanımlandı. Bu çalışma ile merkezimizde MM tanısı alan hastalarda R2-ISS skorlama sisteminin prognostik değerinin araştırılması ve literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

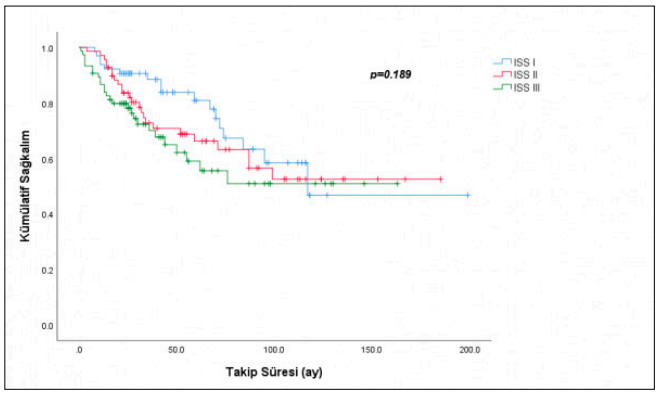
Yöntem: Merkezimizde Ocak 2010 ile Haziran 2022 arasında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre tanı alan, verilerine erişilebilen ve takibi devam eden 208 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hasta bilgilerine poliklinik arşiv dosyaları ve hastane otomasyon sistemi kullanılarak ulaşıldı. Bağımsız değişkenler içinde albumin, β2-mikroglobulin düzeyi, LDH, serum hafif serbest zincir düzeyleri, kemik iliği plazma hücre oranı, sitogenetik ve FISH analizleri, ISS, R-ISS ve R2-ISS evreleri; bağımlı değişkenler içinse progresyon, ölüm, progresyonsuz sağkalım süresi (PFS), genel sağkalım süresi (OS) ele alınarak istatistiksel inceleme yapıldı. Progresyon tanımında IMWG kriterleri kullanıldı. OS ve PFS ile yapılan incelemelerde Kaplan Meier sağkalım analizi, Cox regresyon modellemesi, diğer incelemelerde Ki-kare yöntemi ve ANOVA kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların 102'si kadın, 106'sı erkekti. Ortanca takip süresi 39.5 (1-199) ay idi. Ortanca yaş 61.5 (30-88) olarak bulundu. Erkek ve kadın arasında OS açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların 129'u 65 yaşından küçük, 66'sı 65-75 yaş aralığı, 13'ü 75 yaşından büyüktü. Artan yaş dağılımına göre ortanca OS sırasıyla ulaşılamadı, 71 ve 50 ay idi ve belirgin azalmaktaydı (p=0.002). Evrelendirmede kullandığımız laboratuvar belirteçleri incelendi (Tablo 1). Albuminin ortanca değeri 3.98 (2.19-5.12) gr/dL olarak bulundu ve OS üzerine etkisi gösterilemedi (p=*0.396*). β2-Mikroglobulinin ortanca değeri 4155 ng/mL olarak bulundu ve OS üzerine etkili bulunmadı (p=*0.761*). LDH yüksekliği olan 44 hasta mevcuttu ancak LDH'nin de OS üzerine etkisi gösterilemedi (p=*0.425*). Sitogenetik ve interfaz Floresan in situ Hibridizasyon (iFISH) sonuçları incelendi. Üç hastanın verisine ulaşılamadı ve bu nedenle 3 hastanın R-ISS evresi hesaplanamadı. Sonuçlara göre 1 hastada t(14;16), 4 hastada 17p+ delesyonu, 5 hastada t(4;14) ve 23 hastada 1q+ kazanım/amplifikasyonu tespit edildi. 1q+ kazanım/amplifikasyonunun OS üzerine etkisi gösterilemedi (p=0.157) ancak PFS için olumsuz bir belirteç olduğu görüldü (p=0.000). ISS, R-ISS ve R2-ISS evreleri incelendi. Hastaların ISS I, II, III için dağılımı sırasıyla %30.8, %33.2, %36.1 idi. R-ISS için I, II, III sırasıyla %24.4, %61.5, %14.1 idi. R2-ISS skorları hesaplandı ve evre dağılımı I, II, III, IV (6 hasta) için sırasıyla %25, %44.7, %26.9 ve %2.9 idi. Her üç evrelendirmenin de OS ve PFS üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1, 2, 3) ancak R-ISS'nin heterojen dağılımına karşılık R2-ISS'nin hasta dağılımını daha iyi yansıttığı ve yüksek riskli hastaları daha iyi sınıflandırdığı gözlemlendi (Şekil 4).

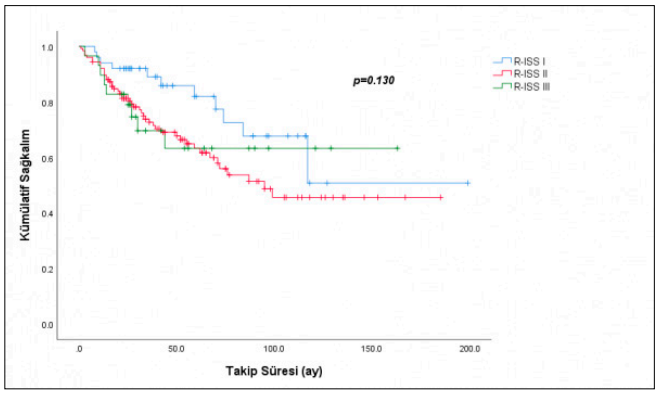
Tartışma: MM çok heterojen bir hastalık olup tedavi seçeneği ve yoğunluğunun belirlenmesi için prognostik göstergeler büyük önem taşımaktadır. LDH ve sitogenetik özellikler ile genişletilen R-ISS 2015'ten beri en sık kullanılan skorlama yöntemi olup hasta dağılımın daha çok R-ISS II olması bu skorlama sisteminin zayıf noktasıdır. Yüksek sitogenetik risklerden t(14;16)'nın çoğu hastada tespit edilmemesi prognostik değerini tartışmalı hale getirmiştir. Bu olumsuzlukları iyileştirmek amacıyla yakın zamanda tanımlanan R2-ISS skoru kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda D'Agostino ve ark. ile uyumlu bir şekilde R-ISS'ye karşılık R2-ISS'de hastaların dağılımının daha homojen olduğu ve R-ISS II'deki heterojenliğin yok olduğunu gözlemledik. Bu da R2-ISS'nin prognoz tayinini kolaylaştırdığına ve yüksek riskli hastaları ayırt ettiğine işaret etmekteydi. 1q+ kazanım/amplifikasyonunun dahil edilmesiyle beraber özellikle kötü risk faktörüne sahip hastaların daha hassas ayırt edilmelerinin ve tedavi planlamalarının

daha iyi şekillenmesinin mümkün olacağı düşünüldü. Ayrıca R-ISS II sınıfındaki hastaların R2-ISS ile R-ISS'ye oranla daha iyi ayrıştırıldığı ortaya konuldu. Sonuç olarak R2-ISS ile yoğun tedavi ihtiyacı olan hastaların daha net belirlendiği ve prognozu öngörmek için kullanımının yaygınlaşması gerektiği sonucuna varıldı.

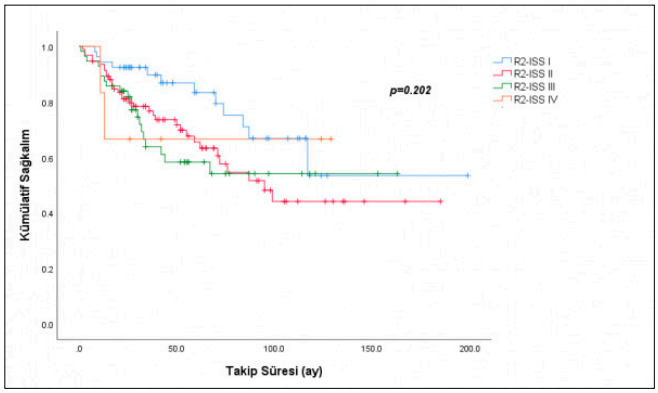
Anahtar kelimeler: Evre, multipl myelom, sağkalım, sitogenetik



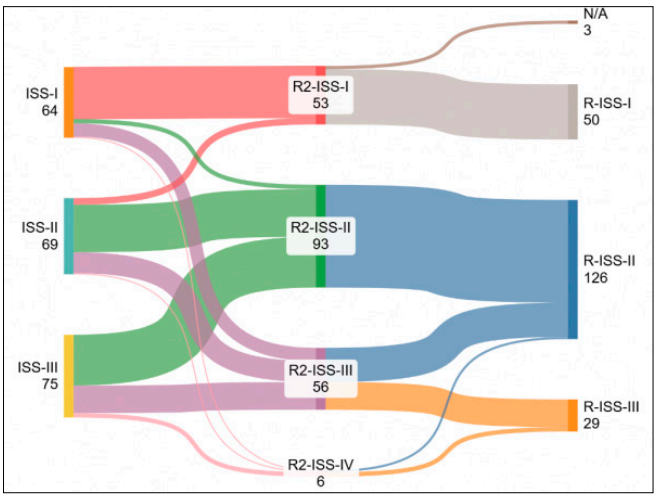
Şekil 1. ISS evrelerine göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 2. R-ISS evrelerine göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 3. R2-ISS evrelerine göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 4. Farklı R2-ISS evrelerine göre ISS ve R-ISS için yeniden dağılımı gösteren Sankey grafiği

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

	Hasta Sayısı (n=208)				Log-rank *P*-değeri
Cinsiyet, N (%)	**Kadın** 102 (49)		**Erkek** 106 (51)		0.186
Yaş Aralığı, N (%)	**≤65** 129 (62)	**65-75** 66 (31.7)	**≥75** 13 (6.3)		***0.002***
Albumin (gr/dL), N (%)	**<3.5** 57 (27.4)		**≥3.5** 151 (72.6)		0.396
B2-mikroglobulin (mg/L), N (%)	**<5.5** 133 (64)		**≥5.5** 75 (36)		0.761
LDH, N (%)	**Yüksek** 44 (21.1)		**Normal** 164 (78.9)		0.425
Risk Sınıfı, N (%)	**Standart Risk** 174 (83.6)	**Yüksek Risk** 31 (14.9)	**N/A*** 3 (1.5)		
iFISH, N (%)	**del (17p)** 4 (2)	**t(4,14)** 5 (2.4)	**t(14,16)** 1 (0.05)	**1q+** 23 (11)	
ISS, N (%)	**I** 64 (30.8)	**II** 69 (33.2)	**III** 75 (36)		0.189
R-ISS, N (%)	**I** 50 (24)	**II** 126 (60.6)	**III** 29 (14)	**N/A** 3 (1.4)	0.13
R2-ISS, N (%)	**I** 53 (25.5)	**II** 93 (44.7)	**III** 56 (26.9)	**IV** 6 (2.9)	0.202
Tedavi, N (%)	**İMiD** 4 (2)	**Pİ** 179 (86)	**İMiD+Pi** 23 (11)	**Anti-CD38** 2 (0.01)	
OKHN, N (%)	**Var** 123 (59.1)		**Yok** 85 (40.9)		***<0.001***
OKHN İlk 12 Ay, N (%)	**Evet** 78 (37.5)		**Hayır** 45 (21.6)		0.072

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-03 **Referans Numarası: 194**

MULTİPL MİYELOM TANILI HASTALARDA EKSTRAMEDÜLLER HASTALIK TUTULUMUNUN PROGNOZ VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seher Kanber[1], Şeyma Yıldız[1], Emine Merve Savaş[1], Arzu Yeğin[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Münci Yağcı[1], Zübeyde Nur Özkurt[1]

[1]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji B.d*

Giriş: Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin kemik iliğinde monoklonalite kazanarak kontrolsüz çoğalması sonucu gelişen hematolojik bir malignitedir. MM'de ekstramedüller hastalık (EMH), görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen ekspansil ölçülebilir kemik plazmasitomları ve yumuşak doku plazmasitomlarının varlığı olarak tanımlanır. EMH'nin daha agresif bir MM formunu temsil ettiği düşünülür. EMH'nin; yüksek riskli sitogenetik özellikler, artmış proliferasyon kabiliyeti ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur..

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012-2023 yılları arasında MM tanısı almış, EMH olan ve olmayan hastalar arasında prognostik belirteçlerin, ilk sıra tedavi sonuçlarının ve sağkalım sonuçlarının karşılanması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2012-2023 yılları arasında MM tanısı almış 171 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 171 yeni tanı MM hastasının 58'inde (%33.9) EMH saptandı. EMH sıklığı kadınlarda %51.7, erkeklerde ise %48.3 olup cinsiyetler arasında fark izlenmedi (p>0.05). Tanı anındaki ortanca yaş, EMH grubunda 60 yıl (54–70), EMH olmayan grupta ise 61 yıl (54–66) olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Takibi tamamlanan 158 hastada ortalama izlem süresi 107.72±5.22 aydır.

EMH olan ve olmayan gruplar evre, sitogenetik özellik, FISH'te saptanan pozitif bulgular, mutasyon çeşitliliği, kemik iliğinde fibrozis varlığı ve fibrozisin derecesi açısından benzerdi. Görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilen litik lezyon sayısı EMH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,002). EMH olan ve olmayan grupta ilk sıra tedavide tercih edilen rejimler tabloda özetlendiği gibi bezerdir. Bununla beraber EMH grubunda bortezomib ve lenalidomid kombinasyonunun istatistiksel anlamlılığa yakın biçimde daha çok tercih edildiği görüldü (p=0.05). Ayrıca, EMH grubunda ilk sıra tedaviye ek olarak radyoterapi uygulanma oranı belirgin şekilde daha yüksekti (p<0.001). EMH varlığının otolog kök hücre nakli (OKHN), pekiştirme tedavisi ve idame tedavi uygulanmasına anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Her iki grupta ilk sıra tedaviye yanıt derecesi benzerdi ve ilk sıra tedavide seçilen kemoterapi rejimleri progresyonu önleme açısından benzer başarı oranlarına sahipti. Buna karşın ilk sıra tedavi sonrası ikinci basamak tedavi gereksinimi EMH grubunda %60.3 (n=35) iken EMH olmayan grupta %31.9 (n=36) olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.001).

Takibine devam edilen 158 MM hastasında genel sağkalım (OS) olasılığı %60.2 idi. OS olasılığı, EMH olan hastalarda %49.8, EMH olmayanlarda ise %64.1 idi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.Progresyonsuz sağkalım (PFS) olasılığı tüm grupta %41.7 olarak saptandı. EMH olan hastalarda PFS olasılığı %25.9 iken, EMH olmayanlarda %51.3 olarak bulundu. PFS EMH grubunda anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.001).

Sonuç: Bu çalışma MM hastalarında EMH'nin prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. EMH varlığının sitogenetik özellikler, tedavi seçenekleri ve hastalığın seyri üzerinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. EMH'nin, progresyon gelişimi ve ikinci basamak tedavi gereksinimi açısından olumsuz etkileri olduğu belirlenmiştir. EMH'de toplam sağkalım olasılığı düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, ancak ilerlemesiz sağkalım olasılığı belirgin olarak düşük bulunmuştur. Sonuçlar, MM hastalarında EMH varlığının, hastalığın agresif seyrine ve tedavi direncine işaret ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, hastaların tedavi süreçlerinde kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik yaklaşımların benimsenmesi gerekmektedir. Yeni tedavi seçenekleri ve klinik çalışmalara katılımın EMH'nin tedavi seçeneklerini etkileyen önemli bir faktör olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızın bulguları, hematoloji alanında EMH'nin önemini vurgulamakta ve hastaların tedavi süreçlerinde daha etkili sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilecek ipuçları sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, Ekstramedüller hastalık, Plazmasitom, Prognoz

Kaynaklar

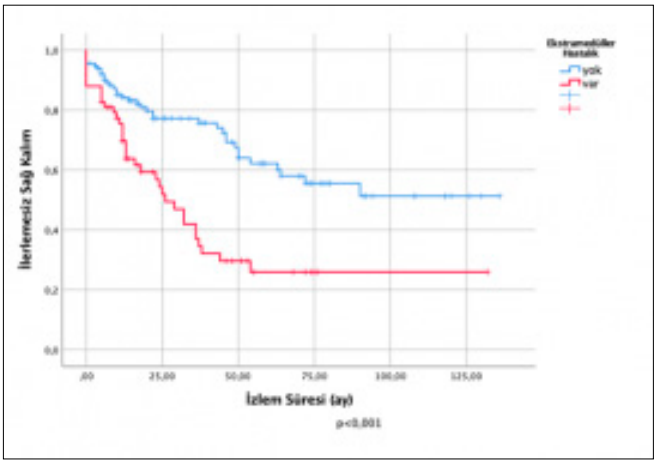
1. Cowan, A.J., et al., Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. Jama, 2022. 327(5): p. 464-477.
2. Sevcikova, S., et al., Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. Blood Rev, 2019. 36: p. 32-39.
3. Rajkumar, S.V., Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016. 35: p. e418-23.
4. Padala, S.A., et al., Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel), 2021. 9(1).
5. Goldman-Mazur, S., D.H. Vesole, and A. Jurczyszyn, Clinical implications of cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma. Acta Haematologica Polonica, 2021. 52(1): p. 18-28.
6. Kumar, S.K., et al., Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2023. 21(12): p. 1281-1301.
7. Türk Hematoloji Derneği Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Mart 2020. Sürüm 1.03

Tablo 3. EMH olan ve olmayan hastalarda 2. basamak tedavi gereksinimi

	EMH						
	Yok		Var		Toplam		p
	n	%*	n	%*	n	%*	
2.basamak tedavi gereksinimi							**<0,001**
Yok	77	68,1	23	39,7	100	58,5	
Var	36	31,9	35	60,3	71	41,5	

Tablo 2. EMH olan ve olmayan hastalarda kemik iliği fibrozisi ve litik kemik lezyonları

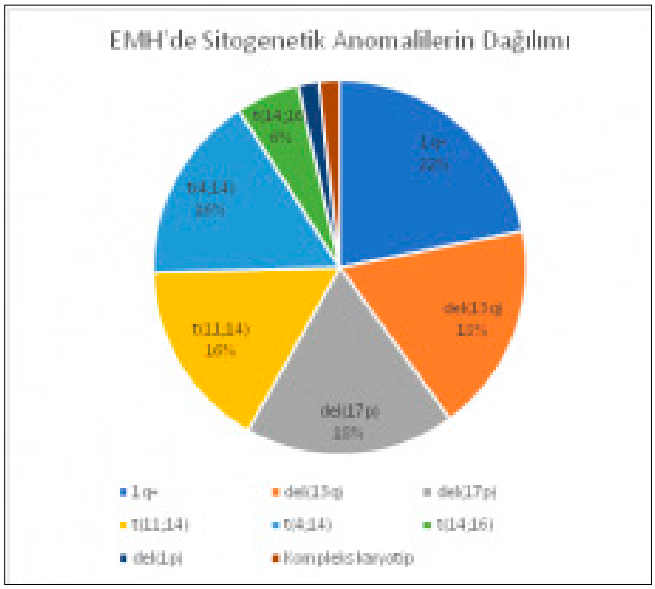
	EMH					
	Yok		Var		Toplam	p
Özellik	n		%*		n	%*
Kemik iliği retikülin lif oranı						0,432
Yok	36	32,4	14	24,1	50	29,6
1/3	52	46,9	28	48,3	80	47,3
2/3	23	20,7	16	27,6	39	23,1
PET/BT/MRG ile tespit edilebilen ortalama litik lezyon sayısı						**0,002**
0	67	59,8	19	32,8	86	50,6
1-4	23	20,5	18	31,0	41	24,1
5-20	14	12,5	8	13,8	22	12,9
>20	8	7,2	13	22,4	21	12,4



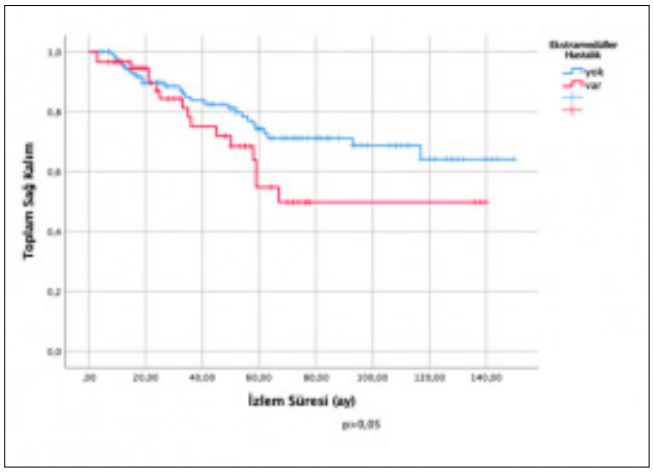
Şekil 3. EMH Olan ve Olmayan Hastalarda PFS Olasılığı

Tablo 1. Olan ve olmayan hastalarda sitogenetik özellikler

	EMH						
	Yok		Var		Toplam		p
Özellik	n	%*	n	%*	n	%*	
MM FISH özelliği							0,395
Yok	44	44,9	20	37,7	64	42,4	
Var	54	55,1	33	62,3	87	57,6	
MM FISH özelliğine göre;							
amp(1q)							0,550
Yok	85	75,2	46	79,3	131	76,6	
Var	28	24,8	12	20,7	40	23,4	
del(13q)							0,625
Yok	90	79,6	48	82,8	138	80,7	
Var	23	20,4	10	17,2	33	19,3	
del(17p) (p53)							0,387
Yok	99	87,6	48	82,8	147	86,0	
Var	14	12,4	10	17,2	24	14,0	
t(11;14)							0,356
Yok	101	89,4	49	84,5	150	87,7	
Var	12	10,6	9	15,5	21	12,3	
t(4;14)							0,189
Yok	103	91,2	49	84,5	152	88,9	
Var	10	8,8	9	15,5	19	11,1	
t(14;16)							0,690**
Yok	109	96,5	55	94,8	164	95,9	
Var	4	3,5	3	5,2	7	4,1	
del(1p)							0,703**
Yok	110	97,3	57	98,3	167	97,7	
Var	3	2,7	1	1,7	4	2,3	
Komplex karyotip							1,000**
Yok	112	99,1	57	98,3	169	98,8	
Var	1	0,9	1	1,7	2	1,2	



Şekil 1. EMH'de Sitogenetik Anomalilerin Dağılımı



Şekil 2. EMH Olan ve Olmayan Hastalarda OS Olasılığı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-04 **Referans Numarası: 303**

MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA CRAB VE SLİM KRİTERLERİNİN PROGNOZA OLAN ETKİLERİNİN R-ISS VE ISS İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Şükran Erdem Nurcan[1], Deniz Özmen İbiş[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

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

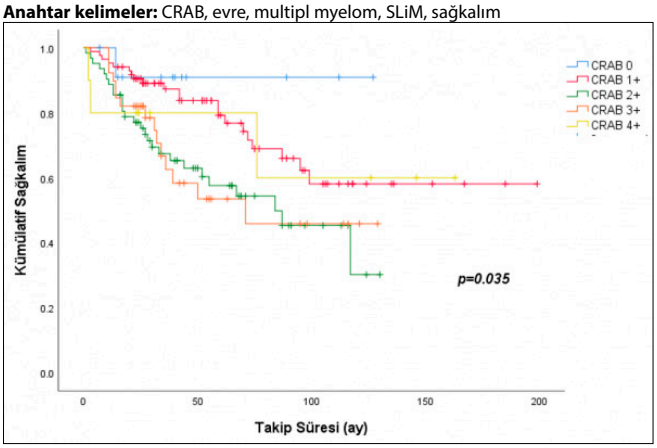
Giriş: Multipl myelom (MM), klonal plazma hücrelerinin çoğalması ile nitelenen, 5 yıllık sağkalımın %60'a çıktığı hematolojik bir kanser çeşididir. Riske göre uyarlanmış tedavileri uygulayabilmek için yüksek riskli hastaları iyi tanımlamak gerekmektedir. R-ISS hesaplanmasındaki zorluklar ile hastanelerin teknik imkanlarının farklı olması, ulaşılabilir ve kolay hesaplanabilir prognostik belirteçlere ihtiyacı doğurmaktadır. Bu çalışma ile tanı anındaki CRAB ve SLiM kriterlerinin alt tiplerine ve dağılımlarına göre incelenmesi; ISS ve R-ISS'ye karşılık genel sağkalıma (OS) ve progresyonsuz sağkalıma (PFS) olan etkilerinin değerlendirilmesi ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Merkezimizde Ocak 2010 ile Haziran 2022 arasında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre tanı alan, verilerine erişilebilen ve takibi devam eden 208 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hasta bilgilerine poliklinik arşiv dosyaları ve hastane otomasyon sistemi kullanılarak ulaşıldı. Bağımsız değişkenler içinde cinsiyet, yaş, MM alt tipi, hemoglobin, kreatinin, albumin, kalsiyum, LDH, β2-mikroglobulin düzeyi, serum hafif serbest zincir düzeyleri, kemik iliği plazma hücre oranı, sitogenetik ve FISH analizleri, ISS ve R-ISS evreleri, CRAB ve SLiM kriterlerinin sayıları; bağımlı değişkenler içinse progresyon, ölüm, olaysız (progresyon veya ölüm) sağkalım süresi, toplam sağkalım süresi ele alınarak istatistiksel inceleme yapıldı. Progresyon tanımında IMWG kriterleri kullanıldı. OS ve PFS ile yapılan incelemelerde Kaplan Meier sağkalım analizi, Cox regresyon modellemesi, diğer incelemelerde Ki-kare yöntemi ve ANOVA kullanılmıştır.

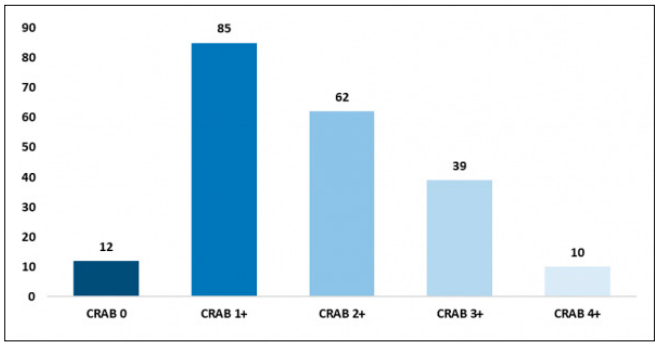
Bulgular: Hastaların 102'si (%49.1) kadın, 106'sı (%50.9) erkekti ve ortanca yaşı 62 (35-88) idi. Toplam takip süresinin ortanca değeri 39.5 aydı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre ileri yaş (p<0.001), MM alt tipi (p=0.045), anemi (p=0.027), hiperkalsemi (p=0.001) ve OKHN varlığı (p<0.001) OS üzerine etkili bulundu. Tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde hafif zincir myelom, hiperkalsemi ve OKHN yapılması OS üzerine etkisini korudu. ISS (p=0.189) ve R-ISS'nin (p=0.130) evre I, II ve III'te OS ve PFS üzerine etkisi gösterilemezken artan CRAB kriter sayısının (p=0.035), (Şekil 1) OS, artan SLiM kriter sayısının (p=0.049) ise PFS üzerine etkili olduğu gösterildi. CRAB kriter sayısına göre ortanca OS'ye 0, 1 ve 4 kritere (sadece 10 hasta), (Şekil 2) sahip hastalar için ulaşılamaz iken 2 ve 3 kritere sahip hastalar için ortanca OS sırasıyla 84 ve 71 ay olarak bulundu. Ayrıca kriter sayıları arttıkça ISS ve R-ISS I'in belirgin azaldığı, ileri evre yüzdesinin arttığı saptandı (Şekil 3).

Tartışma: MM günümüzde kür olan bir hastalık olmaması nedeniyle evreleme ve prognostik belirteçler tedavi kararında ve sağkalımı öngörmede büyük önem taşımaktadır. R-ISS'nin bir komponenti olan sitogenetik anormalliklerin interfaz Floresan in situ Hibridizasyon (iFISH) yöntemi ile uygun şekilde değerlendirilebilmesi için gerekli olan plazma hücre ayrıştırma yöntemi birçok yerde uygulanamamaktadır. Ayrıca yüksek sitogenetik riske sahip olmayan bazı hastaların kötü prognoza sahip oldukları bilinmektedir. Başlangıçta tüm hastalarda değerlendirdiğimiz CRAB ve SLiM kriterleri ise klinisyenler için ulaşımı kolay ve sitogenetik özelliklerin tespitine kıyasla maliyet açısından avantajlı bir konumdadır. Çalışmamızda literatüre ek olarak CRAB ve SLiM kriterlerinin tek tek OS ve PFS üzerine etkilerine bakmanın yanı sıra artan kriter sayısının etkisi de incelendi. CRAB kriter sayısındaki artış OS üzerine, SLiM kriter sayısındaki artış ise PFS üzerine etkili olarak bulundu (p=0.035, p=0.049). CRAB ve SLiM sayısındaki artışın hastaların ISS ve R-ISS ileri evre olma oranlarını artırdığı ve yüksek sitogenetik riske sahip olmayan bir grup hastanın kötü prognoz gösterdiği saptandı. Bu sonuçları, kriterlerin uç organ hasarı tutulumunu yansıtmaları ve artan kriter sayısının hastalık yükü ile ilişkili olmalarıyla açıkladık. Çalışmamız gerçek yaşam verilerine dayanmakta olup CRAB ve SLiM kriterlerinin ISS ve R-ISS'den bağımsız prognostik belirteçler olabileceklerini ortaya koymuştur.

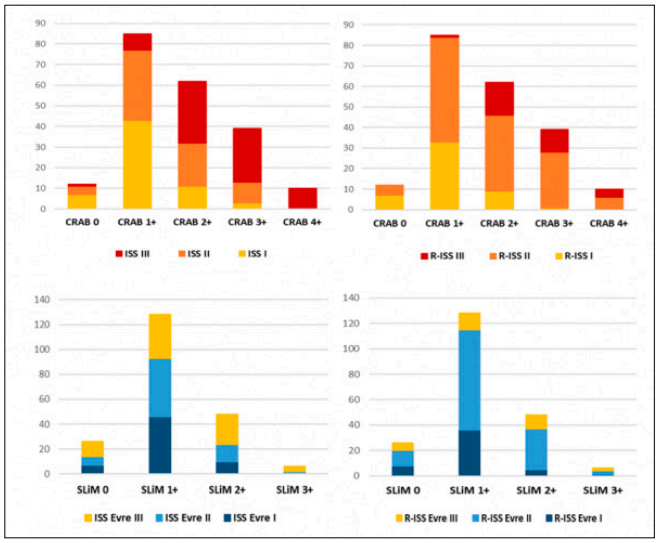
Anahtar kelimeler: CRAB, evre, multipl myelom, SLiM, sağkalım



Şekil 1. CRAB kriter sayısına göre genel sağkalım dağılımı



Şekil 2. CRAB kriterlerine göre hasta dağılımı



Şekil 3. CRAB ve SLiM kriter sayısına göre ISS ve R-ISS dağılımı

Tablo 1. Verilere göre OS ve PFS için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken		n	Ortanca OS (ay)	*p* Değeri	Ortanca PFS (ay)	*p* Değeri
Cinsiyet	Kadın	102	95	0.186	49	0.845
	Erkek	106	NS*		44	
Yaş	≤60	137	128		51	
	61-70	36	76	***0.000***	43	0.555
	≥71	35	38		44	
MM Alt Tipi	Hafif zincir Myelom	62	NS		54	
	IgA Myelom	43	30	***0.045***	45	0.866
	IgG Myelom	99	NS		46	
Anemi	<10 g/dL	98	99	***0.027***	60	0.271
	≥10 g/dL	110	NS		NS	
Litik Lezyon	Var	169	115	0.426	46	0.958
	Yok	39	NS		47	
MR > 5 mm Lezyon	Var	164	117	0.306	47	0.947
	Yok	44	NS		46	
Kreatinin	≥2 mg/dL	68	117	0.872	46	***0.044***
	<2 mg/dL	140	NS		76	
Kalsiyum	≥11 mg/dL	30	39	***0.001***	57	0.631
	<11 mg/dL	178	NS		47	
Albumin	≥3.5 g/dL	151	117	0.396	47	0.375
	<3.5 g/dL	57	NS		46	
LDH	≥250 U/L	44	32	0.425	47	0.420
	<250 U/L	164	117		46	
Serum FLC Oranı**	≥100	49	87	0.323	41	***0.032***
	<100	158	NS		54	
Kemik İliği PH*** Oranı	≥%60	27	NS	0.868	38	0.632
	<%60	181	117		48	
Plazmasitom	Var	69	NS	0.096	47	0.573
	Yok	139	99		49	
OKHN	Var	123	NS	***0.000***	50	0.170
	Yok	85	50		44	
İlk 12 Ayda OKIT	Var	101	NS	0.072	80	***0.046***
	Yok	22	NS		42	

*no significant, **serbest hafif zincir, ***plazma hücre

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-05 **Referans Numarası: 304**

MULTİPLE MİYELOM'DA İMMÜNELEKTROFOREZ VE AKIŞ SİTOMETRİK MİNİMAL KALINTI HASTALIK SONUÇLARININ KORELASYONU

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize genetik olarak heterojen bir hematolojik malignitedir. 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 immünelektroforez ile akış sitometrik MKH sonuçlarının korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Ocak 2023 – Ağustos 2025 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 hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Kemik iliği aspirasyon örnekleri ilk alınan örnekten 1cc geçmeyecek şekilde ve alındıktan sonraki ilk 2 saat

içerisinde taze örnekler ile akış sitometrik çalışmaya alındı. Akış sitometrik olarak MKH ölçümü Beckman Coulter Navious 3L10C cihazı (10 renk) ile DuraClone yöntemi kullanılarak yapıldı. CD138-APC, CD38-PB, CD56-APC-A750, CD19-PC5.5, CD45-KrO, CD200-PC7, CD81-FITC ve CD27-PE ile yüzey boyama yapılarak abnormal plazma hücreleri tanımlandı. 0,001 ve altındaki değerler MKH negatif olarak kabul edildi (2).

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 57 (min 26- max 69) olup 14'ü kadın, 16'sı erkek hastaydı. 30 hastanın 11'inde IgG kappa , 8'inde IgG lambda, 4 hastada hafif zincir ve 2 hastada nonsekretuar tip multiple miyelom vardı. Her hastada β2-mikroglobulin bakılamadığından 18 hastada evreleme yapılabilmiş olup güncellenmiş uluslararası evreleme sistemine göre 9 hastada evre 1, 4 hastada evre 2 ve 5 hastada evre 3 hastalık mevcuttu. Sitogenetik değerlendirmede 4 hastada mutasyon saptanmış olup 1 hastada t(14;20), 1 hastada del(13q), 1 hastada del(1p) pozitif saptandı. Bir hastada ise kromozom analizinde 21. kromozomda sap artışı şeklinde polimorfik değişim mevcuttu. Hastaların %70'i bir basamak tedavi almış olup; bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) protokollü indüksiyon tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) ve lenalidomid idamesi 17 hastaya birinci basamak tedavi olarak verilmişti. 22 hastada (%73,3) OKHN ve 1 hastada ise allojenik kök hücre nakli sonrası 65. günde kemik iliği aspirasyon örneklerinde MKH değerlendirildi. 3 hastada birinci basamak indüksiyon tedavisi sonrası, 2 hastada lenalidomid idame tedavisi altında takipleri sırasında, 1 hastada 2. basamak tedavi sonrası ve 1 hastada ise nüks hastalıkta 4.basamak tedavi yanıt değerlendirilmesinde MKH bakıldı. 3 hastada eş zamanlı bakılan akış sitometrik MKH ve İFE negatif saptandı. İmmünelektroforez (İFE) sonuçları pozitif olanlarla negatif olan hastalar karşılaştırıldığında, akış sitometrik MKH sonuçlarının ortalaması açısından iki grup arasında istatiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,5). MKH değerlendirmesi ile eş zamanlı bakılan İFE hastaların %46.7'sinde pozitif iken, 2 hastada nonsekretuar tip hastalık sebebiyle değerlendirilmedi. MKH ile eş zamanlı değerlendirilen İFE sonuçları pozitif olan 14 hastanın 5'inde 3 ay sonraki takiplerinde değerlendirilen İFE negatif olarak saptandı.

Tartışma: MM'da gelişen tedavi ve takip yöntemlerine rağmen halen hastalarda kür elde edilememektedir. Ancak MKH negatifliğinin hastalıksız sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir. Ancak yine de birçok hastada MKH negatifliği döneminden sonra nüks görülmektedir. MKH negatifliğinin kaybı daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda akış sitometrik MKH hastalık durumu ile immnünelektroforez sonuçları arasında korelasyon saptanmamış olup literatürde benzer şekilde serum serbest hafif zincir oranları ile akış sitometrik MKH hastalık arasında tutarsızlık saptanan çalışmalar mevcuttur (4). Akış sitometrik MKH analizi, optimum numune toplama, yeterli hücre sayısı, uygun bilgilendirici belirteç seçimi ve analiz stratejileri için dikkatlice tasarlanmalıdır. Gözlemlenen tutarsızlıklar, MM'nin karmaşıklığını vurgulamakta ve hastalık izleme için çok yönlü bir yaklaşımın gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

Nispeten kısa takip süresi ve az sayıda hasta olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca literatürde belirlenmiş olan 106 duyarlılıkta hücre sayımı hastalarımızın yarısında sağlanabilmiştir. Bu sınırlamalar, DuraClone yöntemi kullanılarak MKH durumuna göre tedavi seçimi ve ardından klinik sonuçları değerlendirilme olanağımızı kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, çalışmamız, DuraClone yöntemi kullanılarak MKH değerlendirmesinin uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

MKH değerlendirmesi, bireysel hastalarda tedaviyi yönlendirmek ve kişiselleştirmek için ideal bir araçtır. MKH odaklı yaklaşım, muhtemelen geleceğin yaklaşımıdır veya bazı merkezlerde halihazırda kullanılmaktadır. Birçok klinik çalışma (örneğin MASTER, MIDAS, REMNANT, MRD2STOP), tedavi kararları için MKH durumunu kullanmaktadır (5,6). Sonuç olarak, bu çalışma, daha hızlı ve daha uygun maliyetli olan MFC-DURAClone yönteminin MM'de klinik MKH değerlendirmesi için uygulanabilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, 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. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.
3. 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.
4. 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.
5. L. J. Costa, S. Chhabra, E. Medvedova, et al., "Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MASTER): Final Report of the Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial," Lancet Haematol 10, no. 11 (November 2023): e890–e901.
6. B. A. Derman, A. Major, S. Major, et al., "Prospective Trial Using Multimodal Measurable Residual Disease Negativity to Guide Discontinuation of Maintenance Therapy in Multiple Myeloma (MRD2STOP)," Blood 140, no. Supplement 1 (November 2022): 2108–2109.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-06 **Referans Numarası: 35**

İKİNCİL MALİGNİTE OLARAK AKUT MYELOİD LÖSEMİ/ MYELODİSPLASTİK SENDROM GELİŞMİŞ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA TANI VE SONRASI KEMİK İLİĞİ ÖRNEKLERİNDE KLONAL HEMATOPOEZ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Deniz Özmen[1], Yasemin Menkli[4], Sinem Fırtına[2], Esra Arslan Ateş[3], Suat Hilal Akı[3], Ayşe Salihoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbı Genetik Abd
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Abd
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş: Multipl Miyelom (MM) hastalarında uzun süreli takipler içinde gelişebilecek olan ikincil primer malignite riski klinisyenler tarafından uzun süredir bilinmektedir, sağ kalım oranlarının artmasıyla da risk artışı daha görünür hale gelmektedir. Büyük hasta veri tabanları incelendiğinde, ikincil akut miyeloid lösemi (AML) gelişim riskinin normal nüfusa göre 8 kata kadar artmış olabileceği görülmüştür. AML gelişiminde çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek paraprotein yükü, hastalığın yarattığı genetik instabilite, uzun süre melfalan kullanımı vb. İndüksiyon ve/veya idamede en sık kullanılan immunmodulatuar ilaç olan lenalidomidin, displazi zemininde miyeloid malignite gelişme riskinde artışa neden olabileceği artık kabul edilmektedir.

İkincil ve tedavi ilişkili miyeloid maligniterin sağ kalım oranlarının diğer hastalara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla heterojen bir sitogenetik/genetik profilleri mevcuttur ve hastaya verilen sitotoksik ilacın türü, kullanım süresi ve sitotoksik tedavi öncesinde klonal hematopoez (CHIP) varlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Çalışmamızın amacı; takiplerinde miyeloid malignite gelişmiş olan MM hastalarında klonal hematopoez ile ilişkili genlerin (DNMT3, TET2, ASXL1 vb.) ve tedavi ilişki AML'lerde en sık saptanan mutasyonların (DNMT3A, FLT3, NPM1, NRAS vb.) araştırılmasıdır. Bahsedilen mutasyonlar hem MM tanısında, hem MDS / AML gelişimi sırasındaki kemik iliği örneklerinde amplikon dizileme yöntemiyle bakılacaktır. Ayrıca bu hastalarda epidemiyolojik ve hastalıkla ilgili veriler, bazal sitogenetik özellikler, tedavi bilgileri Böylece miyeloid malignite ile ilişkili mutasyonların MM başlangıcında ya da verilen tedavilere bağlı olarak zamanla gelişip gelişmediğine dair fikir sahibi olunarak MM hastalarında MDS / AML gelişiminin risk faktörlerine dair bir yorum yapılacaktır.

Yöntem: Bu çalışmada birimimizde 2017-2023 seneleri içerisinde takiplerinde MM gelişmiş olan 5 hastaya ait ikişer (toplam 10) örnek analiz edilecektir.

DNA izolasyonu: Hasta ve kontrollerden alınan kan örneklerinden ve hastalardan daha önceden yapılmış olan kemik iliği biyopsi preparatlarında DNA ve RNA izole edilecektir. Nanodrop cihazı ile kalite-miktar tayini yapıldıktan sonra DNA için 1,8 saflık, RNA için ise 2,0 saflık değeri olan örnekler çalışmaya dahil edilecektir. DNA izolasyonu yapıldıktan sonra yeterli örneği olan hastaların arta kalan hücreler ileri analizler için beta-merkaptoetanollü koruyucu bir sıvısı içerisinde -80'de saklanacaktır.

Moleküler analizler: Amplikon dizileme; Bu iş paketi kapsamında aşağıda tabloda belirtilen genler yeni nesil amplikon dizileme yöntemi ile dizilenecektir (Tablo 1). Her bir hasta örneğinden 50 ng DNA kullanılarak genlerin kodlayan bölgeleri ilgili problar ile total DNA'dan ayrılacaktır. Daha sonra ligasyon yöntemi ile oluşan amplikonlara barkod eklenir. Her bir hasta için bir barkod atanması dizileme sonrası hastaların barkodlardan tanınarak

birbirlerinden ayrıt edilmesini sağlamaktadır. Barkod takılma işleminden sonra tüm örnekler tek bir tüpte toplanarak "amplikon kütüphanesi" oluşturulacaktır. Oluşturulan amplikon kütüphanesi ikinci bir PZR yöntemi ile zenginleştirilecek ("enrichment") ve bu sayede bir amplikon bile dizilemede görünür hale gelecektir. Daha sonra dizileme için hazır hale getirilen amplikonlar yeni nesil dizileme cihazına uygun protokol kullanılarak dizilenecektir.

Sonuç: Sekonder miyeloid malignite olarak MDS ya da AML gelişmiş olan MM hastalarında; klonal hematopoez ve sekonder AML ile ilgili genlerin ilk kemik iliği örneğinde ve miyeloid malignite tanısının konulduğu dönemde araştırılması, ikincil miyeloid malignite gelişimi riskinin tedavi ile ilişkili parametreler ya da hastalığın kendi genetik özelliklerine bağlı olup olmadığına dair bilgilendirici olacaktır.

Bu çalışma THD Araştırma Projelerine Destek Programı (2023) ile desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, İkincil Primer Malignite, Miyelodisplastik Sendrom, Akut Miyeloid Lösemi

Kaynaklar

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, ve ark. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014;28:1122–8.
2. Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, ve ark. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). Blood. 2011;118:4086–92.
3. Costa LJ, Godby KN, Chhabra S, Cornell RF, Hari P, Bhatia S. Second primary malignancy after multiple myeloma-population trends and cause-specific mortality. Br J Haematol. 2018;182:513–20.
4. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. Blood. 2012;119:2731–7.
5. Kotchetkov R, Masih-Khan E, Chu CM, Atenafu EG, Chen C, Kukreti V, ve ark. Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Cancer Med. 2017;6:3–11.
6. Yamasaki S, Yoshimoto G, Kohno K, Henzan H, Aoki T, Tanimoto K, ve ark. Risk of secondary primary malignancies in multiple myeloma patients with or without autologous stem cell transplantation. Int J Hematol. 2019;109:98–106.
7. Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, Collett C, Pawlyn C, Sigsworth R, ve ark. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. Blood Cancer J. 2016;6:e506.
8. Radivoyevitch T, Dean RM, Shaw BE, Brazauskas R, Tecca HR, Molenaar RJ, ve ark. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after autotransplants for lymphomas and plasma cell myeloma. Leuk Res. 2018;74:130–6.
9. Engelhardt M, Ihorst G, Landgren O, Pantic M, Reinhardt H, Waldschmidt J, ve ark. Large registry analysis to accurately define second malignancy rates and risks in a well-characterized cohort of 744 consecutive multiple myeloma patients followed-up for 25 years. Haematologica. 2015;100:1340–9.
10. Matarraz S, Paiva B, Diez-Campelo M, Lopez-Corral L, Perez E, Mateos MV, ve ark. Myelodysplasia-associated immunophenotypic alterations of bone marrow cells in myeloma: are they present at diagnosis or are they induced by lenalidomide? Haematologica. 2012;97:1608–11.
11. Yang J, Terebelo HR, Zonder JA. Secondary primary malignancies in multiple myeloma: an old NEMESIS revisited. Adv Hematol. 2012;2012:801495.
12. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, ve ark. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2014;15:333–42.
13. Giri S, Barth P, Costa LJ, Olszewski AJ. Second Primary Malignancy Among Patients with Plasma Cell Myeloma Receiving First-Line Lenalidomide-Based Therapy: A Population-Based Analysis. Blood. 2019;134:1862–.

Tablo 1: Myeloid panel gen içeriği

Myeloid Paneli			
NF1	MLH1	DNMT3A	PTPN11
ABL1	MPL	EPCAM	RAD21
ANKRD26	MSH2	ETV6	RUNX1
ASXL1	MSH3	EZH2	SAMD9
ATM	MSH6	FANCA	SETBP1
ATRX	MUTYH	FBXW7	SETD2
BCOR	MYC	FLT3	SF3B1
BCORL1	MYD88	GATA1	SH2B3
BLM	NBN	GATA2	SLC29A1
BRAF	NOTCH1	GATA4	SMAD4
BRCA1	NPM1	GNAS	SMC1A
BRCA2	NRAS	HRAS	SMC3
CALR	NTHL1	IDH1	SOCS3
CBL	PAX5	IDH2	SOS1
CBLB	PDGFRA	IKZF1	SRP72
CDKN2A	PDGFRB	JAK2	STAT3
CEBPA	PHF6	JAK3	STK11
CHEK2	PIGA	KDM6A	TERT
CSF3R	PMS2	KIT	TET2
CXCR4	POLD1	KRAS	TINF2
DCK	PPM1D	MAP2K1	TP53
DKC1	PTEN	MAP2K2	WT1

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-07 **Referans Numarası: 52**

HERPES ZOSTER ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ PLAZMA HÜCRE HASTALIĞI OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Meltem Taşbakan[2], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl myelom (MM) kemik iliğinde yıkıma ve yetmezliğe yol açan malign plazma hücre hastalığıdır. Sıklıkla 65-74 yaş arasındaki kişilerde tanı konulur ve medyan yaş 69'dur(1). Anormal klon tarafından normal immünoglobulinlerin üretiminin baskılanması humoral bağışıklığın bozulmasına yol açar(4). Plazma hücre hastalıklarında var olan immün yetmezlik zemini herpes zoster (HZ) enfeksiyonuna karşı kişiyi savunmasız hale getirir. MM hastalarının yaklaşık %10–60'ı özellikle proteazom inhibitörleri ve monoklonal antikor gibi kanser tedavilerinin ardından profilaktik tedavi uygulanmazsa HZ enfeksiyonu geliştirmektedir (7-10).

Amaç: Kurumumuzda plazma hücre hastalığı tanısı almış ve HZ öyküsü olan tüm hastaların özelliklerini, HZ geçirmesine sebep olan risk faktörlerini, verilen tedavi yöntemlerini ve sağ kalım sonuçlarını belirlemektir.

Method: Ocak 2008- Haziran 2024 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde multipl myelom, amiloidoz, waldenström makroglobulinemisi, soliter plazmositom teşhisi konmuş hastalardan oluşturuldu. Veri tabanındaki hastalar bu çalışma için uygunluk açısından Mayıs 2024'de gözden geçirildi.

Sonuçlar: Çalışmamıza toplam 34 hasta dahil edildi. Hastaların %76,4'ü sadece MM, %14,7'si, 1'i plazma hücreli lösemi, 1'i soliter plazmositom ve 1'i waldenström makroglobulinemi (WM) oluşmaktaydı. Çalışma popülasyonunun temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların HZ enfeksiyon yaşları medyan yaş 60'dır. Toplam %55,8 hastada IgG tipinde MM, %11,7 hastada ise IgA tipinde MM vardı. Eşlik eden hastalıklar açısından 2 hastada tanı öncesi solid malignite öyküsü ve 2 hastada takipte

gelişen akut miyelod lösemi (AML) mevcuttu. HZ enfeksiyon anı olguların %12,9'unda hipogamagolublinemi (<4 g/L) olduğu görüldü. HZ enfeksiyonuna bağlı mortalite görülmedi. Primer profilaksi alan 2 hasta da profilaksi başlangıcından sonraki ilk 4 ay içinde HZ geçirmişti. Profilaksi alanların %79'u asiklovir, % 21'i valasiklovir kullanmıştı. Son izlem tarihinde hastaların yalnızca %26,3 profilaksi almaya devam ediyordu. HZ tedavisi olarak tercih edilen ajanlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Asiklovir böbrek fonksiyonlarının zayıf olması sebebiyle en düşük 200 mg olmak üzere diğer hastalar 400-800 mg doz aralığında kullanmıştı. Valasiklovir kullanımı 500-4000 mg farklı doz aralıklarında uygulanmıştı. Hastalarımızın yarısından daha fazlası PHN nedenli etkilenmiştir. HZ enfeksiyonu kaynaklı hastaneye yatış sadece 2 hastada meydana geldi. HZ sonrası profilaktik antiviral kullanımına kadar geçen süre medyan 2,5 aydı. Olguların tanı anı ile HZ görülme anı arası medyan süre 9,98 aydı. ASCT sonrası HZ geçirenlerde medyan süre 13,08 aydı. Olguların %35,3'ü eksitus olmuştur. Medyan sağkalım süresi 129 aydır. Hastaların sağkalım eğrisine Şekil 1'te yer verilmiştir.

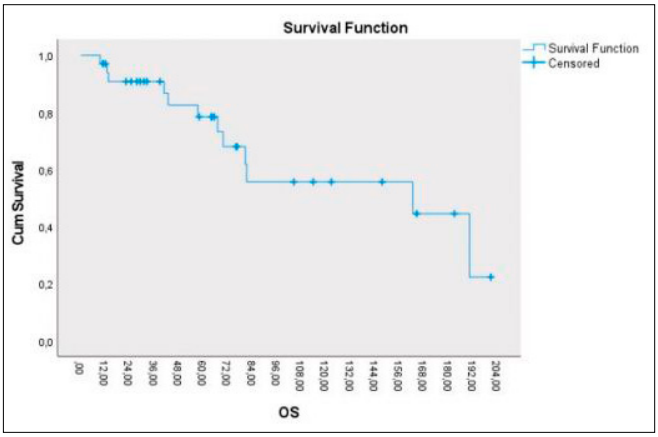
Tartışma: Ülkemizde MM tanılı hastalarda HZ enfeksiyonu geçirenler üzerine retrospektif olarak büyük bir veri analizi yapıldığına dair kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Birçok retrospektif çalışma, HZ için profilaktik antiviral kullanımının özellikle bortezomib ile tedavi edilen grupta, daha düşük HZ enfeksiyonu prevalansı ile pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (15,16). Bizim çalışmamızda bortezomib en yüksek oranda maruz kalınan ajan olmuştur.İkinci sırada kortikosteroid kullanımı gelmektedir. Çalışma grubumuzda sekonder profilaksi alanların son izlem tarihinde ancak yarısında profilaksi kullanımının devam ettiği görülmüştür. ESCMID, bortezomib tedavisi ile ilişkili HZ yönetimi için profilaktik rejim önermiş, ancak sınırlı çalışma sayısı nedeniyle kesin profilaktik dozlar konusunda bir görüş birliği bulunmadığını belirtmiştir (28). Bizim çalışma grubumuzda da medyan süresi 1 yılı biraz geçen bir süre ile literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir (22). HZ'nin başta gelen ilk sıra komplikasyonu, klinik olarak belirgin ağrılı postherpetik nevraljidir (PHN)(23). Yaşanan ağrı hastaların yaşam kalitesini ve sosyal aktivitilerini kısıtlayıcı yönde etkilemekle birlikte emosyonel yönden olumsuz etkiye sebep olabilmektedir.HZ açısından lenfosit/monosit oranı (LMR) üzerine yapılan doğrudan araştırmalar oldukça sınırlıdır. MM hastalarında hastalığın seyri üzerinde nötrofiller, lenfositler ve monositler mikroçevrenin bir parçasıdır. Bizim çalışmamızda ISS evrelerine göre olguların lenfosit/monosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,029). ISS evresi 1 olan olguların lenfosit/monosit ölçümleri evresi 3 olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,037). Düşük ve yüksek LMR grupları arasında genel sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,267).

Sonuç: İmmün yetmezlik zemini, tekrarlayan enfeksiyonlar, ilaç direnci ve hastalık ilerlemesi arasındaki etkileşim, MM'da bağışıklık yetersizliklerinin profilaktik tedavi ve immünoterapötik mekanizmalardaki rollerinin daha fazla araştırılması gerektiğini gösterir.

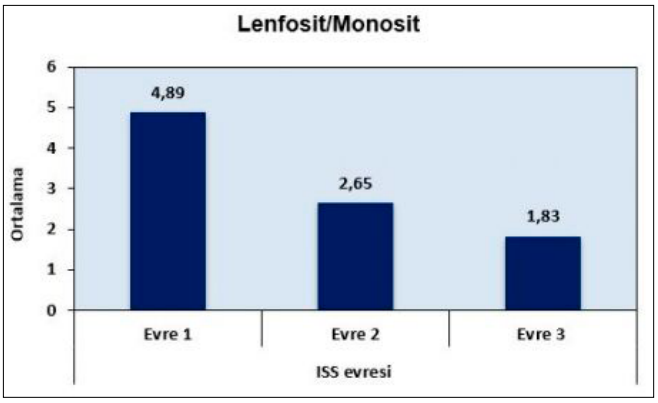
Anahtar kelimeler: herpes zoster, multipl miyelom,profilaksi

Kaynaklar

1. SEER. Cancerstatfacts: myeloma.[Accessed: October 25, 2024]. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html)
2. Jacobson DR, Pazner SZ.Immunosuppression and infection in multiple myeloma.1986;13(3):282-90.
3. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al.Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma.2005;16;352(24):2487-98. doi: 10.1056/NEJMoa043445.
4. Kropff M, Bisping G, Schuck E et al.Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma.Br J Haematol. 2007;138(3):330-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06656.x.
5. Tong Y, Qian J, Li Y et al.The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients.Am J Hematol.2007;82(5),403-404.
6. Habel LA, Thomas GR, Silverberg MJ et al.The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 ;22(1):82-90.
7. Kim SJ , Kim K, Do YR et al.Low-dose acyclovir is effective for prevention of herpes zoster in myeloma patients treated with bortezomib: a report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) Retrospective Study.Jpn J Clin Oncol. 2011;41(3):353-7.
8. Vickrey E, Allen S, Mehta J et al.Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer. 2009;115(1):229-32.
9. Sidi GR, Michielin O, Cervera C et al.ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors).Clin Microbiol Infect. 2018;7;24:S95–S107.
10. Lin WY, Kuang CT ,Yeh CM et al.Herpes zoster prophylaxis: Essential for treating newly diagnosed multiple myeloma patients.Cancer Med. 2023 ;12(3):3013-3026.
11. Kawai K, Rampakakis E, Tsai TF et al.Predictors of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster: a pooled analysis of prospective cohort studies from North and Latin America and Asia.Int J Infect Dis. 2015;34:126-31.



Şekil 1. Sağkalım eğrisi



Şekil 2. ISS evrelerinde Lenfosit/Monosit dağılımı

Tablo 1. Temel hasta özellikleri

Karakteristik	*Total (n=34)*
Medyan yaş, yıl	59 (40-89)
Yaş≥60	18 (%52,9)
Cinsiyet (kadın)	22 (%64,7)
R-ISS evrelemesi I- II- III -Kayıp veri	6 (%24) -14 (%56) - 5 (%20) - 9
Ağır zincir IgG- IgA	19 (%55,8) - 4 (%11,7)
Hafif zincir Kappa -Lambda	5- 3
Amiloidoz IgG lambda MM+amiloidoz -Lambda hafif zincir+amiloidoz	3 -2
Komorbidite Diyabetes mellitus -Hipertansiyon -Sekonder malignite- Akciğer hastalığı	6 (%17,6) -12 (%35,2)- 4 (%11,7) -3(<;%1)
Kortikosteroid kullanımı -Ek immünsupresif tedavi alma durumu	22 (%64,7) - 2 (<%1)
HZ anı laboratuvar verileri IgG seviyesi- Lenfosit sayısı- Lenfosit/monosit oranı -Nötrofil sayısı -Kreatinin düzeyi -Crp	10,51±5,53-1,99±1,04 -3,31±2,69 -3,97±1,96-1,02±0,58- 4,76±6,42
Kök hücre nakli	26 (%76,4)
HZ anı tedavi maruziyeti Bortezomib- Siklofosfamid- Doksorubisin -Lenalidomid -Daratumumab -İksazomib -Karfilzomib-Teclistamab -Tedavisiz izlemde	15 (%44,1)- 6 (%17,6)-1 -7 (%20,5)- 2 -1- 3- 1- 9 (%26,5)
Tedavi maruziyeti (zona öncesi) Bortezomib- Siklofosfamid -Lenalidomid -Doksorubisin -Daratumumab -İksazomib-Pomalidomid- Klorambusil- Kortikosteroid Tedavi almayan	32 (%94,1) -17 (%50) -5 (%14,7)-15 (%44,1) -1-1 -1- 1 -33 (%97)- 1
HZ yerleşim yeri Torakal- Servikal- Lumbosakral -Kraniyal -Yaygın dissemine -Kayıp veri	10 (%31,2)- 8 (%25)- 12 (%37,5)- 2 -1- 2
Klinik şiddet Hafif -Şiddetli-Kayıp veri	Klinik şiddet Hafif Şiddetli Kayıp veri 2 -30 (%93,7)- 2
Postherpatik nevralji -Kayıp veri	17 (%54,8) - 3
Sekonder profilaksi -Primer profilaksi-Hiç kullanmamış	17 (%50)- 2- 15

Tablo 2. Hastaların tedavi özellikleri

HZ Tedavi Ajanı	*Total (n=34)*
Alan Almayan Kayıp veri	30 2 2
Asiklovir	8 (%29,6)
Valasiklovir	16 (%59,2)
Brivudin	4 (%14,8)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-08 **Referans Numarası: 421**

HIV POZİTİF LENFOMA OLGULARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIMLARI: ÇOK MERKEZLİ GERİYE DÖNÜK BİR ÇALIŞMA

Başak Ecem Bircan[1], Sibel Yıldız Kaya[2], Abdurrahman Kaya[3], Abdülkadir Karışmaz[4], Dilek Yıldız Sevgi[5], Tarık Onur Tiryaki[6], Esra Zerdali[7], Şule Yüzbaşıoğlu[8], Alper Gündüz[9], Mesut Ayer[10], Deniz Borcak[11], Eren Arslan Davulcu[12], Fehmi Hindilerden[12], Bilgül Mete[2], Ömer Fehmi Tabak[2], Ahmet Emre Eşkazan[13]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[3]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[4]İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[6]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[7]İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[8]İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[10]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[11]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[12]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: İnsan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu olanlarda son dönemde antiretroviral tedavi (ART) kullanımı ile ilintili yaşam süresinin uzaması ile birlikte, malignite insidansının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda HIV enfeksiyonu ve lenfoma tanılı hastaların klinik özellikleri, tedavileri, tedavi yanıt ve toksisiteleri ve sağkalımlarını HIV negatif lenfoma hastaları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda 6 merkezde 2010 – 2024 yılları arası tanı almış tüm HIV ile yaşayan kişilerin dosyaları geriye dönük taranmıştır. HIV enfeksiyonu ve lenfoması olan hastaların demografik verileri, serum belirteçleri (HIV-RNA, CD4 lenfosit hücre sayısı, laktat dehidrogenaz (LDH)), tedavi yanıtları, toksisitesi, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) analizi yapılarak en fazla hasta sayısı olan ilk üç lenfoma alt tipi [Burkitt lenfoma (BL), diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve klasik Hodgkin lenfoma (kHL)], tedavi homojenliğinin sağlanması açısından aynı tarihler arasında tanı ve tedavi almış HIV (-) kontroller ile karşılaştırılmıştır.

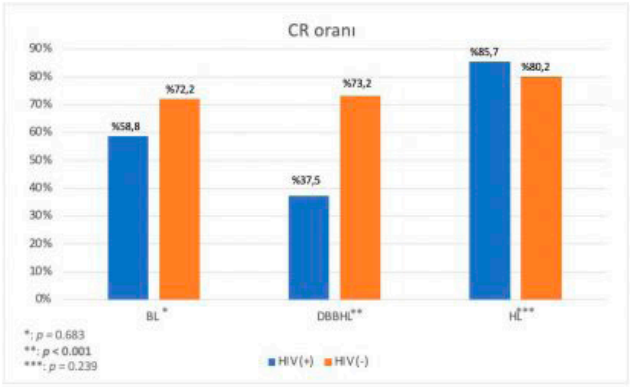
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 51 HIV (+) hastanın 20'si (%39) BL, 16'sı (%31,5) DBBHL ve 15'i (%29,5) kHL idi. 290 HIV (-) hastayı ise 19 (%6,5) BL, 165 (%56,9) DBBHL ve 106 (%36,6) kHL oluşturmaktaydı. HIV (+) lenfoma gruplarının ortanca yaşları arasında fark saptanmadı (p=0,100) (Tablo 1). HIV tanı anında HIV-RNA kopya sayısı, CD4 hücre sayısı ve LDH'ı yüksek olanların sıklığında lenfoma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla, p=0,589, p=0,134 ve p=0,139). DBBHL'de lenfoma tanısında HIV-RNA kopya sayısı ortanca değerinin kHL ve BL hasta grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p=0,037) (Tablo 2). HIV (+) BL, DBBHL ve kHL'ler HIV (-)'lerle karşılaştırıldığında HIV (+)'lerde erkek oranı anlamlı olarak daha yüksekti (BL'ler %100 vs. %42,1, DBBHL'ler %93,8 vs. %56,4, kHL'ler %100 vs. %52,8; sırasıyla, p<0,001, p=0,004, p<0,001). Tanı anı evreleme dağılımı açısından karşılaştırıldığında BL, DBBHL ve kHL'lerde HIV (+) ve HIV (-) hastalar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p=0,150, p=0,216, p=0,076). ECOG performans skoru dağılımı BL ve kHL'lerde HIV (+) ve HIV (-) hastalar arasında farklı değilken (sırasıyla; p=0,184, p=0,226); DBBHL'lerde HIV (+) grupta ECOG 2-4 olanların oranı %75,1 olup, HIV (-) olanlara göre (%18,8) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Tanı anı ekstranodal tutulum BL ve HL'lerde HIV (+)'lerde daha fazla iken, DBBHL'lerde HIV (+) ve HIV (-) hastalar arasında fark saptanmadı (sırasıyla; p=0,003, p=0,011, p=0,277). İkincil malignite varlığı açısından, tüm lenfoma alt gruplarındaki oranlar HIV (+) ve HIV (-) hastalar mukayese edildiğinde benzerdi (BL'ler %10 vs. %26,3, DBBHL'ler %12,5 vs. %7,3, kHL'ler %0 vs. %4,7; sırasıyla p=1, p=0,357, p=0,390). Tedavi sonu yanıtında BL ve kHL hastaları açısından HIV (+) ve HIV (-) gruplar arasında fark yokken (sırasıyla, p=0,68 ve p=0,239); DBBHL'lerde tam yanıt (CR) oranı HIV (-)'lerde HIV (+) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (%73,2 vs. %37,5, p=0,001) (Şekil 1). Tedavi ile ilişkili toksisite açısından BL ve DBBHL gruplarında HIV (+) ve HIV (-) hastalar arasında fark yokken (sırasıyla; p=0,227, p=0,0128), kHL hasta grubunda HIV (-)'lerde HIV (+)'lere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (%30,2 vs. %14,3; p=0,012) (Şekil 2). HIV (+) ve HIV (-) BL'lerde OS ve PFS benzerdi (Ortanca OS HIV (+)'lerde 68,1 ay (aralık, 28,9-101,2 ay) vs. HIV (-)'lerde 153,31 ay (aralık, 87,1-219,5 ay); p=0,174, ortanca PFS HIV (+)'lerde 64,9 ay (aralık, 28,9-100,8 ay) vs. HIV (-)'lerde 152,51 ay (aralık, 85,9-219,1 ay) ay; p=0,169) (Şekil 3a ve b). DBBHL'lerde OS ve PFS HIV (+)'lerde daha anlamlı olarak daha kısaydı (Ortanca OS HIV (+)'lerde 61,6 ay (aralık, 26,7-96,5 ay) vs. HIV (-)'lerde 119,5 ay (aralık, 109,6-129,3 ay); p<0,001, ortanca PFS HIV (+)'lerde 61,56 (aralık, 24,65-96,47 ay) vs. HIV (-)'ler 112,70 ay (aralık, 102,46-122,95 ay); p=0,001) (Şekil 4a ve b). Analiz anında HIV (+) kHL hastaların tümü hayattaydı, HIV (+) ve HIV (-) hastalarda ortanca PFS benzerdi (HIV (+)'lerde 88,5 ay (aralık, 69,7-107,3 ay) vs. HIV (-)'lerde 92,5 ay (aralık, 87,3-97,8 ay) (p=0,878) (Şekil 5). Tek değişkenli analizde OS'yi etkileyen faktörler; BL'lerde evre, ekstranodal tutulum, ECOG, LDH; DBBHL'lerde HIV pozitifliği idi (Tablo 3). PFS'yi etkileyen faktörler; BL'lerde evre, ekstranodal tutulum; DBBHL'lerde HIV pozitifliği, patolojide EBV DNA pozitifliği, ekstranodal tutulum ve ECOG; kHL'lerde ECOG olduğu belirlendi (Tablo 4).

Sonuç: Çalışmamızda yalnızca DBBHL alt grubundaki HIV (+) hastalarda negatif olanlara göre CR oranının azaldığı bulduk. Üç lenfoma alt grubunda da ek olarak antiretroviral tedavi almalarına rağmen HIV (+)'lerde tedavi ilişkili toksisite daha fazla görülmedi. Bununla birlikte kHL grubunda HIV (-)'lerde tedavi ilişkili toksisite daha fazla görüldü. Bu sonuç, hasta sayısının az olması veya verilere ulaşımın kısıtlılığı ile ilgili olduğunu düşündürdü. Sağkalım değerlendirmesinde; HIV pozitifliğinin DBBHL grubunda OS ve PFS'yi etkilediği gösterildi. Diğer lenfoma gruplarında HIV pozitifliğinin OS ve PFS ile ilişkisi yoktu. Hastaların tedavi yanıtları ve toksisitelerinin HIV pozitifliği ile ilişkisi lenfoma gruplarına göre farklı olup, bu verilerin HIV ile ilişkisinin gösterilmesi açısından daha fazla hasta verisine ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

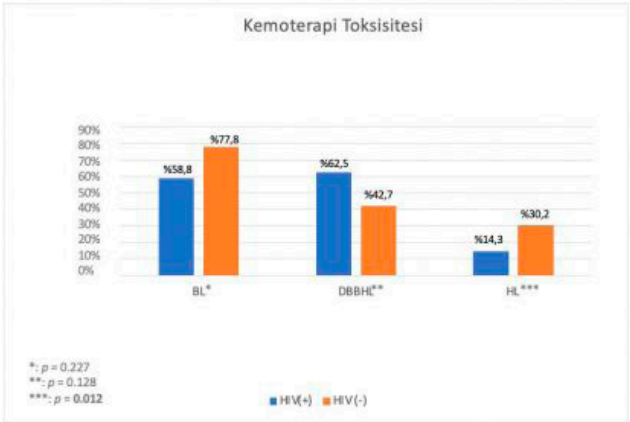
Anahtar kelimeler: Lenfoma, HIV Enfeksiyonları, AIDS ilişkili Lenfoma, Yaşam analizi

Kaynaklar

1. Akanmu SA. AIDS-associated malignancies. Afr J Med Health Sci [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 30];35:57–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050776/
2. Coté TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. Int J Cancer [Internet]. 1997 Nov 27 [cited 2024 Jun 30];73(5):645–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9398040/
3. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol [Internet]. 2009 Feb 20 [cited 2024 Jun 30];27(6):884–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114688/
4. Clayton A, Mughal T. The changing face of HIV-associated lymphoma: what can we learn about optimal therapy inl the post highly active antiretroviral therapy era? Hematol Oncol [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Jul 1];22(3):111–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15991221/
5. Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, Lascaux AS, Martinez V, Partisani M, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. Blood [Internet]. 2011 Jul 7 [cited 2024 Jul 1];118(1):44–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551234/
6. Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies. Curr Opin Oncol [Internet]. 1994 [cited 2024 Jul 1];6(5):492–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827152/

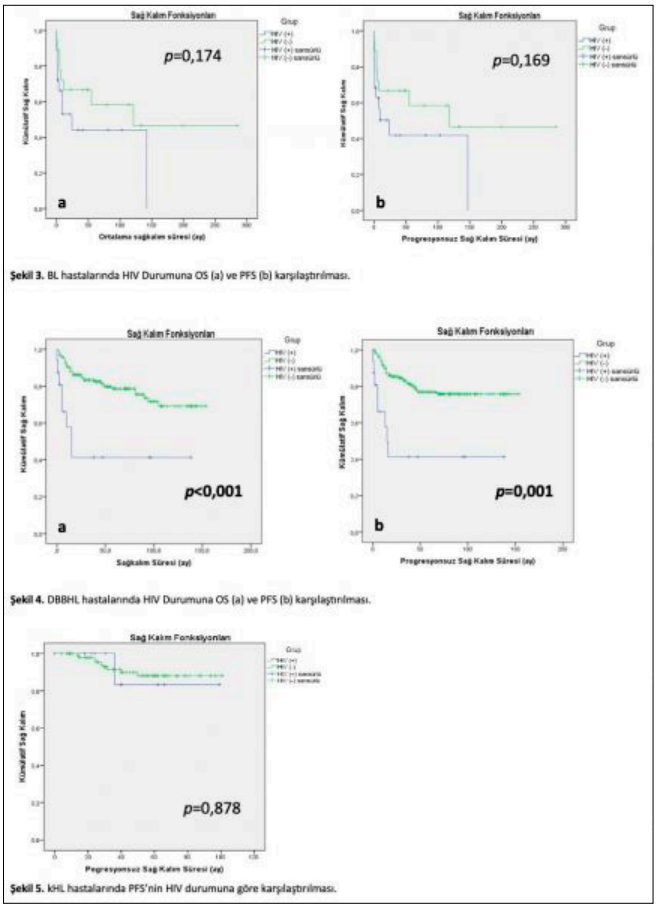


Şekil 1. Tedavi sonu CR oranının HIV pozitif durumuna göre karşılaştırılması.



Şekil 2. Kemoterapi ile ilişki toksisite varlığının HIV pozitiflik durumuna göre karşılaştırılması.

Şekil 1-2.



Şekil 3. BL hastalarında HIV Durumuna OS (a) ve PFS (b) karşılaştırılması.

Şekil 4. DBBHL hastalarında HIV Durumuna OS (a) ve PFS (b) karşılaştırılması.

Şekil 5. kHL hastalarında PFS'nin HIV durumuna göre karşılaştırılması.

Şekil 3-4-5

Tablo 1. Lenfomaların demografik özelliklerinin HIV durumuna göre karşılaştırılması.

LENFOMALAR	BL n (%) (n=20)			DBBHL n (%) (n=16)			kHL n (%) (n=15)		
HIV Durumu	**HIV (+)**	**HIV (-)**	***p* değeri**	**HIV (+)**	**HIV (-)**	***p* değeri**	**HIV (+)**	**HIV (-)**	***p* değeri**
Yaş									
Ortanca (aralık)	44.0 (18-54)	36.0 (19-67)	0.206	45.1 (34-66)	51.0 (31-62)	0.404	36.0 (22-57)	39.0 (27-54)	0.866
Cinsiyet									
Erkek	20 (100)	8 (42.1)	**<0.001**	15 (93.8)	93 (56.4)	**0.004**	15 (100)	56 (52.8)	**<0.001**
Kadın	0 (0)	11 (57.9)		1 (6.2)	72 (43.6)		0 (0)	50 (47.2)	
Ann Arbor Evre									
1	1 (5.3)	1 (5.9)	0.150	2 (12.5)	33 (20.2)	0.216	1 (7.1)	12 (11.3)	0.076
2	1 (5.3)	6 (35.3)		1 (6.3)	34 (20.9)		2 (14.3)	32 (30.2)	
3	2 (10.5)	1 (5.9)		2 (12.5)	27 (16.6)		2 (14.3)	31 (29.2)	
4	15 (78.9)	9 (52.9)		11 (68.8)	69 (42.3)		9 (64.3)	31 (29.2)	
B semptomu									
Evet	8 (47.1)	4 (21.1)	0.098	13 (81.3)	70 (46.1)	**0.007**	9 (69.2)	44 (41.9)	0.062
Hayır	9 (52.9)	15 (78.9)		3 (18.7)	82 (53.9)		4 (30.8)	61 (58.1)	
Ekstranodal Tutulum									
Evet	16 (88.9)	8 (42.1)	**0.003**	11 (68.8)	89 (54.6)	0.277	9 (64.3)	32 (30.2)	**0.011**
Hayır	2 (11.1)	11 (57.9)		5 (31.2)	74 (45.4)		5 (35.7)	74 (69.8)	
Ek Hastalıklar									
Hayır	18 (90)	14 (73.7)	0.184	12 (75)	115 (69.7)	0.780	15 (100)	88 (83.0)	0.084
Evet	2 (10)	5 (26.3)		4 (25)	50 (30.3)		0 (0)	18 (27.0)	
İkincil Malignite									
Hayır	19 (95.0)	19 (100)	1.00	14 (87.5)	153 (92.7)	0.357	15 (100.0)	101 (95.3)	0.390
Evet	1 (5.0)	0 (0)		2 (12.5)	12 (7.3)		0 (0)	5 (4.7)	

Tablo 4. Tek değişkenli analizde PFS'ye etki edebilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler (Bağımsız risk faktörleri)	BL (tek değişkenli)		DBBHL (tek değişkenli)		kHL (tek değişkenli)	
	Rölatif Risk (%95 GA*)	*p* değeri	Rölatif Risk (%95 GA)	*p* değeri	Rölatif Risk (%95 GA)	*p* değeri
HIV pozitifliği	0,52 (0,20-1,33)	0,178	3,22 (1,51-6,86)	**0,002**	1,17 (0,14-9,30)	0,878
Cinsiyet (referans: kadın)	1,50 (0,53-4,18)	0,439	0,59 (0,33-1,06)	0,081	1,24 (0,36-4,29)	0,731
Yaş (ref: <40 yaş)	1,22 (0,48-3,06)	0,665	0,64 (0,29-1,44)	0,290	1,72 (0,46-6,41)	0,419
Ek hastalık	0,65 (0,19-2,27)	0,510	0,81 (0,44-1,51)	0,523	2,98 (0,76-11,59)	0,114
HIV-RNA ** (ref >100bin)	0,66 (0,16-2,67)	0,564	0,70 (012-3,86)	0,638	NA	
CD4 hücre ** (ref:>100)	0,46 (0,11-1,89)	0,282	1,49 (0,82-2,70)	0,185	NA	
Patolojide EBV DNA pozitifliği	1,08 (0,34-3,39)	0,885	2,71 (1,15-6,37)	**0,022**	1,36 (0,36-5,09)	0,64
İleri Ann Arbor evresi (ref: Evre 1-Evre 2)	8,47 (1,12-63,86)	0,038	1,49 (0,82-2,70)	0,185	6,35 (0,80-50,20)	0,080
Tanı anı ekstranodal tutulum	2,88 (0,83-9,98)	0,095	2,17 (1,18-3,96)	**0,012**	2,40 (0,69-8,23)	0,166
Tanı anı ileri ECOG (ref:0-1)	3,55 (1,02-12,35)	**0,046**	2,94 (1,65-5,24)	**<0,001**	4,72 (1,12-19,76)	**0,034**
LDH düzeyi yüksekliği	2,81 (0,80-9,86)	0,106	1,87 (0,37-9,30)	0,443	1,57 (0,40-6,10)	0,509
B semptomu	1,26 (0,47-3,40)	0,638	1,66 (0,92-2,99)	0,089	1,67 (0,47-5,94)	0,425

*Güven Aralığı; ** Sadece HIV (+) olan hastalarda analiz yapılmıştır.

Tablo 2. HIV (+) lenfoma hastalarının laboratuvar bulguları.

Değişken		BL (n=19)	DBBHL (n=15)	kHL (n=13)	*p* değeri
LENFOMA TANISI ÖNCESİ HIV TANISI ANINDA					
HIV-RNA (kopya/ml) Ortanca (min-maks)		482000 (31-135.497.850)	9708882,5 (0-19982255)	264144,0 (0-48990815)	0,589
CD4 (hücre/mm³) Ortanca (min-maks)		138 (5-1000)	59 (1-509)	227 (1-819)	0,134
LDH seviyesi, n (%)	Normal	8 (40,0)	7 (43,8)	7 (46,7)	0,139
	Yüksek	7 (35,0)	8 (50,1)	4 (26,7)	
	Bilinmiyor	5 (25,0)	1(6,3)	4 (26,7)	
LENFOMA TANISI ANINDA					
HIV-RNA (kopya/ml) Ortanca (min-maks)		227 (0-135.497.850)	10617,5 (0-19982255)	0,0 (0-4153335)	**0,037**
CD4 (hücre/mm³) Ortanca (min-maks)		186 (46-767)	114 (11-2250)	287,5 (19-974)	0,448
LDH seviyesi, n (%)	Normal	4 (20,0)	5 (31,3)	11 (73,3)	**0,015**
	Yüksek	12 (60,0)	10 (62,5)	4 (26,7)	
	Bilinmiyor	4 (20,0)	1(6,3)	0 (0,0)	

Tablo 3. Tek değişkenli analizde OS'ye etki edebilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler (Bağımsız risk faktörleri)	BL (tek değişkenli)		DBBHL (tek değişkenli)	
	Rölatif Risk (%95 GA*)	*p* değeri	Rölatif Risk (%95 GA)	*p* değeri
HIV pozitifliği	1,24 (0,46-3,29)	0,666	3,95 (1,82-8,53)	**<0,001**
Yaş	1,22 (0,48-3,06)	0,632	0,64 (0,27-1,54)	0,325
Cinsiyet (referans: kadın)	0,81 (0,26-2,54)	0,730	24,1 (0,01-623851)	0,539
Ek hastalık	0,74 (0,20-2,67)	0,647	0,71 (0,17-3,02)	0,653
HIV-RNA (ref >100bin)**	0,66 (0,16-2,67)	0,564	0,143 (0,02-1,027)	0,053
CD4 hücre (ref:>100)**	0,46 (0,11-1,89)	0,282	0,63 (0,11-3,47)	0,597
Patolojide EBV DNA pozitifliği	1,08 (0,48-2,41)	0,846	2,12 (0,49-9,21)	0,312
İleri Ann Arbor evresi (ref: Evre 1-Evre 2)	8,54(1,13-64,33)	**0,037**	0,82 (0,16-4,16)	0,817
Tanı anı ekstranodal tutulum	4,39 (1,03-18,75)	**0,046**	2,26 (0,43-11,69)	0,332
Tanı anı ileri ECOG (ref:0-1)	3,59 (1,03-12,47)	**0,044**	1,41 (0,27-7,17)	0,679
LDH düzeyi yüksekliği	4,72 (1,57-14,1)	**0,006**	3,66 (0,43-30,54)	0,230
B semptomu	1,01 (0,45-2,29)	0,968	2,78 (0,33-23,0)	0,341

*Güven Aralığı; ** Sadece HIV (+) olan hastalarda analiz yapılmıştır.

TP-09 **Referans Numarası: 198**

RELAPS/REFRAKTER PERİFERİK T-HÜCRELİ LENFOMADA BELİNOSTAT TEDAVİSİ: GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Süreyya Yiğit Kaya[1], Gülşah Akyol[2], Esra Yıldızhan[3], Serhat Çelik[4], Alperen Sezer[5], Hüseyin Saffet Beköz[1], Senem Maral[1], Ömür Gökmen Sevindik[6], Leylagül Kaynar[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.
[2]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.
[3]Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji, Türkiye.
[4]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Türkiye.
[5]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Türkiye.
[6]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Hightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.

Giriş: Periferik T hücreli lenfoma (PTHL), non-Hodgkin lenfomaların nadir fakat oldukça agresif bir alt tipidir. PTHL, heterojen klinikopatolojik özellikler gösterir ve genellikle ileri evrede tanı alır. Hastaların büyük bir kısmı standart CHOP benzeri ilk basamak tedavilere yanıtsız kalmakta veya erken relaps yaşamaktadır. Relaps/refrakter (R/R) olgularda tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır; kök hücre nakilleri yalnızca uygun hastalara uygulanabilmekte, diğer hastalarda sağkalım süreleri kısalmaktadır. Son yıllarda histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi), epigenetik düzenlemeleri hedef alarak tümör hücrelerinde hücre döngüsü durması, apoptoz ve farklılaşma mekanizmaları üzerinden antitümör etki göstermektedir. Belinostat, FDA onaylı bir pan-HDAC inhibitörüdür ve özellikle faz II BELIEF çalışmasında elde edilen %26 genel yanıt oranı sonrası R/R PTHL tedavisine girmiştir. Bununla birlikte, gerçek yaşam verileri sınırlıdır. Bu çalışmada, Türkiye'de 3 merkezde belinostat tedavisi uygulanmış 9 R/R PTHL olgusunun klinik özellikleri, tedavi yanıtları, sağkalım sonuçları ve güvenlik verileri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bu retrospektif, çok merkezli çalışmaya 2018–2025 yılları arasında 3 farklı merkezde belinostat tedavisi almış 9 hasta dahil edildi. Belinostat tüm olgularda intravenöz olarak 1000 mg/m^2 dozunda, 1–5. günlerde, 21 günde bir olacak şekilde uygulandı. Tüm hastalarda endikasyon dışı onay alınarak uygulandı. Yanıt değerlendirmesi Lugano kriterlerine göre PET-CT ile yapıldı. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı. Advers olaylar CTCAE v5.0'a göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Toplam 9 hastanın medyan yaşı 65 yıl (52–78) olup, 5'i kadın (%55,5), 4'ü erkek (%44,5) idi. Tanı anında 5 hasta evre IV, 4 hasta evre III'tü. PTHL alt tipleri arasında 5 hasta PTHL-NOS, 2 hasta ALK-negatif ALCL, 1 hasta nodal TFH-foliküler tip, 1 hasta AITL olarak kaydedildi. ECOG performans skorları çoğunlukla 1 iken, 2 hastada skor 2 idi. Komorbiditeler arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon öne çıkmaktaydı. Tüm hastalar daha önce mediyan 3 (3-5) basamak tedavi almıştı. Kullanılan rejimler arasında CHOP/CHOEP, ICE, GEMOX, BV-CHP, BV-ICE, BV-GDP ve bendamustin kombinasyonları vardı. İki hastada oto-HKHN, iki hastada ise allo-HKHN uygulanmıştı. Ancak hastaların büyük çoğunluğu bu tedavilere rağmen R/R seyir göstermişti.

İki hasta (%22,2) TY elde etti. Bunlardan biri (ALK-negatif ALCL) belinostat tedavisi ile kemik, cilt ve nodal lezyonlarda TY sağladı, ardından allo-HKHN'ye köprü yapıldı ve halen belinostat idamesi altında remisyondadır. Diğer hasta (nodal TFH lenfoma, foliküler tip) 14 kür belinostat aldı ve uzun süreli TY elde etti, halen remisyonda izlenmektedir. Bir hasta (%11,1, PTCL-NOS) belinostat sonrası 4 kürde SH elde etti; ancak sonraki romidepsin tedavisinde progresyon gelişti. Dört hasta (%44,4) erken dönemde progresyon gösterdi. Bu dört hastanın ikisinde yeni ekstranodal tutulumlar (kemik iliği, deri, BOS) belinostat tedavisi sırasında ortaya çıktı ve hızla kaybedildi. Diğer iki hasta ise sonraki basamak tedavilere (GEMOX, pralatrexate) yönlendirildi ve halen takip edilmektedir. İki hasta (%22,2) yalnızca bir kür alabilmiş, hızlı progresyon sonucu erken dönemde kaybedilmiştir. Bunlarda yanıt değerlendirme yapılamamıştır.

Tüm kohortun medyan takip süresi 37 aydı (8–74 ay). Medyan OS 6,8 ay (95% CI: 3,9–9,6), medyan PFS 3,4 ay (95% CI: 0,8–5,6) bulundu. 6 aylık PFS oranı %25 idi. Son takipte 4 hasta (%44,4) hayatta olup, bunların ikisi halen belinostat tedavisine devam etmekteydi. Belinostat ile TY sağlanan iki hastadan biri allo-HKHN sonrası halen remisyonda, diğeri ise 14 kür sonunda uzun süreli tam yanıt göstermektedir. İki hastada (PH grubunda) belinostat kullanımı sırasında başlangıçta olmayan yeni ekstranodal tutulumlar (ör. BOS, deri, kemik iliği) gelişmiştir. Hiçbir hastada grade 3–4 toksisite, tedavi kesme veya doz azaltımı gerekmedi.

Tartışma: Bulgular, daha önce yayınlanan BELIEF ve BELBRA çalışmalarıyla uyumludur. Bizim kohortumuzda yanıt oranları %22 TY düzeyinde olup, literatürdeki genel yanıt oranı (%26) ile benzerdir. Önemli gözlemlerden biri, iki hastada uzun süreli tam remisyon elde edilmesidir. Özellikle allo-HKHN'ye köprü tedavisi olarak belinostat kullanımı, nakil sonrası idame ile birlikte başarılı sonuç vermiştir. Bu durum, belinostatın uygun hastalarda stratejik bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Belinostat, yoğun şekilde tedavi almış R/R PTHL olgularında güvenli ve etkili bir salvage tedavisidir. Küçük hasta grubunda dahi iki uzun süreli tam remisyon elde edilmesi dikkat çekicidir. Bununla birlikte erken progresyon oranı yüksektir. Uygun hasta seçimi, kombinasyon stratejileri ve daha geniş prospektif çalışmalar bu ilacın PTHL tedavisindeki yerini netleştirecektir.

Anahtar kelimeler: Periferik T hücreli lenfoma; Relaps/refrakter; Histon deasetilaz inhibitörleri; Belinostat

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-10 **Referans Numarası: 180**

TEDAVİ GÖRMÜŞ MULTİPL MİYELOMDA SELİNEXOR'UN DEKSAMETAZON İLE, BORTEZOMİBLİ VEYA BORTEZOMİBSİZ KOMBİNASYONUNUN TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Filiz Vural[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1], Fahri Şahin[1]

[1]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Amaç: Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücreleri veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitom ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Klinik olarak hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve/veya litik kemik lezyonları ile seyredebilir(1). MM'nin tedavisi, hastalığın kaçınılmaz olarak nüksetmesi ve tedaviye direnç geliştirmesi nedeniyle halen güçlük arz etmektedir. Birinci ve ikinci basamakta birçok tedavi seçeneği mevcut olmakla birlikte, iki veya daha fazla basamak tedavi almış hastalarda relaps/refrakter MM'nin (RRMM) tedavisi oldukça zordur(2). Selinexor–dexametazon (SD), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından, en az dört basamak tedavi almış ve hastalığı penta-refrakter olan RRMM'li erişkin hastalar için onaylanmıştır (3). Selinexor'un bortezomib ve deksametazon (SVd) ile kombinasyonu ise, en az bir basamak tedavi almış MM hastaları için FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmada, çoğunluğu relaps hasta grubundan oluşan 12 hastada SD ve SVd tedavi deneyimi sunulmaktadır.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2007–Eylül 2024 tarihleri arasında MM tanısı almış ve takip edilmiş 12 hasta dahil edildi. Klinik ve demografik veriler, hastanenin elektronik veri tabanı ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Tıbbi kaydı bulunmayan ve 18 yaşın altındaki bireyler çalışma dışı bırakıldı. İlk hasta Şubat 2025 itibarıyla selinexor tedavisine başlamıştı.

Bulgular: Şubat–Temmuz 2025 tarihleri arasında ülkemizde selinexor erişim koşullarının sağlanmasıyla birlikte, önceden tedavi almış RRMM tanılı toplam 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anındaki medyan yaş 61 (51–74) olup, selinexor başlanma anındaki medyan yaş 69,5 (61–78) idi. Olguların %66,7'sini (n=8) kadınlar oluşturmaktaydı. Tanı sırasında hastaların üçte biri IgG, üçte biri IgA ve üçte biri hafif zincir MM alt tipindeydi. R-ISS evrelemesine göre (iki kayıp veri hariç) beş olgu Evre 3 olarak değerlendirildi. Hastaların yarısı SVd, diğer yarısı ise SD rejimi ile tedavi edilmişti.Selinexor öncesinde medyan tedavi hattı sayısı 3,5 olup, olguların %58,3'üne otolog kök hücre nakli (ASCT) uygulanmıştı; bir hasta iki kez ASCT olmuştu.Önceki tedavilerin %58,3'ü anti-CD38 antikoru (daratumumab) içermekteydi. Hastaların %91,7'si lenalidomid, %50'si pomalidomid ve %50'si karfilzomib kullanmıştı.Tüm vakalar bortezomib tedavisi almış ve en az kısmi yanıt elde etmişti. Sadece bir olgu triple refrakter olarak değerlendirildi.Dozlamalara bakıldığında, SVd grubundaki üç hasta tedaviye haftalık 80 mg, diğer üç hasta ise haftalık 60 mg ile başlamıştı. Bir olguda ikinci kürden itibaren doz haftalık 100 mg'a çıkarılmıştı. SD grubunda dört hastaya haftada iki kez 80 mg ile başlanmıştı. Frajil bir olguda ise ASCT sonrası üçüncü ayda tedaviye haftada bir kez 60 mg ile başlanmış ve aynı dozla devam edilmiş, bu hasta son izlemde tam yanıt ile tedavisini sürdürmekteydi.Hastaların %58,3'ünde eşlik eden hipertansiyon komorbiditesi mevcuttu. Olguların yarısı geçmişte karfilzomib kullanmış olup, %25'inde pulmoner hipertansiyon (PHT) saptandı; yalnızca bir hasta karfilzomib kullanmadan PHT tanısı almıştı. Selinexor'un gözlenen advers olayları (AE) bilinen güvenlik profili ile uyumludur. En sık AE'ler grade 1 trombositopeni (%41,7) ,grade 2 nötropeni (%33,3) ve gastrointestinal toksisite (%33,3) olarak gözlendi.Selinexor başlanırken hastaların %58,3'ünde litik lezyonlar mevcuttu. Son vizitte dört hasta SVd, üç hasta ise SD tedavisine devam etmekteydi; diğer olgularda progresyon nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmişti.Tüm vakalarda en az parsiyel yanıt oranı %41,7 olarak saptandı. Son izlemde dört hastada progresif hastalık (PD), iki hastada stabil hastalık (SD), iki hastada parsiyel yanıt (PR), bir hastada çok iyi parsiyel yanıt (VGPR) ve iki hastada tam yanıt (CR) elde edildi. Medyan izlem süresi 6,9 yıl olup, medyan progresyonsuz sağkalım süresi 99 gün, bir yıllık PFS oranı %40,5 olarak bulundu. Progresyona kadar geçen medyan süre 49 gündü. Hastaların ikisi progresyon nedeniyle kaybedildi. Medyan genel sağkalıma (OS) ulaşılamazken, bir yıllık OS oranı %91,7 olarak hesaplandı. Ayrıca, değerlendirilebilir hastaların %45,5'i ≥PR yanıtı elde etmişti.

Sonuç: Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları küçük örneklem sayısı, retrospektif tasarım olmasıdır.Bunlar her ne kadar sonuçların yorumlanmasını sınırlasa da, yoğun şekilde önceden tedavi edilmiş hastalarda hem SVd hem de Sd rejimlerinin etkinliği açısından cesaret verici sonuçlar sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: progresyonsuz sağkalım; multiple myelom; selinexor

Kaynaklar

1- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, riskstratification and management. Am J Hematol. 2020;95:548–567.

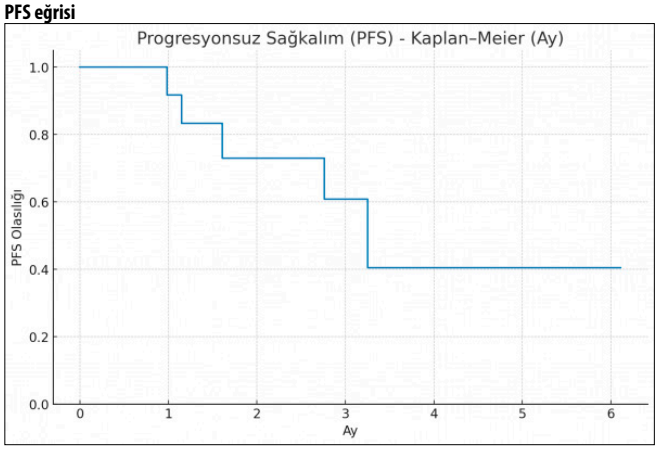
2- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32:309–22

3- Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019;381:727–38.

Tablo 1.

Tablo 1: Demografik ve hastalık özellikleri	
	Sd (n=6)+SVd(n=6) Toplam (n=12)
Selinexor başlangıcında medyan yaş(aralık)	69.5 (61-78)
Cinsiyet,*n(%)*	
Kadın	8 (%66.7)
Erkek	4(%33.7)
MM alt tip ,*n(%)*	
IgG	4 (%33.3)
IgA	4 (%33.3)
Hafif zincir	4 (%33.3)
Önceki tedavi sıra sayısı, *n (%)*	
1-3	6 (%50)
4-5	2 (%16.7)
6-7	4 (%33.3)
ASCT öyküsü , *n (%)*	7 (%58.3)
Önceki tedavi, *n (%)*	
Anti-CD38	7 (%58.3)
Lenalidomid	11 (%91.7)
Pomalidomid	6(%50)
Talidomid	1(%8.3)
Doksorubisin	3(%25)
Bortezomib	12(%100)
Karfilzomib	6(%50)
İksazomib	4(%33.3)
Selinexor başlangıç dozaj ,*n*	
80 mg BIW	4
60 mg BIW	1
100 mg QW	1
80 mg QW	3
60 mg QW	3
Komorbiditeler, *n(%)*	
Hipertansiyon	7(%58.3)
Pulmoner hipertansiyon	3(%25)
Kemik lezyonları, *n*	
Sadece sklerotik lezyon	1
Litik lezyon	7
Plazmositom	4
Trombositopeni, *n(%)*	
Grade 1	5(%41.7)
Grade 2	3 (%25)
Grade 3	2 (%16.7)
Yan etki gözlenmeyen	2 (%16.7)
Nötropeni , *n(%)*	
Grade 1	1 (%8.3)
Grade 2	4(%33.3)
Grade 3	1 (%8.3)
Yan etki gözlenmeyen	6 (%50)
Hiponatremi, *n(%)*	
Grade 1	1(%8.3)
Grade 2	3 (%25)
Gözlenmedi	8 (66.7)
Son izlemde alınan rejim, *n*	
Kd	1
PD	1
SVd	**4**
Sd	**3**
Elranatamab	2
DPd	1

PFS eğrisi



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

TP-11 **Referans Numarası: 327**

SPLENEKTOMİ YAPILAN BİREYLERDE LENFOSİT ALT GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Dalağın anatomik yapısı ve portal ven yolundaki merkezi konumu, hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklıktaki önemini vurgular. Çeşitli çalışmalar, splenektominin periferik kandaki lenfosit alt popülasyonlarının dağılımını etkilediğini göstermiştir (1-5). Ancak, bu bulgular küçük hasta grupları, vaka rapor sonuçlarına dayanması ve analiz yöntemlerinin farklılığı sebebiyle halen tartışmalıdır. Biz de bu çalışmamızda immün trombositopeni (İTP) tedavisi amaçlı veya diğer sebeplerle splenektomi yapılmış hastalarda lenfosit alt gruplarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal – Metod: Ekim 2024 – Ağustos 2025 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne başvuran ve daha önce splenektomi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların periferik kan örneklerinden akış sitometrik olarak lenfosit alt grup analizi yapıldı. Beckman Coulter Navious 3L10C cihazı (10 renk) kullanılarak CD45-KrO, CD4-ECD, CD8-PC7, CD5-PC5.5, CD20-PB, CD3-FITC ,CD16+56-PE ve CD7-APC PE ile yüzey boyama yapılarak lenfosit alt grupları incelendi.

İstatistiksel analizler için SPSS 21(Statistical Package for Social Sciences) (Chicago IL, USA) programı kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test, normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmasında ise Student-t test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: 10'u kadın, 8'i erkek olmak üzere toplam 18 hasta değerlendirildi. Ortalama yaş 50.5 (min 24 – max 82) olup, 7 hastaya İTP sebebiyle splenektomi yapılmıştı. 3 hastaya talasemi, 3 hastaya travma sonrası, 2 hastaya dalak infarktı, 1 hastaya otoimmün hemolitik anemi (OİHA), 1 hastaya herediter sferositoz ve 1 hastaya da splenik ven trombozu sebebiyle splenektomi yapılmıştı. Splenektomiden akış sitometrik değerlendirmeye kadar geçen süre ortalama 10.5 yıl (min 1 – max 46) idi (Tablo -1). Akış sitometrik değerlendirme ile eş zamanlı yapılan tam kan sayımında ortalama lenfosit sayısı 1400 / mcL (min 2300 – max 8000) idi. Lenfosit sayısı ile splenektomiden sonra geçen süre arasında istatiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). 6 hastada lenfositoz izlenmiş olup bunların 3'üne İTP, 1'ine talasemi, 1'ine travma sonrası ve 1 hastaya da splenik infark sebebiyle splenektomi yapılmıştı. Lenfositoz saptanan hastalarla saptanmayanlar arasında lenfosit alt grupları açısından istatiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İTP ve OİHA tanılı hastalar bir grup, diğer hastalar başka bir grup olarak ayrıldığında; iki grup arasında lenfosit alt grupları açısından istatiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 4 hastada CD4/CD8 oranı < 1 idi. Bu hastalarda enfeksiyon (HIV, tüberküloz vb) bulgusu yoktu. Lenfosit alt gruplarının tüm popülasyonda ortalama değerleri Tablo -2' de gösterilmiştir. Splenektomi yapılan hastalardan İTP tanısı olan bir hastada İTP tanısından 7 yıl sonra Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma saptandı.

Tartışma: Literatürde splenektomi sonrası bir çok hastalık grubunda ve olgu raporlarında lenfosit alt grupları değerlendirilmiştir. En sık bildirilen değişiklikler, CD4+ T hücrelerinin mutlak sayısında veya yüzdesinde azalma, CD4/CD8 oranında azalma ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayısında artış olmasıdır (1-5). Bizim çalışmamızda da 4 hastada CD4/CD8 oranı < 1 olarak azalmış saptanmıştır.

Literatürde İTP tanısıyla splenektomi yapılan hastalarda NK sayısında artış olduğu ve bunun dirençli ve veya tekrarlayan hastalıkla ilişkisi olabileceği savunulmuştur (5). Ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada , 18 İTP hastası değerlendirilmiş ve splenektomi sonrası NK hücrelerinde artış olmadığı gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise NK hücrelerinde artış görülmekle birlikte bunun hastalık alt grubu, İTP tedavi direnci ve splenektomiden sonra geçen süre ile ilişkisi gösterilememiştir.

Hasta dağılımının dengeli olmaması, nispeten az sayıda hasta ile değerlendirme yapılmış olması, splenektomi sonrası değerlendirme zamanlarının farklı olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Literatür bilgileri gözönünde bulundurulduğunda, daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarda, lenfosit alt grup analiz sonuçlarının immün hastalıklarda nüks riskini ve veya immün hastalıklar sonrası gelişebilecek lenfoproiliferatif hastalıkları öngörmede yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: splenektomi, lenfosit alt grupları, immün trombositopeni

Kaynaklar

1. Wolf HM, Eibl MM, Georgi E, et al. (1999): Long-term decrease of CD4+CD45RA+ T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy. Br J Haematol 107: 55-68.
2. Sieber G, Breyer HG, Herrmann F, Rühl H (1985): Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in splenectomized patients. Immunobiology 169: 263-271.
3. Ferrante A, Drew PA, Kiroff GK, Zola H (1987): Peripheral blood leucocyte subpopulations in patients splenectomized for trauma. Clin Exp Immunol 70: 158-163.
4. Wang WC, Herrod HG, Valenski WR, Wyatt RJ (1988): Lymphocyte and complement abnormalities in splenectomized patients with hematologic disorders. Am J Hematol 28: 239-245.
5. Garcia-Suarez, J., et al. "Persistent lymphocytosis of natural killer cells in autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients after splenectomy." British journal of haematology 89.3 (1995): 653-655.
6. Aslan V, Dinçer M, Gülbaş Z. "Lymphocytosıs After Splenectomy In Chronıc Immune Thrombocytopenıc Purpura Cases." International Journal of Hematology and Oncology (2025), 35.1: 028-030.

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Tanımlayıcı parametreler	***N = 18***
Yaş	Median 50.5 (min 24 – max 82)
Cinsiyet (K / E)	10 / 8
Splenektomiden akış sitometrik değerlendirmeye kadar geçen süre (yıl)	Median 10.5 (min 1 – max 46)
Splenektomi sebebi: İTP / OİHA / Talasemi / Herediter sferositoz / Travma sonrası / Dalak infaktı / Splenik ven trombozu	7 / 1 / 3 / 1 / 3 / 2 / 1
Preop lenfosit sayısı (/mcL) (n =11)	Median 1940 (min 860 - max 3880)
Postop 1. ayda lenfosit sayısı (/mcL) (n =11)	Median 3830 (min 2850 - max 4450)
Postop 1. yılda lenfosit sayısı (/mcL) (n =11)	Median 3960 (min 3000 - max 9160)
Akış sitometrik değerlendirme ile eş zamanlı lenfosit sayısı (/mcL) (n = 18)	Median 1400 (min 2300 - max 8000)

Tablo 2. Tüm hasta grubunda lenfosit alt gruplarının ortalama % değerleri

CD4	40 (min 19 – max 65)
CD8	30 (min 13 – max 62)
CD20	13 (min 1 – max 50)
CD3	73 (min 47 – max 92)
CD16 + CD56	16 (min 3 – max 38)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-12 **Referans Numarası: 94**

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ EPİDEMİYOLOJİK VE PROGNOSTİK VERİLERİ İLE KLİNİK SONUÇLARI :ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE ÇALIŞMASI

Kübra Yel Uygun[1], Uğur Çalış[2], Güldane Cengiz Seval[2], Hatice Zeynep Dikici[3], Fadime Nurcan Alhan[4], Esra Cengiz[5], Beyza Oluk[6], Mustafa Kemal Yeniay[7], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[8], Başak Bostankolu Değirmenci[3], Ayşe Salihoğlu[9], Sinan Demircioğlu[10], Meral Beksaç[11]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Konya
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Atatürk Sanatoryum Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[4]Alanya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Alanya
[5]Denizli Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Denizli
[6]Kocaeli Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli
[7]İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
[8]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara
[9]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[10]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[11]Ankara Liv Hospital, Hematoloji Kliniği, Ankara

Giriş: Waldenström Makroglobinemi (WM), serumda Ig M monoklonal gamapati ve kemik iliğinde plazmasitoid veya plazma hücresi yüzey belirteci taşıyan küçük lenfosit birikimi ile karakterize nadir bir yavaş seyirli bir plazma hücre hastalığıdır(1). WM in ilk seçenek tedavi ile 5 yıllık PFS oranları son yıllarda %50'den %89'a artış göstermiştir(2,3). Bu çok merkezli çalışmada ülkemizdeki WM hastalarının demografik, klinik ve prognostik özellikleri değerlendirildi.

Yöntem: 2010–2024 yılları arasında 8 merkezde takip edilen 74 WM hastasının klinik, laboratuvar, tedavi ve sağkalım verileri geriye dönük olarak incelendi.

Sonuçlar: Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de, IPSSWM skorunun dağılımı Tablo-2'te gösterilmiştir. WM hastalığı ile Hepatit B, C yada HIV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik gözlenmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan beşi tedavisiz takip edilirken 69 hastaya verilen 1. ve 2. basamak tedavi protokollerinin dağılımları Tablo-3 ve Tablo-4'te gösterilmiştir. Hastalarda ortalama tedaviye başlanma süresi 35 gün olup tedavi seçiminde cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Hastaların %23.19'unda ilk sıra tedaviye tam yanıt, %23.19 çok iyi kısmi yanıt, %28.99 kısmi yanıt gözlenirken %24.64'ü yanıtsız olarak kabul edildi. Tüm hastaların %36.23'ine plazmaferez uygulandığı görüldü. Tedavi alan 69 hastanın 38 (%55)'inde hastalık nüksü geliştiği gözlendi. Tedaviden nüks gelişmesine kadar geçen ortalama süre 256,5 gün (aralık: 20 – 5021 gün), tanıdan itibaren ortalama sağkalım 1623.19 ± 1366.28 gün olarak hesaplanmıştır. Nüks gelişme riskinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu görüldü. Tedavi alan hastaların %7'sine OKHN yapıldığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalarda 185.49 ay takip sonunda ölüm oranı %64,7 olarak görüldü. Hastalarda MYD88 mutasyonu saptanma oranı %86 idi. CXCR4 mutasyonu bakılan 39 hastanın %15.3'ünde bu mutasyonun varlığı tespit edildi. MYD88 ve CXCR4 mutasyon durumunun tüm sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,659, p = 0.321).

Tartışma: Türkiye'deki WM hastalarının geriye dönük olarak değerlendirildiği bu çalışmamızda, sadece ileri yaş hastalıksız sağkalım üzerine bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. CXCR4 mutasyonun istatistiki olarak anlamlı olmayan olumsuz bir seyir gösterdiği görülmektedir. Bulgularımızın, daha geniş hasta gruplarında, ileriye dönük, çok merkezli çalışmalarla doğrulanması önem taşımaktadır. Ülkemiz için bildiğimiz kadarıyla bu en geniş, WM gerçek yaşam verisi WM in ruhsatlı tedavi endikasyonları ile çok başarılı bir sonuç edilemediği ve yeni ilaçların ilk seriden itibaren kullanılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Waldenström makroglobulinemisi, epidemiyoloji, prognoz, sağkalım

Kaynaklar

1.Kapoor P,et al.Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines2016.JAMA Oncol.2017Sep1;3(9):12571265.doi:10.1001/jamaoncol.2016.5763.PMID:28056114;PMCID:PMC5556979

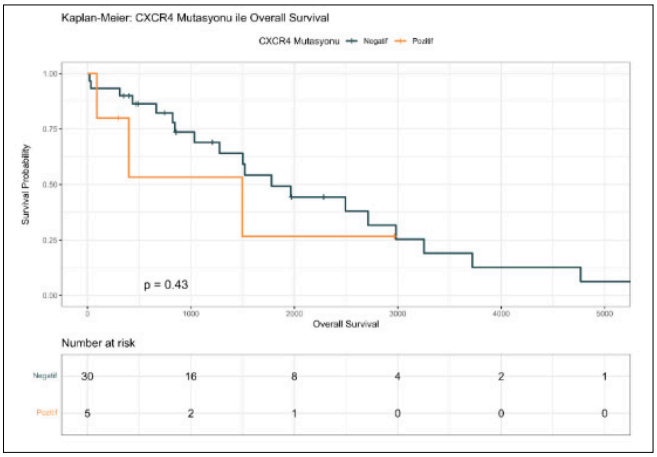
2. Paludo J, Abeykoon JP, Perera ND, Sarosiek S, Gustine J, Ramirez-Gamero A, Varettoni M, Tedeschi A, Cavalloni C, Frustaci AM, Pederson LD, Zanwar SS, Kapoor P, Habermann TM, Witzig TE, Kyle RA, Gertz MA, Geyer SM, Treon SP, Castillo JJ, Ansell SM. Depth of Response From Fixed-Duration Treatment Is Associated With Superior Survival in Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2025 Jun;100(6):980-986. doi: 10.1002/ajh.27663. Epub 2025 Mar 10. PMID: 40062689.

3. Chan WL, Chong VCL, Wee IJY, Poon LM, Chan EHL, Lee J, Chee YL, Jeyasekharan AD, Chng WJ, Samuel M, de Mel S. Efficacy and safety of front-line treatment regimens for Waldenstrom macroglobulinaemia: a systematic review and meta-analysis. Blood Cancer J. 2023 Sep 7;13(1):140. doi: 10.1038/s41408-023-00916-5. PMID: 37679351; PMCID: PMC10485051.

Tablo 4. İkinci sıra tedavi seçenekleri ve karşılaştırmaları

Nükste Alınan Tedavi Alt GruplarıİçinKarşılaştırmalı Analiz Tablosu

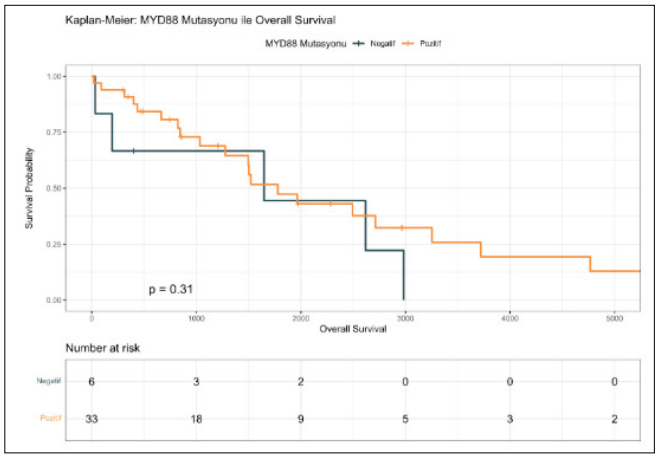
	TümHastalar (n = 36)	R-B (n = 3)	DRC (n = 4)	İbrutinib (n = 17)	R-K (n = 2)	R-CVP (n = 2)	DiğerTedaviler (n = 8)	p
Tedavidenİlk Kontrolegeçen Süre (gün)								0.037
Ortanca	1034 (20 - 5447)	1666 (1160 - 2015)	1355 (489 - 3589)	1034 (20 - 4767)	4244.5 (3042 - 5447)	3970.5 (2619 - 5322)	2342.5 (498 - 3721)	
TedavidenNükseGeçen Süre (gün)								0.444
Ortanca	256.5 (20 - 5021)	930 (569 - 1504)	160 (136 - 1864)	238 (20 - 3951)	2580 (139 - 5021)	2193 (444 - 3942)	212 (110 - 1282)	
Tanıdan İlk Kontrolegeçen Süre (gün)								0.168
Ortanca	1331 (31 - 5579)	2033 (1672 - 2057)	1505 (500 - 3595)	1465 (112 - 5026)	4302 (3065 - 5539)	4110 (2641 - 5579)	2355.5 (572 - 3737)	



Şekil 1. CXCR4 mutasyonu ile sağ kalım eğrisi

Tablo 1. WM Epidemiyolojik verileri

	Tüm Hastalar(n:74)	Kadın (n:17)	Erkek(n:57)	p
Yaş	71 (46-98)	72 (56-82)	70 (46-98)	0.918
B semptomu varlığı	46 (%70.77)	11 (%78.5)	35 (%68.6)	0.741
Lenfadenopati	20 (%28.17)	4 (%23.53)	16 (%29.63)	0.762
Splenomegali	27 (%38.03)	6 (%35.29)	21 (%38.89)	>0.999
Sedimentasyon (mm/sa)	67 (1-140)	65 (3-140)	71 (1-140)	0.738
Hemoglobin (gr/dL)	10.5 (3-23.5)	8.6 (3-14.7)	10.55 (6.8-23.5)	0.031
Ig M (g/L)	33.9 (3.9-122)	22 (8.07-120)	34.05 (3.9-122)	0.912
M protein (gr/dL)	2.9 (0.2-7)	2.1 (0.2-5.7)	3.5 (0.23-7)	0.693
Beta2mikroglobulin (mg/L)	4.47 (2.11–20.1)	4,12 (2.11-11.8)	4.58 (2.14-20.1)	0.246



Şekil 2. MYD88 ile sağ kalım eğrisi

Tablo 2. IPSSWM ile yaş arasındaki ilişki

	Tüm Hastalar (n = 74)	< 70 yaş (n = 31)	≥ 70 yaş (n = 43)	p
IPSSWM Risk Skoru				<0.001
Düşük	23 (31.51%)	17 (54.84%)	6 (14.29%)	
Orta	27 (36.99%)	5 (16.13%)	22 (52.38%)	
Yüksek	23 (31.51%)	9 (29.03%)	14 (33.33%)	

Tablo 3. İlk sıra tedavi seçenekleri ve karşılaştırmaları

Aldığı Tedavi Alt Grupları İçin Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	TümHastalar (n = 74)	Rituksimab (n = 9)	R-Bendamustin (n = 15)	DCR (n = 14)	R-CVP (n = 4)	BORID (n = 8)	VCD (n = 6)	RCHOP (n = 3)	Klorambusil (n = 3)	İbrutinib (n = 4)	DiğerTedaviler (n = 3)	Tedavisiz (n = 5)	p
Tedaviden Son KontroleGeçenSüre (gün)													0.183
Ortanca	1034 (20 - 5447)	1034 (87 - 2968)	444 (33 - 1647)	1969 (20 - 3721)	1237.5 (1091 - 1668)	867 (31 - 5322)	624 (92 - 1447)	746 (372 - 4767)	3589 (488 - 6447)	436.5 (313 - 1497)	2966 (172 - 3042)	NA (Inf - - Inf)	
TedavidenNükseGeçenSüre (gün)													0.737
Ortanca	266.5 (20 - 6021)	269 (82 - 1779)	163 (104 - 308)	667 (20 - 1504)	164 (48 - 669)	366.5 (136 - 3942)	776 (189 - 1383)	2103.5 (266 - 3961)	1884 (123 - 6021)	NA (Inf - - Inf)	198 (139 - 257)	NA (Inf - - Inf)	
Tanıdan Son KontroleGeçenSüre (gün)													0.264
Ortanca	1331 (31 - 5579)	1768 (92 - 3284)	673 (208 - 2379)	2045 (112 - 4900)	1426 (1091 - 1672)	869.5 (31 - 5579)	663.5 (151 - 1465)	766 (376 - 5026)	3595 (572 - 6639)	1386.5 (421 - 1596)	3031 (183 - 3066)	882 (343 - 2601)	
TanıdanNükseGeçen Süre (gün)													0.547
Ortanca	489.5 (48 - 5113)	474.5 (71 - 2410)	163 (139 - 340)	908 (112 - 4152)	496 (48 - 573)	1794.5 (147 - 4199)	796.5 (210 - 1381)	2236 (260 - 4210)	1870 (207 - 5113)	NA (Inf - - Inf)	242 (162 - 322)	NA (Inf - - Inf)	

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-13 Referans Numarası: 153

HODGKİN LENFOMADA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE BİYOPSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ TEK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Yusufcan Aygül[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], Atakan Turgutkaya[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hodgkin lenfoma (HL), yeni tanı hastaların %82-90'ının birinci basamak tedaviyle kalıcı remisyona ulaştığı, tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Kemik iliği (ki) tutulumu HL'de nadirdir. Bildirilen serilerde %4-14 arasında değişmektedir (2-4). Ki tutulumunun gösterilmesi hastalığı evre 4 haline getireceğinden ve tedavi yaklaşımını değiştirebileceğinden önemlidir. Ki biyopsisi invaziv bir işlem olup kemik iliğinde sınırlı bir bölümü araştırır, odaksal lezyonlar atlanabilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) ki'yi de içeren hem nodal hem de ekstranodal evreleme için kullanılır. İnvaziv değildir ve tüm kemik iliğini görüntüleyebilir. Bu nedenle örnekleme hataları görülmez (5).

Hodgkin lenfoma tanılı, kemik iliği tutulumu olan hastalarımızda biyopsi ve PET-BT sonuçlarımızı kıyasladık.

Materyal-Method: 2013-2025 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji kliniğinde klasik HL tanısı ile takip ve tedavi edilen 152 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı anında ki biyopsisi yapılan ve/veya PET-BT ile kemik iliği tutulumu saptanan 7 hastanın demografik veriler, histolojik alt tip, tedavi yanıtları ve sağkalım sonuçları değerlendirildi. Ki biyopsileri posterior superior iliak crestten tek taraflı olarak gerçekleştirildi. Tanı anında hastanemiz nükleer tıp kliniği tarafından değerlendirilen PET-BT raporuna göre Ann-Arbour evrelemesi ve ki tutulum durumu kaydedildi. Ara değerlendirme ve tedavi sonrası PET-BT sonucuna Deauville skoru ile hastaların takip süresi kaydedildi.

Bulgular: PET-BT ve/veya ki biyopsisinin herhangi birinde tutulum olan toplam 7 hasta (5 erkek, 2 kadın) incelendi. Medyan tanı yaşı 43 yıl (28-56 yıl) idi. Tanıda 4 hasta evre 4B, 2 hasta evre 4A, 1 hasta da evre 3B idi (PET-BT sonucuna göre). 2 hastada sadece kemik iliği biyopsisinde hastalık tutulumu, 3 hastada ise sadece PET-BT'de tutulum vardı. 2 hastada hem PET-BT hem de kemik iliği biyopsisinde tutulum vardı. Histolojik olarak 3 hasta nodüler sklerozan, 2 hasta mixed sellüler, 2 hasta lenfositten fakir alt tipe sahipti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tartışma: Günümüz pratiğinde kılavuzlar klasik Hodgkin lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunun PET-BT ile değerlendirilmesini önermekte, PET-BT negatif ve açıklanamayan sitopenisi olmayan hastalarda rutin kemik iliği biyopsisi önerilmemektedir (5).

Kemik iliği biyopsisi, tutulum varlığını göstermek için hala kullanılan bir yöntem olmakla birlikte tek taraflı iliak biyopsi toplam kemik iliği hacminin küçük bir bölümünü temsil edeceği için düzensiz bir lenfoma infiltrasyonu gözden kaçabilir. Ayrıca işlem ağrı ve kanama gibi komplikasyonlar barındırır. PET-BT invaziv bir işlem değildir ve tüm kemiklerdeki tutulumu gösterebilir (5). Moog ve ark. (6) kemik iliği biyopsisi değerlendirilen 39 Hodgkin lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada PET-BT'nin duyarlılığını %100 olarak bulmuşlardır.

Çeşitli klinik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin Hodgkin lenfomanın kemik iliği tutulum olasılığı ile bağlantılı bulunduğu çalışmalar yapılmıştır. Vassilakopoulos ve ark. (7) altı parametre ile (b semptomlarının varlığı, evre 3-4 hastalık (kemik iliği biyopsisi öncesinde), anemi varlığı, lökosit sayısının $6x10^9$/L'den küçük olması, ≥35 yaşında olmak, iliak ve inguinal lenf nodlarında tutulum varlığı) hastaları düşük, standart ve yüksek risk olarak 3 gruba ayırmış, kemik iliği tutulumunu tahmin eden bir model sunmuşlardır. Standart riskli hastalara tek, yüksek riskli hastalara ise çift taraflı kemik iliği biyopsisi yapılmasını önermişlerdir. Meta analiz sonuçları PET-BT'nin hem duyarlılık ve hem de özgüllük açısından daha üstün olduğunu göstermektedir (7).

Toplamda 8 çalışmanın birlikte değerlendirildiği 175 pediatrik olgulu, toplam 816 Hodgkin hastasının verileri incelendiğinde sadece 8 hastada kemik iliği tutulumu PET-BT ile tespit edilememiştir (8-15). PET-BT, yeni teşhis edilmiş Hodgkin lenfomada kemik iliği tutulumunu tespit etmede çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe ulaşmaktadır (sırasıyla %96,9 ve %99,7). Ayrıca, PET-BT'nin negatif ancak kemik iliği biyopsisinin pozitif olma olasılığı çok düşüktür (yaklaşık %1,1'dir.) (2). El-Galaly ve ark. (16) 454 Hodgkin lenfoma hastasıyla yaptıkları çalışmalarında PET-BT'deki odaksal kemik lezyonlarında kemik iliği biyopsisi sonuçları için pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %28 ve %99 olarak bulmuşlardır. Çalışmada PET-BT ile evre 1-2 olan hastaların hiçbirinde kemik iliği biyopsisi ile tutulum saptanmamıştır. Sadece 5 hastada PET ile kemik iliği tutulumu saptanamamış, biyopsi ile tespit edilmiş ve bu sonuçla hastalar Evre 3 yerine evre 4 olarak kabul edilmiştir. Evre 1 ve 2 olarak tanı almış hastaların hiçbirinde biyopsi ile kemik iliği tutulumu tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 2 hastamızda PET-BT negatif iken kemik iliği biyopsisinde tutulum mevcut idi. Bu hastalardan birinde hastalık progresyon göstermiş, takiplerinde PET-BT'de kemik iliği tutulumu gösterilmiştir. Hastanın başvuru anında ciddi semptomatik anemisi (hgb:6,9 g/dl) olduğu için erken kemik iliği biyopsisi yapılmış, tanıyı kemik iliği biyopsisinden almıştır. PET-BT ile evre 3B olacak hastalık kemik iliği biyopsisi ile evre 4 olarak kabul edilmiştir. Tanı anında henüz yüksek FDG tutulumu saptanamadığı için PET-BT yanlış negatif sonuç vermiş olabilir.

5 hastada tanı anında PET-BT'de tutulum mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde kemik iliği biyopsisinde tutulum gösterilemedi. PET-BT ile tüm kemiklerde tutulum varlığı değerlendirilebiliyorken biyopsi ile bu bölge örnek alınan alan ile sınırlıdır. Tüm kemik iliği bölgelerini histolojik olarak incelemek mümkün olmadığı için kemik iliği tutulumu şüphesi yüksek olan hastalarda hem tedavi öncesi kemik iliği biyopsisi hem de PET-BT takipte kullanılabilir.

Hodgkin lenfomada kemik iliği biyopsisinin hastanın evresini ve tedavi planını değiştirecekse, klinik olarak tutulum şüphesi yüksek ise yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Bu konuda geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, kemik iliği, biyopsi, pozitron emisyon tomografi

Kaynaklar

1. Engert, A., et al.,Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2010.363(7):p.640-52.
2. Howell, S.J., et al.,The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma:a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. Br J Haematol, 2002.119(2):p.408-11.
3. Munker, R., et al.,Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol, 1995.13(2):p.403-9.
4. Spector, N., et al., Clinical factors predictive of bone marrow involvement in Hodgkin's disease.Leuk Lymphoma,1997.26(1-2):p.171-6.
5. Adams, H.J., et al.,Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Ann Oncol,2014.25(5):p.921-7.
6. Moog, F., et al.,18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow.JClinOncol,1998.16(2):p.603-9.
7. Vassilakopoulos, T.P., et al., Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. Blood,2005.105(5):p.1875-80.
8. Muzahir, S., et al., Clinical utility of ^{18}F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. Br J Radiol, 2012.85(1016):p.e490-6.
9. Richardson, S.E., et al.,Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era.Leuk Lymphoma, 2012.53(3):p.381-5.
10. Purz, S., et al.,Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology, 2011. 29(26):p.3523-3528.
11. Elstrom, R., et al.,Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. Blood, 2003. 101(10):p.3875-6.
12. Jerusalem, G., et al.,Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica, 2001.86(3):p.266-73.
13. Pelosi, E., et al.,Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. Q J Nucl Med Mol Imaging,2011.55(4):p.469-75.
14. Naumann, R., et al., Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer,2004.90(3):p.620-5.
15. Rigacci, L., et al.,Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi.Ann Hematol,2007. 86(12):p.897-903.
16. El-Galaly, T.C., et al.,Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol,2012.30(36):p.4508-14.

Tablo 1. Hastaların PET ve Kemik iliği biyopsilerinin karşılaştırılması

Hasta	*Cinsiyet*	*Yaş*	*Patoloji*	*Tanıda Evre (PET-BT)*	*Kİ biyopsisinde tutulum*	*Tanıda kemik/ kemik iliği tutulumu (PET-BT)*	*Ara değ. PET-BT*	*Takip süresi*	*Tedavi sonrası PET-BT*	*Tedaviler*	*Sağkalım*
1	E	29	Ch, ns	3B	+	yok	Progresyon, kemik iliği tutulumu +	6 ay	Regresyon	ABVD-ESHAP-BV	Excitus
2	K	28	Ch, ms	4B	yok	Diffüz kemik iliği	Deauville 1	10 ay	Deauville 1	ABVD	Sağ, remisyonda
3	E	41	Ch, ms	4B	yok	Multiple, kosta, vertebra, pelvis, clavicula	Deauville 1	81 ay	Deauville 1	ABVD-ESHAP	Sağ, remisyonda
4	E	48	Ch, lf	4A	+	Multiple, vertebra, pelvis, femur	Tam yanıt	34 ay	Deauville 1	ABVD-ESHAP	Sağ, remisyonda
5	K	48	Ch, ns	3B	+	Yok	Tam yanıt	36 ay	Deauville 4	ABVD-ESHAP	Excitus
6	E	43	Ch, ns	4B	+	Multiple, kosta	Deauville 5	15 ay	Deauville 5	GDP	Excitus
7	E	56	Ch, lf	4A	yok	Diffüz kemik iliği	-	43 gün	Td devam ediyor.	ABVD	Td devam ediyor.

E:erkek, K:kadın, Ch: klasik Hodgkin lenfoma, ns: nodüler sklerozan, ms: mixed selüler, lf: lenfositten fakir, ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin ESHAP: Etoposid, sitarabin, cisplatin, metil prednizolon, BV:Brentixumba vedotin, GDP: Cisplatin, deksametazon, gemsitabin

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-14 **Referans Numarası: 127**

PRİMER HİPEREOZİNOFİLİ OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: YENİ NESİL DİZİLEME İLE ELDE EDİLEN ÖN BULGULAR

Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Derya Demir[2], Nazan Özsan[2], Güneş Ak[3], Akın Çinkooğlu[4], Haluk Akın[5], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Nur Soyer[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Radyoloji Anabilim Dalı
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Hipereozinofilik sendrom (HES), kalıcı eozinofili sonucu organ hasarına yol açan, nadir görülen ve heterojen özellikler gösteren hematolojik hastalıklar grubudur (1). Periyodik olarak güncellenen kılavuzlara rağmen HES'e yönelik tedavi yaklaşımlarına ilişkin klinik veriler ve kanıtlar halen sınırlıdır (2). Bu bildiride, primer hipereozinofili tanısı alan hastalara ilişkin kurumsal deneyimimiz; klinik özellikler, tedavi yaklaşımları, genetik profiller ve mevcut olan yeni nesil dizileme (NGS) analizlerinden elde edilen ön bulgular eşliğinde sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Aralık 2007 ile Temmuz 2025 tarihleri arasında primer hipereozinofili tanısı almış ve izlenmiş 13 hasta dahil edildi. Klinik ve demografik veriler hastanenin elektronik veri tabanı ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Tıbbi kaydı bulunmayan ve 18 yaşın altındaki bireyler analize dahil edilmedi.

Bulgular: Hastaların medyan tanı yaşı 40 'dı. Hastaların %61,5 'i (n=8) erkek hastalardan oluşmaktaydı.Hastaların %53,8 'ine (n=7) eşlik eden komorbidite yoktu.İki hastada koroner arter hastalığı vardı.Beş hastada (%38,5) tromboz öyküsü vardı. Tromboz etiyolojisi pulmoner tromboemboli, koroner arter hastalığı, atrial ve ventriküler trombüsten oluşmaktaydı.Ekokardiyografide intraventriküler duvar kalınlık artışı %46,2 (n=6) mevcuttu.%61,5 hastada retiküler lif derecesinde artış saptandı (retiküler lif derecesi 2). İki hastanın biyopsisinde birinde eozinofilik özefajit diğerinde akciğer doku biyopsisinde eozinofilik artış organ tutulumu lehine saptandı. Abdomen ultrasonografisinde hastaların %84,6'sında organomegali yoktu. Hastaların %23,1'inde başlangıçta kaşıntı şikayeti vardı. Yalnızca 6 hastada karyotip analizi çalışıldı. PDGFR-A yalnızca 1 hastada pozitifti, 2 hastada çalışılamadı.PDGFR-B yalnızca 1 hastada pozitif, çalışılan 5 hastada negatifti.Beş hastada NGS çalışıldı. Sadece 2 hastada ilk sıra steroid sonrasında interferon kullanımı oldu. Dokuz hasta hidroksiüre kullanıldı (1000-1500 mg doz aralığında). Sekiz hastada imatinib kullanıldı (doz kullanımı 100 veya 400 mg dozda) Bir hasta hariç diğer hastalarda uygulanan tedavi ile son izlem tarihinde alınan yanıt devam ediyordu. Genel sağkalım oranı %92,3 idi. Medyan izlem süresi yaklaşık 5,53 yıldı. Kaybedilen tek hasta akut miyeloid lösemiye dönüşerek allojenik nakil sonrası kaybedilmişti.

Sonuç: Bu araştırmada primer hipereozinofili gibi nadir görülen vakalardaki klinik tecrübemiz, tedavi stratejilerimizi , sağkalım oranlarını paylaşmayı amaçladık. Sitogenetik kadar NGS ile saptanabilecek diğer hedef genler ilerleyen süreçte klinik anlamlılık gösterebileceği kadar, tedavi stratejisinde yeniliklere yol açabilir.

Anahtar kelimeler: hipereozinofilik sendrom; PDGFRα and PDGFRβ fusions; yeni nesil dizileme

Kaynaklar

1. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood. 1994;83:2759-2779.
2. Simon HU, Klion A. Therapeutic Approaches to Patients with Hypereosinophilic Syndromes. Semin Hematol. 2012;49(2):160–170.

Tablo 1: Hastaların Klinik Parametreleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Tromboz	Kemik İliği Biyopsi Eozinofil oranı	Karyotip	FIP1L1-PDGFRα füzyonu	PDGFRβ	NGS
1	K	49	0	40	N/A	-	-	DNA izole edilemedi
2	E	66	0	40	46,XY	N/A	-	DNA izole edilemedi
3	K	39	0	N/A	46,XX	-	N/A	-
4	E	44	1	25	N/A	+	N/A	N/A
5	E	18	0	50	N/A	-	-	N/A
6	E	33	0	20	46,XY	-	N/A	N/A
7	K	40	0	50	N/A	-	N/A	N/A
8	K	57	1	50	N/A	-	-	N/A
9	E	34	0	40	N/A	N/A	N/A	ETV6:CNOT2 füzyon RCL1:JAK2 füzyon
10	E	25	1	25	46,XY	-	+	N/A
11	E	60	1	85	46,XY	-	-	RNA izole edilemedi
12	K	76	0	40	46,XX	-	N/A	N/A
13	E	20	1	25	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: Veri mevcut değil, NGS:Yeni nesil dizileme

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-15 **Referans Numarası: 412**

HEKİM GÖZÜYLE KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ'DE (KF-KML) ÖNCELİKLER VE BEKLENTİLER: WEB-TABANLI BİR ANKET ÇALIŞMASI

Nergiz Erkut[1], Gürsel Güneş[2], Özlem Gür[3], Barış Uçar[3], Ahmet Emre Eşkazan[4]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[2]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Novartis Medikal Direktörlük Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Hematologların KF- KML tedavisine yönelik durum değerlendirmelerini, önceliklerini ve beklentilerini anlamak.

Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2024- Aralık 2024 arasında, Türk Hematoloji Derneği web sitesinde 29 soruluk KF-KML yönetimine ilişkin hekim anketini gönüllü olarak dolduran hematologlar katıldı. Anket sorularına verdikleri cevaplar deskriptif olarak analiz edildi.

Bulgular: Ankete Türkiye'nin farklı bölgelerindeki 33 özel ve resmi sağlık kurumunda çalışan, KF-KML hastalarının tedavisinde aktif sorumluluk alan, %66'sı akademisyen 129 hematolog katıldı. Son 12 ayda gördükleri KML'li ortanca hasta sayısı 25 (birincil ve üçüncül çeyrekler [Q1-Q3]: 10-50) idi. Hekimler, KML hastalarının %68'ine tanıyı kendilerinin koyduğunu belirtti. Hastalarının ortanca %99'u (Q1-Q3: %90-%100) kronik fazdaydı; %71'i birinci sıra, %22'si ikinci sıra, %7'si üçüncü sıra ve üzeri tedavi almaktaydı. Tedavi değişikliğinin ilk sıradaki nedeni dirençti. Tedavi değişikliği sırasında direnç testi en sık birinci-ikinci basamak geçişinde istenmekteydi (%92; 86/93). İlaç değişikliği yaparken hekimler için öncelikli konu yan etkilerin yönetilebilirliği (%45; 46/103) idi. Bunu hastalığı durdurma/yavaşlatma (%27; 28/103) ve etkinin hızlı başlaması (%25; 26/103) izliyordu. Birinci basamakta imatinib, sonraki basamaklarda ise dasatinib en sık kullanılan TKİ'lerdi. Katılımcıların %89'u gelecekte hastalarını daha iyi tedavi edebilecek yeni tedavi seçeneklerine erişebileceklerini düşünmekteydi. Tedavi seçiminde etkililik, komorbiditeler, güvenlilik, kılavuz önerileri katılımcıların %90'dan fazlası tarafından dikkate alınsa da risk indeksi, tedavisiz remisyon hedefini önemli bulanların oranı sırasıyla %53 (64/120) ve %64 (77/120) idi. Katılımcıların %99'u tedaviye karar verme sürecinde klinik çalışma verilerinin önemli olduğunu belirtse de %52'si kendi hastalarını klinik araştırmalara dahil etme konusunda tereddüt yaşamaktaydı. Katılımcı hekimlerin tedavi aşamasında hastaya verdiği başlıca bilgiler ilacın kullanım şekli (%98; 123/125), tetkikler ve izlem süreci (%96; 120/125), yan etkiler (%95; 119/125), hastalığın seyri ve yaşama etkisi (%93; 116/125) ve tedaviden ne zaman ne beklendiği (%80; 100/125) idi. Basılı ve dijital Kaynaklar hastalarla paylaşılan bilgi Kaynaklarının sadece %15'ini oluşturmaktaydı. Hekimlerin %49'u (48/119) hastaya farklı tedavi seçenekleri hakkında bilgi verip, karar süreçlerine dahil etmekteydi. Hekimlerin %11'i verdikleri bilgilerin KML'li hastalar tarafından tamamen anlaşıldığını düşünmekteydi. Hekimlerin tedaviden öncelikli beklentileri etkililik idi. Yan etkilerin yönetilebilirliği ve sağ kalım bunu izlemekteydi. İkinci basamaktan itibaren sağ kalımın tedavi hedefi sıralamasındaki yeri yükseldi (Tablo 1). Hekimlerin %94'ü (98/104) tedavi hedeflerini hastalarıyla paylaşmaktaydı. Hekimler tedavi basamakları arasında hastaların %52'sinde tedaviye uyumun değişmediğini, %38'inde ikinci basamak ve sonrasında arttığını, %10'unda ise azaldığını belirtti. Hekimlere göre hastalar ortanca 3 kez/ay (2-5 kez) TKİ dozunu atlamaktaydı. Hekimlerin %80'i (83/104) uyumsuzluk yaşayan hastalarının kendilerini bilgilendirdiğini dile getirdi. Katılımcılar KF-KML hastalarını 2-3 ayda bir, ortanca 10 dakika (Q1-Q3:10-15 dakika) süreyle görmekteydi; %91'i (117/128) hastalarıyla iyi iletişim içinde olduklarını düşünmekteydi. Hekimler, KF-KML'li hastalarının tedavi olmaktan mutlu olduklarını ve sağlıklarına eskisinden daha fazla özen gösterdiklerini düşünse de önemli bir bölümü KML'nin hastaların sosyal yaşamlarına olan etkisi konusunda yeterince fikir sahibi değildi (Tablo 2). Hekimlerin %51'inin tanı anında, %68'inin tedavi sürecinde hastalarının yaklaşık üçte birine psikiyatrik danışmanlık önermekte olduğu öğrenildi.

Sonuç: Hastaların tedavi seçimine yeterince dahil edilmemesi, hematologların somut hedeflere odaklanırken KML'nin hastaların günlük yaşamına olan etkisi gibi yaşam kalitesini doğrudan etkileyen bir boyutu konusunda yeterince fikir sahibi olmamaları, klinik çalışmalara itibar etmekle birlikte bu araştırmalara hasta dahil etme konusundaki tereddütleri ve önerilenden daha kısa olan vizit süresi bu çalışmanın hastalık yönetimini iyileştirmek için araştırılmaya değer sonuçlarıdır.

Teşekkür: Türk Hematoloji Derneği'ne ve ankete katılan hematoloji hekimlerine katkıları için teşekkürlerimizi sunarız.

Anahtar kelimeler: Anket; kronik miyeloid lösemi; tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 1. KF-KML'de farklı tedavi basamaklarında hekimlerin tedavi hedefleri*.

Birinci basamak (n=112)	İkinci basamak (n=109)	Üçüncü basamak ve sonrası (n=107)
Derin moleküler yanıt (%80)	Majör moleküler yanıt (%74)	Majör moleküler yanıt (%76)
Majör moleküler yanıt (%78)	Derin moleküler yanıt (%67)	Sağ kalım (%56)
Hematolojik yanıt (%60)	Yönetilebilir yan etkiler (%60)	Derin moleküler yanıt (%54)
Tam sitogenetik yanıt (%56)	Sağ kalım (%45)	Yönetilebilir yan etkiler (%53)
Yönetilebilir yan etkiler (%48)	Hematolojik yanıt (%44)	Ciddi yan etki riskini azaltmak (%50)

*ilk beş tedavi hedefi.

Tablo 2. KF-KML'nin hasta yaşamına olan etkisine dair algıları.

Kesinlikle katılmıyorum (1) Katılmıyorum (2)	Kısmen katılıyorum (3) Fikrim yok (4) Kısmen katılıyorum (5)		Katılıyorum (6) Kesinlikle katılıyorum (7)	
KF-KML'li hastalar…	Hekim yüzdesi			Ortanca skor (Q1-Q3)
tedavi fırsatına sahip olmaktan mutlular.	0	33	67	6 (5-6)
sağlık durumuna eskisinden daha fazla özen gösteriyorlar.	0	53	47	5 (5-6)
KML tanısı almadan önceki gibi, hastalık kafalarını meşgul etmeden, yaşıyorlar.	6	67	27	5 (3-6)
tanı aldıktan sonra ailelerine ve arkadaşlarına daha yakınlaştılar.	27	60	13	3 (3-5)
iş/eğitim yaşamlarında olumsuzlukla karşılaşıyorlar.	13	87	0	3 (3-5)
için hastalığın mental sağlığa olumsuz etkisi var.	13	80	7	5 (4-5)
sosyal ortamlara girmekten kaçınıyorlar.	27	73	0	4 (2-4)
seyahat etmekten kaçınıyorlar.	27	67	6	4 (2-4)

KF-KML: Kronik Faz Kronik Miyeloid Lösemi; Q1: birinci çeyrek; Q3: üçüncü çeyrek.

Erişkin Akut Lösemiler

TP-16 **Referans Numarası: 436**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN İNTENSİF VE NON-İNTENSİF TEDAVİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI İLE SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

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

[1]Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML) çok sayıda genetik değişikliğin eşlik ettiği biyolojik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu moleküler mutasyonların dağılımı yaşla belirgin biçimde farklılık gösterebilir; buna bağlı olarak tedavi yanıtı ve sağkalım anlamlı ölçüde değişir. Bu çalışmada, merkezimizde tanı alan erişkin AML olgularında genetik belirteç dağılımını ve bunların sağkalımla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2022–Mayıs 2025 tarihleri arasında Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde tanı alan ve moleküler/sitogenetik incelemeleri merkezimizde gerçekleştirilen 215 yeni tanı AML olgusu [ortanca yaş:61(19–91); K/E: 97/118] geriye dönük olarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher's exact testi, sürekli değişkenler için non-parametrik Mann–Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı ve log-rank testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: 120 hasta intensif kemoterapi [ortanca yaş 50(19–69); K/E: 55/65)], 95 hasta non-intensif tedavi aldı [(ortanca yaş 74(60–91);K/E: 42/53)]. Tanıda NPM1 mutasyonu 56 (%26) hastada pozitifti; intensif grupta 39 (%32,5), non-intensif grupta 17 (%17,9) hastada saptandı ve intensif grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,017). Benzer şekilde FLT3 mutasyonu toplam 47 (%21,8) hastada izlendi ve intensif grupta non-intensif gruba göre anlamlı olarak daha sık bulundu (p=0,022). T(8;21) %5,5 hastada görüldü ve olguların %91,6'sı intensif gruptaydı (p=0,013); inv (16) ise %4,1 hastada saptandı ve hastaların tamamı intensif kolda yer almaktaydı (p<0,01). Buna karşılık sitogenetik delesyonlar non-intensif grupta daha sık izlendi. Del(5q) toplam 27 hastada saptandı; bunların 22'si (%24,2) non-intensif, yalnızca 5'i (%4,2) intensif gruptaydı (p<0,01). Benzer şekilde del(7q) 25 hastada saptandı; non-intensifte 17 (%18,7), intensifte 8 (%6,7) hasta mevcuttu (p=0,007). TP53 mutasyonu toplam 15 hastada pozitifti; bunların 11'i (%12,2) non-intensif, 4'ü (%3,3) intensif grupta olup TP53 mutasyon sıklığı da non intensif grupta daha fazlaydı (p=0,013) **(Tablo 1).**

Genetik mutasyonlar için 65 yaş ve 50 yaş olmak üzere iki ayrı yaş kestirimi uygulandı (Şekil 1 ve 2). 65 yaş altı ve üstü karşılaştırıldığında 65 yaş altı AML hastalarında NPM1, FLT-3, CBF AML mutasyonları daha sık görülürken [NPM1 39 (%31,5) vs 15(%17,6) (p=0,025), FLT3 36 (%28,8) vs 12(%13,8) (p=0,031), CBF-AML 20(%15,9) vs 1(%1,2) (p<0,01)] 65 yaş üstü hastalarda ise del5q ve del7q mutasyonları anlamlı olarak daha sıktı [del(5q) 18(%20 ,9) vs 9(%7,2) (p=0,003), del(7q) 15(%17,4) vs 10 (%8,0) (p=0,037), tp53 9(%9,9) vs 6 (%4,7); p=0,133].Yaş kestirimi 50 yaş altı ve üstü olarak yapılan analizlerde ise özellikle tp53'ün 50 yaş üstü hastalarda 50 yaş altı hastalara göre anlamlı yüksek olduğu (14 (%8.8) vs 1(%1.7) p=0.04) izlendi.

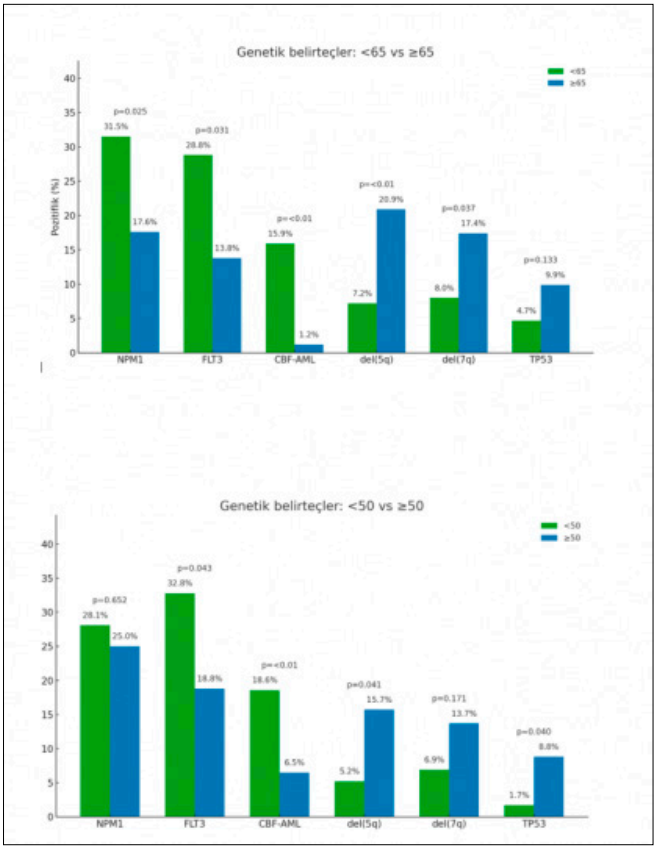
Sağkalım analizlerine bakıldığında (Şekil 3 ve 4) intensif tedavi kolunda ELN 2022 risk sınıflamasına göre kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalarda medyan OS 417 gün (95% GA 189–645) iken, iyi ve orta riskte medyan OS'a ulaşılamadı; sağkalım farkı istatistiksel anlamlıydı (p=0,001). Non-intensif tedavi kolunda ise ELN 2022 risk grupları arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,377) medyan OS orta risk için 348 (118-577) gün, kötü risk için 259 (124-393) gün olarak hesaplandı. NPM1 mutasyonu açısından bakıldığında intensif tedavi kolunda $NPM1^{+}$ (FLT3-ITD dışlanarak) ve $NPM1^{-}$ hastalarda median sağkalıma ulaşılamadı; gruplar arasında sağkalım farkı izlenmedi (p=0,829; ortalama sağkalım 849 vs 709 gün); non-intensif tedavi grubunda da $NPM1^{+}$ ve $NPM1^{-}$ hastalar arasında fark yoktu (p=0,679). Buna karşılık del(5q) /del(7q) varlığının etkisi intensif kolda belirgindi: del5q ve del7q pozitif olan olgularda medyan OS 366 (158-573) gün iken, negatif olgularda medyan sağkalıma ulaşılamadı (p=0,001). Non-intensif kolda ise del5q (+) ve del7q (+) pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı görülmedi (p=0,455). TP53(+) 15 hastada, intensif ve non-intensif tedavi grupları sağkalım açısından karşılaştırıldığında intensif tedavi kolunda median OS 350 gün iken non-intensif tedavi kolunda ise 228 gündü (p=0,055).

Tartışma ve Sonuç: İntensif ve non-intensif tedavi grupları arasındaki genetik farklılıklar büyük ölçüde yaşa bağlı biyolojik dağılımı yansıtmaktadır: genç ve orta yaş hastalarda NPM1/FLT3/CBF mutasyonları, ileri yaş hastalarda ise del(5q) /del(7q)/ TP53 mutasyonları anlamlı yüksektir. Sağkalım açısından ELN riski intensif kolda sağkalımı öngörebilir iken, non-intensif kolda belirleyici değildi. NPM1 mutasyonunun intensif tedavi kohortunda sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmaması allojeneik kök hücre naklinin sağkalım üzerine olumlu etkisi ile ilişkilendirilebilir. TP53 pozitifliği özellikle 50 yaştan sonra anlamlı olarak artmaktadır. Bulgular, tedavi stratejilerinin yaş ve genomik profil birlikte yorumlanarak planlanması gerektiğini desteklemektedir.

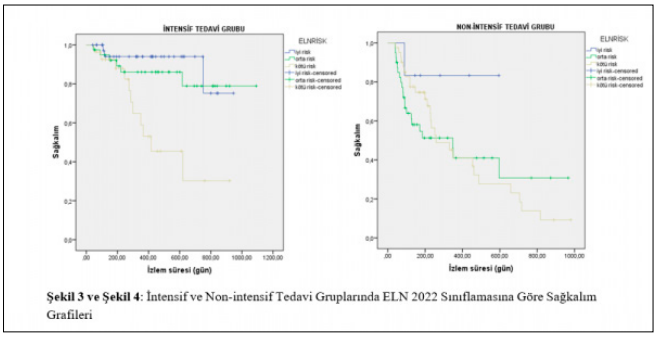
Anahtar kelimeler: AML, yaş, sitogenetik değişiklikler, moleküler belirteçler

Kaynaklar

1. Li JF, Cheng WY, Lin XJ, et al. Aging and comprehensive molecular profiling in acute myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024;121(10):e2319366121.
2. Hoff FW, Huang Y, Welkie RL, et al. Molecular characterization of newly diagnosed acute myeloid leukemia patients aged 60 years or older: a report from the Beat AML clinical trial. Blood Cancer J. 2025;15(1):55. Published 2025 Apr 3.
3. Dhillon V, Khan AM, Aguilar JJM, et al. Comprehensive Age-Stratified Impact of NPM1 Mutation in Acute Myeloid Leukemia: A Real-World Experience. Cancers (Basel). 2025;17(6):1020. Published 2025 Mar 18.
4. Kim JY, Vijayakumar KA, Cho GW. Exploring the impact of methylation aging on acute myeloid leukemia: Insights from the aging clock. Leuk Res
5. Shaver, Aaron C., et al. "Mutational burden in acute myeloid leukemia is largely age dependent." Blood 126.23 (2015): 2605



Şekil 1 ve 2. Yaş Gruplarına Göre Genetik Belirteçlerin Dağılımı



Şekil 3 ve Şekil 4: İntensif ve Non-intensif Tedavi Gruplarında ELN 2022 Sınıflamasına Göre Sağkalım Grafileri

Şekil 3 ve Şekil 4. İntensif ve Non-intensif Tedavi Gruplarında ELN 2022 Sınıflamasına Göre Sağkalım Grafileri

Tablo 1. Akut Myeloid Lösemi Hastalarının İntensif ve Non-intensif Tedavi Gruplarına Göre Klinik ve Genetik Özellikleri

	İntensif Tedavi Grubu N=120	Non-İntensif Tedavi Grubu N=95	p değeri
Yaş (yıl) [ortanca (min-max)]	50 (19-69)	74 (60-91)	**<0.01**
Cinsiyet (kadın/erkek) [n (%)]	55 (45.8) /65 (54.2)	42 (44.2) /53 (55.8)	0.10
ELN risk [n (%)] İyi risk Orta risk Kötü risk	 48 (40) 42 (35) 30 (25)	 7 (7.4) 44 (46.3) 44 (46.3)	**<0.01**
Remisyon indüksiyon (1 basamak) sonu morfolojik remisyon [n(%)]	95 (79.1)	48 (50)	**<0.001**
AKHN [n (%)]	53 (44.1)	5 (5.3)	**<0.001**
CBF AML [n (%)] t(8,21) inv(16)	20 (16.6) 11 (9.2) 9 (7.4)	1 (1) 1 (1) 0	**<0.001**
NPM1 [n (%)]	39 (32.5)	17 (17.9)	**0.03**
FLT-3[n (%)] ITD TKD	35 (29) 27 (22.5) 8 (6.5)	12 (12.6) 9 (9.4) 3 (3.2)	**0,022**
del 5q [n (%)]	5 (4,2)	22 (24,2)	**<0.001**
del7q [n (%)]	8 (6,7)	17 (18,7)	**<0.01**
Tp53 [n (%)]	4 (3.3)	11 (12.2)	**0.013**
Relaps [n (%)]	16 (13.3)	18 (18.9)	0.21
Mortalite [n (%)]	32 (26.6)	54 (56.8)	**<0.001**

Erişkin Akut Lösemiler

TP-17 Referans Numarası: 337

NÜKS/DİRENÇLİ AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE FLAG-İDA İLE KOMBİNE VENETOKLAKS KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülcan Kökcü[1], Klara Dalva[1], Esra Hanedar[1], Hilal Ebru İşikan[1], Gülçin Miyase Sönmez[1], Melis Bektaş[1], Merve Yüksel[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Taner Demirer[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) tanısı ile ilk sıra tedavi sonrası yanıt alınan hastaların %30-%40'ında nüks gelişmektedir. Nüks/dirençli AML hastalarının sağkalımı oldukça kötü olup etkili bir kurtarma tedavisi sonrası allojenik kök hücre nakli uygulanması ile sağkalım uzatılmaya çalışılmaktadır. BCL-2 inhibitörü venetoklaksın fit olmayan hastalarda ilk sırada hipometile edici ajanlar ile kombine kullanılması ile etkinliği gösterilmiş olup nüks/dirençli AML hastalarında da intensif kurtarma rejimlerine eklendiği ve venetoklaks alan hastalarda toplam yanıtın almayanlara göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [1, 2] Biz de merkezimizde nüks/dirençli AML hastalarında fludarabin, sitarabin, gronülosit koloni uyarıcı faktör, idarubisin (FLAG-İDA) kurtarma tedavisine venetoklaks eklenen hastalarımızın sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: Merkezimizde Mart 2024-Mayıs 2025 tarihleri arasında, FLAG-İDA kurtarma tedavisine venetoklaks eklenen nüks/dirençli AML tanılı 8 hastanın verileri geriye dönük incelendi. Hastaların önceki aldığı tedavileri, tedaviye yanıtı, kök hücre nakline taşınıp taşınamadığı, toplam takip süreleri ve progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalımları kaydedildi.

Sonuçlar: 8 hastanın 5'i erkek, ortanca yaş 53 (20-78), ortanca takip süresi 267 gün (95-517) idi. 7 (%87,5) hasta AML tanılı olup, 1 (%12,5) hasta kronik myeloid lösemi, blastik faz tanılı idi. Tanı anında ELN 2022'ye göre 2 (%25) hasta yüksek riskli olup, 6 (%75) hasta orta riskli idi. 1 (%12,5) hastada TP53, 1 (%12,5) hastada ASXL1 ve WT1, 1(%12,5) hastada FLT3-ITD, 1(%12,5) hastada da IDH2 mutasyonu mevcuttu. 3 (%37,5) hastanın daha önce venetoklaks kullanım öyküsü mevcuttu. 5 (%62,5) hastada remisyon sağlanmış olup, bunların 3'ünde ölçülebilir kalıntı hastalık da negatif saptandı. Remisyon sağlanamayan 3 (%37,5) hastada da blast yükünde azalma sağladığı görüldü. Yanıt alınan hastalardan TP53 pozitif olan 1(%12,5) hastada nüks gelişmiş olup hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi. 5 (%62,5) hasta allojenik kök hücre nakline taşınmış olup hepsi hayatta idi. 1 hasta nakil olmayı reddettiği için nakle ilerlenemedi. Yanıt alınamayan 1(%12,5) hasta, hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi.

Tartışma: FLAG-İDA-venetoklaks tedavisi, intensif kemoterapiye uygun nüks/dirençli AML hastalarında allojenik kök hücre nakline köprü olarak kullanılabilecek etkili bir tedavi seçeneğidir. Küçük hasta gruplarında kurtarma kemoterapisine venetoklaks eklenmesinin, yanıt oranlarını artırdığı gösterilmiş olsa da bu konuda randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: FLAVİDA, akut myeloid lösemi, venetoklaks

Kaynaklar

1. DiNardo CD, Lachowiez CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Journal of Clinical Oncology 2021; 39(25):2768-2778.
2. Shahswar R, Beutel G, Gabdoulline R, Schwarzer A, Kloos A, Koenecke C, et al. Fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without venetoclax in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Haematologica 2023; 109(1):72.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-18 Referans Numarası: 115

JAK2 MUTASYON DURUMUNA GÖRE AZERBAYCAN'DAKİ PRİMER MİYELOFİBROZ HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elmir Guluyev[1, 2], Madad Abbasov[1], Gulnar Garayeva[2], Azer Kerimov[2]

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

Giriş: Primer miyelofibroz, atipik miyeloid proliferasyon ve belirgin semptom yükü ile karakterize klonal bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Jak-STAT sinyal yolunun aktivasyonu, bu hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hastaların yaklaşık %90'ında üç genetik mutasyondan biri bulunmaktadır: Jak2V617F, CALR ve MPL. Jak2V617F mutasyonu en yaygın mutasyon olup, hastaların %60–65'inde tespit edilmiştir. Geçtiğimiz yıl SOHO 2024 yıllık toplantısında Azerbaycan'daki primer miyelofibroz hastalarının genetik mutasyonlarını ilk kez sunduk. Ancak çalışmamızda yalnızca az sayıda hastaya genetik test yapıla bilmişdi. Bu çalışmada ise kohortumuzun verilerini güncelledik. Çalışmamızın temel amacı, Azerbaycan'daki primer miyelofibroz hastalarının genetik profilini ortaya koymak ve JAK2 mutasyon durumuna göre Azerbaycan'daki primer miyelofibroz hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırmaktı.

Yöntem-Gereçler: Genetik test yapılan 123 primer miyelofibroz hastasının klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak incelendi . JAK2 düzeylerine göre 2 grup oluşturuldu. Gruplar başlangıç demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları ve takip süreleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatikler, Mann-Whitney U testi ve genel sağ kalım için Kaplan Meier analizi kullanıldı.

Bulgular: Toplam 123 hastaya genetik test uygulandı. Jak2V617F, 91 (%74) hastada pozitif, CALR 3 (%2,4) hastada pozitif, MPL ise 1 (%0,8) hastada pozitif bulundu. 32 (%26) hastada Jak2V617 mutasyonu saptanmadı. Jak2V617F alel yükünün ortancası %68,21 (IQR 46,16) idi. Ortalama yaş 58,5 yıl olup, 58 (%47,2) hasta erkekti. Hastalar Jak2V617F mutasyon durumuna göre gruplara ayrıldı ve klinik-laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 1).

İki grup arasında IPSS açısından fark yoktu (Jak2 pozitif (N=87): Düşük-27 (%31,03), INT1-42 (%48,28), INT2-17 (%19,54), Yüksek-1 (%1,15) vs Jak2 negatif (N=31): Düşük-11 (%35,48), Orta 1-12 (%38,71), Orta 2 -7 (%22,58), Yüksek-1 (%3,23)).

Jak2V617F pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek hemoglobin (p=0,022), lökosit (p=0,029), mutlak nötrofil sayı (p=0,008), daha yüksek eozinofil sayısı (p=0,03) ve daha düşük kemik iliği blast oranı (p=0,022) ile ilişkili bulundu. Jak2V617F pozitifliği ayrıca daha düşük LDH, daha düşük semptom yükü (MPNTSS) ve daha yüksek trombosit sayısı ile ilişkiliydi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Splenomegali oranı gruplar arasında farklı değildi (Jak2 pozitif %94,44 ve Jak2 negatif %84,62; p=0,203).

Ortanca takip süresi 34,61 aydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Jak2V617F negatif hastaların genel sağkalımının Jak2V617F pozitif hastalara göre daha iyi olduğu görüldü (p=0,644). Ortanca sağkalım Jak2 negatif grupta ulaşılamazken, Jak2 pozitif grupta 155 ay olarak saptandı (Tablo 2).

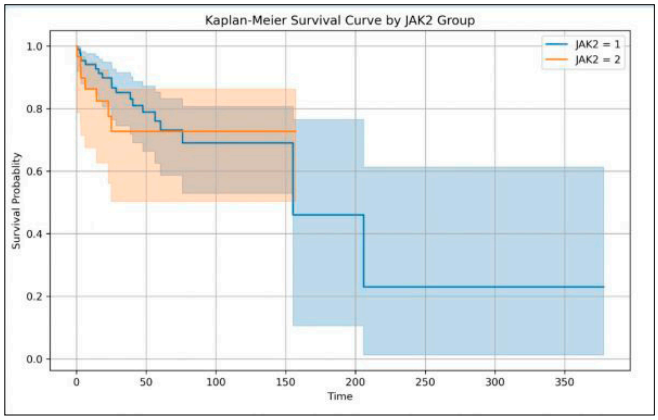
Tartışma: Azerbaycan'da primer miyelofibrozis hastalarında Jak2 pozitif ve negatif gruplar arasında klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması yapılmıştır. Kohortumuzda, Jak2V617F pozitif hastalar hemoglobin, lökosit, nötrofil sayı, kemik iliği blast ve eozinofil sayıları açısından anlamlı olarak daha yüksek, ayrıca trombosit sayısı daha yüksek, LDH ve toplam semptom yükü (MPN TSS) daha düşük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamıza benzer şekilde, Vannucchi A.M ve meslektaşları PMF'de JAK2 V617F mutasyonlarının daha ileri yaş, daha

yüksek hemoglobin seviyesi, lökositoz ve daha düşük trombosit sayısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir(1). Jak2V617F mutasyonunun PMF'de genel sağkalımı nasıl etkilediği hala tartışmalıdır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kohortumuzda Jak2V617F negatif hastaların pozitif hastalara göre daha iyi bir medyan genel sağkalıma sahip olduğunu bulduk. Bunun aksine, Campbell PJ et. al. PMF'de JAK2V617F varlığının, mutasyona uğramış hastaların takip sırasında kırmızı kan hücresi transfüzyonuna ihtiyaç duyma olasılığının daha düşük olmasına rağmen, daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir(2). Aksine, Tefferi ve ark. Jak2V617F varlığının sağkalım veya lösemik transformasyon üzerinde önemli bir etkisi olmadığını bildirmiştir (3). Ancak, kohortumuzdaki Jak2-negatif grupta CALR ve MPL mutasyon oranlarını bilinmiyor, bu nedenle bu mutasyonun çalışma sonuçlarımızı nasıl etkilediğini bilmiyoruz. Karşılaştırma gruplarındaki hasta sayısının az olması, ASXL1 testi yapılmaması, CALR ve MPL mutasyonlarının sayısının az olması, çalışmamızın sınırlılıklarıdır. PMF hastalarımızda genetik mutasyonların sağkalımı nasıl etkilediğini tam olarak öğrenmek için kapsamlı genetik testler içeren prospektif, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Primer myelofibrozis, Jak2V617F mutasyonu, Kemik iliği fibrozisi, Splenomgali

Kaynaklar

1. Vannucchi A.M. ve ark. Myeloproliferatif neoplazmlarda JAK2V617F varlığı veya alel yükünün klinik korelasyonları: Eleştirel bir yeniden değerlendirme. Leukemia. 2008;22:1299–1307
2. Campbell PJ ve ark. JAK2'deki V617F mutasyonu, idiyopatik miyelofibroziste daha düşük sağkalım ile ilişkilidir. Kan 2006; 107: 2098–2100
3. Tefferi A ve ark. Miyeloid metaplazili miyelofibrozda JAK2(V617F) tirozin kinaz mutasyonu: soy özgüllüğü ve klinik korelasyonlar. Br J Haematol 2005; 131: 320–328



Grafik 1. Kaplan-Meier eğrisi (Jak2 pozitif-1, Jak2 negatif- 2)

Tablo 1. Hasta özellikleri

Değişkenler	*Jak2V617F pozitif, N= 91*	*Jak2V617F negatif, N= 32*	*P değeri*
Yaş	58.0 (IQR 14.0)	54.0 (IQR 13.5)	0.527
Cinsiyyet			0.25
Erkek	40 (43.96%)	18 (58.06%)	
Bayan	51 (56.04%)	13 (41.94%)	
Evre	N=74	N= 25	>0.801
Pre-PMF	21 (28.38%)	8 (32.0%)	
Aşikar-PMF	53 (71.62%)	17 (68.0%)	
Kemik iliği blast oranı, %	0.2 (IQR 0.8)	0.4 (IQR 0.8)	0.022
Hgb, x 109/l	12.4 (IQR 4.4)	10.8 (4)	0.016
WBC, x 109/l	15.15 (IQR 15.0)	11.42 (IQR 10.25)	0.029
ANC, x 109/l	10.81 (IQR 11.57)	7.39 (IQR 6.7)	0.008
ALC, x 109/l	2.08 (IQR 1.24)	1.96 (IQR 1.32)	0.25
PLT, x 109/l	438.0 (IQR 404.0)	366.0 (IQR 525.5)	0.778
LDH, U/l	478.15 (IQR 478.0)	515.0 (IQR 267.0)	0.846
Eosinophil, x 109/l	0.3 (IQR 0.6)	0.15 (IQR 0.28)	0.03
Basophil, x 109/l	0.02 (IQR 0.16)	0.007 (IQR 0.068)	0.363
Spleen size, cm	18.85 (IQR 4.6), N = 72	18.4 (4.98), N = 26	0.645
Liver size, cm	15.85 (IQR 2.45), N= 72	16.35 (IQR 2.85), N=26	0.156
MPN TSS, initial	5.0 (IQR 10.0),N= 9	11.0 (IQR 13.5), N=31	0.347

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-19 **Referans Numarası: 116**

TÜRKİYE'DE AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİNİN MEVSİMSEL DAĞILIMININ İNCELENMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Ali Turunç[1], Müzeyyen Aslaner Ak[2], Emel Gürkan[1], Meral Ilgaz[3], Yahya Büyükaşık[3], Tuğba Karaçamlı[4], Ünal Ataş[4], Fatma Temiz[5], Işık Atagündüz[5], Metban Mastanzade[6], Işıl Erdoğan Özünal[7], Tayfun Elibol[7], Melda Cömert[8], Emine Gültürk[9], Eren Arslan Davulcu[9], Fehmi Hindilerden[9], Esin Oğuz Kozan[10], Eyüp Naci Tiftik[10], Esra Terzi Demirsoy[11], Sinan Demircioğlu[12], Mesut Ayer[13], Nurhilal Büyükkurt[14], Gülşah Polat Akyol[15], Şerife Emre Ünsal[15], Hilal Nur Yaldız[16], Rafiye Çiftçiler[16], Filiz Yavaşoğlu[17], Hüseyin Saffet Beköz[18], Mehmet Yılmaz[19], Ebru Peküç[20], Osman Kara[21], Yusuf Kemal Arslan[22], Funda Tanrıkulu[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[2]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
[3]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[5]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[8]Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[9]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[10]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[11]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[12]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[13]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[14]Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[15]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[16]Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[17]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
[18]Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mega Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[19]Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[20]Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[21]Medicana Ataşehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[22]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş: Akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyeloid löseminin özgün genetik tanımı ve klinik özellikleriyle ayrılan bir alt tipidir [1,2]. Genetik olarak t(15;17)(q24.1;q21.2) translokasyonu sonucu PML::RARA füzyon geninin oluşumu ile karakterizedir [1] ve klinikte yaygın intravasküler koagülasyon nedeni ile ortaya çıkan şiddetli kanama eğilimi tipiktir [2]. Literatürde APL insidansında mevsimsel değişkenlik olabileceğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [3–9]. Viral enfeksiyonlar, güneş ışığı, D vitamini düzeyi ve çevresel faktörlerin bu değişkenlikte rol oynayabileceği öne sürülmüştür [5–8,12,15].

Amaç: Çalışmamızda Türkiye'de APL'nin coğrafi dağılımının ve mevsimsel insidans ile olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Türkiye İstatistik Kurumu'nun İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması (İBBS) düzey-1 sistemine göre belirlenen merkezlerin retrospektif olarak dahil edilmesi planlanmış olup, veri toplama süreci halen devam etmektedir [16]. Bu sınıflamaya göre, Türkiye coğrafi, sosyoekonomik ve idari özellikleri dikkate alarak 12 ana bölgeye ayrılmaktadır ve araştırmaya dahil edilen merkezlerin tüm bölgeleri temsil etmesi planlanmıştır. Araştırma kapsamında, 2010-2015 yılları arasında ilk kez APL tanısı almış olguların değerlendirilmesi planlanmış ve merkezlerden olguların demografik verileri ile gün/ay/yıl olacak şekilde tanı tarihlerini içeren bilgilerin not edilmesi istenmiştir. Verilerin istatistiksel analizleri, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v25.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş, kategorik değişkenler Pearson ki-kare/Fisher exact testi, sayısal değişkenler ortalama±SS ile değerlendirilmiş ve $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Analizlere şu ana kadar çalışmaya dahil edilen 20 merkezden toplam 539 olgu dahil edildi. Bu merkezler, İBBS düzey-1'e göre toplam 12 bölgenin 8'ini temsil etmekte idi. Hastaların 269'u (%49,9) erkek,

270'i (%50,1) kadındı. Ortalama yaş 44,53±15,74 yıl idi. Mevsimsel dağılım açısından olguların %24,1'inin kış aylarında, %26,2'sinin ilkbaharda, %26,9'unun yaz aylarında ve %22,8'nun sonbaharda tanı almış olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,341). Çalışmaya dahil edilen 65 yaş üstü geriatrik olguların oranı %12,6 idi ve bu olgular ayrıca analiz edildiğinde de mevsimsel dağılım için anlamlı fark saptanmadı (p=0,451).

Tartışma: Çalışmamız, Türkiye'de İBBS-1 düzeyinde çok merkezli veriyi içeren en geniş APL serisidir ve bulgularımız, APL tanısında belirgin mevsimsel artış olmadığını göstermektedir. Literatürde konuyla ilgili bildirilmiş çalışmalar oldukça kısıtlı olup, çelişkili sonuçlar içermektedir. Irak'ta yapılan tek merkezli bir çalışmada APL insidansının Mart ayında arttığı, Ağustos ayında ise hiç vaka görülmediği bildirilmiştir [10]. Benzer bir çalışmada Brezilya verilerine göre bölgesel farklılıklar tespit edilmekle birlikte net bir mevsimsel eğilim saptanmadığı görülmüştür [11]. Türkiye'de yapılan tek merkezli bir analizde kış ve sonbaharda artış olabileceği, bunun D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [16]. Mevcut literatür ile kıyaslandığında araştırmamız oldukça geniş bir seriyi içermekte olup, bulgularımız APL'nin ortaya çıkışında mevsimsel etkilerin yeri olmadığını işaret etmektedir. Ancak, araştırmaya henüz tüm İBBS-1 bölgelerinin katılımı sağlanmamıştır. Türkiye, farklı coğrafik bölgelerde mevsim ve iklim özellikleri açısından çeşitliliğin olduğu bir ülkedir ve her coğrafik bölgenin ayrı değerlendirildiği daha geniş ölçekli araştırmalar ile bulgularımızın desteklenmesi gereklidir.

Sonuç: Çalışmamızda, Türkiye'de APL tanısı alan olguların mevsimsel açıdan dağılımında fark olmadığı görülmüştür. Ancak, mevsimsellik hipotezinin her coğrafi bölge için ayrı değerlendirildiği daha geniş ölçekli analizler için araştırmamız devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Promiyelositik Lösemi, mevsimsel dağılım, epidemiyoloji

Kaynaklar

1. Arber DA, et al. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
2. Khoury JD, et al. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
3. Yamamoto JF, Goodman MT. Cancer Causes Control. 2008;19(4):379-90.
4. Dores GM, et al. Blood. 2012;119(1):34-43.
5. Vickers M, et al. Leukemia. 2000;14(4):722-6.
6. Kashanian SM, et al. EJHaem. 2021;2(1):33-39.
7. Titmarsh GJ, et al. Cancer Epidemiol. 2014;38(1):56-61.
8. van Laar M, et al. BMC Cancer. 2013;13:365.
9. Douglas S, et al. Leuk Lymphoma. 1999;32(5-6):523-32.
10. Mohammed AS, et al. Iraqi J Hematol. 2020;9(2):113-117.
11. Al-Mashdali AF, et al. Int J Blood Res Disord. 2022;9:087.
12. O'Connell N, et al. EXCLI J. 2022;21:1042–1052.
13. Douer D, et al. Blood. 2020;136(Suppl 1):38.
14. Salooja N, et al. Br J Haematol. 2005;131(1):90-94.
15. Banerjee A, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(3):753-758.
16. Cömert M, et al. J Oncol Pharm Pract. 2021;27(8):1898-1906.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-20 **Referans Numarası: 363**

DONÖR YAŞININ GÜCÜ: ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SAĞKALIM ÜZERİNE TEK MERKEZLİ ANALİZ

Taner Tan[1], Ahmet Umur Topçu[1], Khayala Mammadova[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) hasta ve hastalık özelliklerinin yanı sıra donörle ilişkili özellikler de nakil sonuçlarına önemli ölçüde etki etmektedir. Özellikle genç donörlerden yapılan nakillerde, transplant ilişkili mortalite ve graft-versus-host hastalığı oranlarının daha düşük olduğu; bunla ilgili olarak da genel sağkalımda görece ileri yaşta verici olan nakil hastalarına kıyasla anlamlı iyileşme bildirilmiştir(1-3). Diğer yandan aksi görüşlerde olan ve etkisiz olabileceğini savunan transplant grupları da mevcuttur (4-6). Bununla birlikte, farklı merkezlerin klinik uygulamaları ve hasta popülasyonları değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada merkezimizde gerçekleştirilen allojenik HKHN olgularında donör yaşının sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Aralık 2017 – Temmuz 2025 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Hastanesi'nde allojenik HKHN uygulanan 156 hasta retrospektif olarak incelendi. İkinci kez nakil yapılan 8 hasta dışlandı ve toplam 148 hasta analize alındı. Demografik ve klinik veriler hasta dosyalarından elde edildi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemiyle yapıldı; gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Donör yaşı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı.

Bulgular:
Analize dahil edilen 148 hastanın medyan yaşı 48 (IQR: 36.25–61, dağılım: 19–75) olup, %60.8'i erkekti. En sık tanılar AML (%36.5), ALL (%20.3) ve non-Hodgkin lenfoma (%18.9) idi. Medyan takip süresi 305.5 gündü (IQR: 101.5–789.25, dağılım: 5–2466). Donörlerin medyan yaşı 39 (IQR: 29.25–48, dağılım: 18–65) idi; 98'i (%66.2) erkek, 92'si (%62.2) akraba, 116'sı (%78.4) HLA tam uyumlu donörlerden oluşuyordu. Takip süresinde 84 hasta (%56.8) kaybedildi.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde donör yaşının sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterildi (HR=1.024, %95 GA: 1.004–1.044; p=0.016). Donör yaşındaki her 1 yıllık artış, mortalite riskinde %2.4 oranında artış ile ilişkiliydi. Kaplan–Meier analizinde 40 yaş altı donör grubunda medyan sağkalım 50 ay iken; 40 yaş üstü donör grubunda medyan sağkalım 10 ay bulundu. Bu fark log-rank testi ile istatistiksel olarak anlamlıydı (χ^2=4.430; p=0.037). Tanı alt gruplarında donör yaşının 40 üzeri olması, AML'de anlamlı fark yaratmazken (χ^2=0.164; p=0.685), ALL'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumsuz bir eğilim gözlendi (χ^2=2.287; p=0.130).

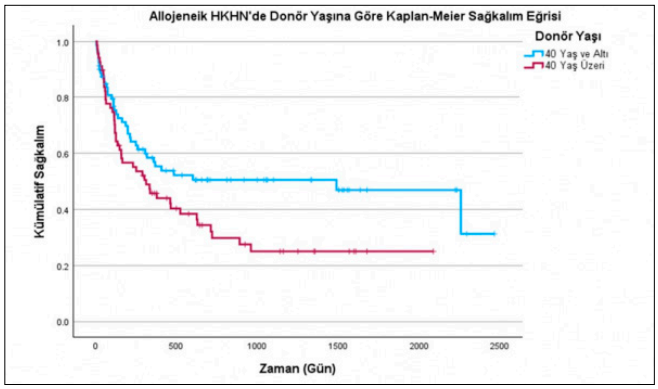
Çok değişkenli Cox regresyon analizinde donör yaşı (HR=1.027; %95 GA: 1.003–1.052; p=0.027) ve tam HLA uyumu (HR=0.435; %95 GA: 0.233–0.815; p=0.009) sağkalımla bağımsız olarak ilişkili bulundu. Buna karşın hasta yaşı ve donörün akraba olup olmaması anlamlı etki göstermedi. HLA grubu tam uyumlu ve 40 yaş üzeri donörler ile HLA grubu yarı uyumlu ve 40 yaş altı donörler Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinde anlamlı fark göstermedi (Şekil 3).

Sonuç: Çalışmamız, allojenik kök hücre nakli uygulanan hasta grubunda donör yaşının, diğer klinik ve hastalık özelliklerinden bağımsız olarak sağkalım üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Genç donörlerden yapılan nakillerde sağkalım sonuçlarının daha iyi olması, Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) ve European society for blood and marrow transplantation verileriyle de uyumludur (1, 7) Bulgularımız, donör seçim sürecinde yaş faktörünün göz ardı edilemeyecek düzeyde kritik olduğunu ve klinik karar alma süreçlerinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Sonuçlarımız ülkemizdeki diğer kliniklerin de içinde olduğu geniş ölçekli verilerle de desteklenmesi halinde gelecekte donör seçim algoritmalarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

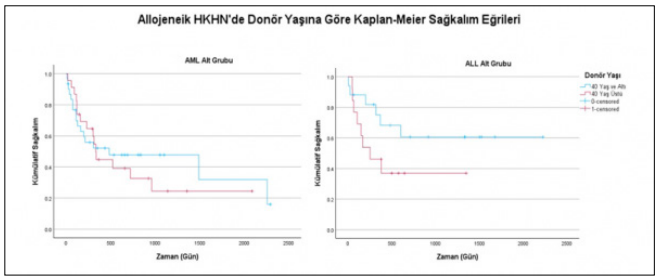
Anahtar kelimeler: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli; donör yaşı; sağkalım; HLA uyumu; haploidentik donör; akut miyeloid lösemi; akut lenfoblastik lösemi

Kaynaklar

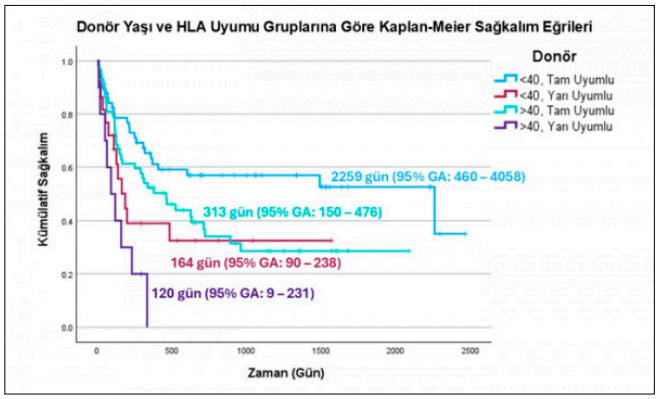
1. Abid MB, Estrada-Merly N, Zhang M-J, Chen K, Allan D, Bredeson C, et al. Impact of donor age on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in older adults with acute myeloid leukemia. Transplantation and cellular therapy. 2023;29(9):578. e1-. e9.
2. Vale C, Langston AA. (Donor) age is more than just a number…. Bone Marrow Transplantation. 2025;60(1):1-2.
3. Schetelig J, Baldauf H, Rave C, Bug G, Müller LP, Wagner-Drouet EM, et al. Young unrelated donors confer a survival advantage for patients with myeloid malignancies compared to older siblings: STEM CELL TRANSPLANTATION. Leukemia. 2025:1-10.
4. McGuirk M, Shahzad M, Irfan S, Amin MK, Chaudhary SG, Anwar I, et al. Impact of Donor Age and Gender on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Blood. 2024;144:7408.
5. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, Schoch HG, Maloney DG, Sandmaier BM, Storb R. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(1):105-12.
6. Kim HT, Ho VT, Nikiforow S, Cutler C, Koreth J, Shapiro RM, et al. Comparison of Older Related versus Younger Unrelated Donors for Older Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: A Large Single-Center Analysis. Transplantation and Cellular Therapy. 2024;30(7):687. e1-. e13.
7. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. American journal of hematology. 2018;93(2):246-53.



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

Tablo 1. Sağkalımı etkileyen faktörlerini çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişken	B	p değeri	HR (Exp(B))	95% GA
Donör Yaşı	0.027	0.027	1.027	1.003 – 1.052
Hasta Yaşı	0.007	0.416	1.007	0.990 – 1.025
HLA Tam Uyum	-0.832	0.009	0.435	0.233 – 0.815
Akraba Donör	0.208	0.480	1.231	0.692 – 2.188

TP-21 **Referans Numarası: 356**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİNDE EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ DENEYİMİ

Zuhal Önder Siviş[1], Gülcihan Özek[2], Serap Aksoylar[2], Deniz Yılmaz Karapınar[3]

[1]İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Aferez Ünitesi

Giriş: Ekstrakorporeal fotoferez (EKF) çocuklarda akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHH) tedavisinde kullanılmaktadır. GVHH, allojenik hematopoetik kök hücre naklinin (AHKHN) ciddi ve sık görülen bir komplikasyonudur ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. En çok etkilenen organlar deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemdir. İlk basamak tedaviler kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir. EKF, immünomodülatör tedavi olup, sistemik kortikosteroidlere veya immünosupresanlara dirençli, bağımlı veya toleranslı GVHH' nda ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. EKF, aferez yoluyla toplanan otolog kan mononükleer hücreleri üzerinde ultraviyole-A (UV-A) ışınımının immünomodülatör etkisine dayanır, 8-metoksipsoralen (8-MOP) ile fotosensitize edilen bu hücreler hastaya tekrar infüze edilir.

Metod: Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Nakil merkezinde 2013-2025 yılları arasında AHKHN sonrası steroid bağımlı veya refrakter akut ve kronik GVHH gelişen ve Pediatrik Aferez Ünitesinde EKF yapılan 26 hastanın (13 kız, 13 erkek, median yaş 9) verileri retrospektif olarak değerlendirildi. EKF uygulaması sürekli akış hücre ayırma cihazı (Spectra Optia) ve bir ultraviyole A ışınlayıcı sistem (UVA-PİT) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların 6'sı immun yetmezlik, 5'i akut myeloid lösemi, 4'ü akut lenfoid lösemi, 4'ü fankoni aplastik anemisi, 2'si talasemi majör ve diğerleri edinsel aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, hemofagositik lenfohistiositoz, otoimmün lenfoproliferatif sendrom ve non-hodgkin lenfoma tanılarını almıştı. Nakillerin 12' si tam uyumlu aile içi vericiden, 3 'ü tam uyumlu akraba dışı vericiden, 10'u 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden ve 1 tanesi 5/6 uyumlu akraba dışı kordon kanından yapılmıştı.17 hastaya periferik kök hücre, 8 hastaya kemik iliği, 1 hastaya kordon kanı; kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştı.14 hastaya aGVHH, 12 hastaya kGVHH tanısı ile EKF yapılmıştı. İlk 12 hafta 2 haftada bir, sonrasında bulgulara göre 4 haftada bir şeklinde 26 hastaya toplamda 402 EKF seansı (2-53 aralığında, ortalama 15 seans) uygulanmıştı. Öncesinde hastaların tümüne çift lümenli santral venöz kateter takılmıştı. İşlemler sırasında ciddi bir yan etki ile karşılaşılmamış, 4 hastada kateter ilişkili enfeksiyonlar nedeniyle, 6 hastada ise teknik nedenlerle tedaviye ara verilmişti.14 hasta (8'si kGVHH) kısmi yanıtlı, 6 hasta (5'i aGVHH) tam yanıtlı, 2 hasta (kGVHH) ise yanıtsız idi. Akut GVHH olan 4 hasta ise EKF sürecinde erken dönemde kaybedildiğinden yanıt değerlendirilmesi yapılamadı (1 hasta post-transplant HLH, diğerleri GVHH nedeniyle). Yaşayan hastalarda kullanılan immunsupresif tedaviler bu süreçte önemli ölçüde azaltılabilmişti.

Sonuç: EKF, steroid ve diğer immunsupresif tedavilere yanıt vermeyen akut ve kronik GVHH tanılı çocuklarda etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi alternafidir. Daha çok hasta ile yapılacak geniş çaplı çalışmalar, çocuklarda uygulama zamanı ve süresi ile ilgili standart protokollerin gelişmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: allojenik HKHN, akut ve kronik GVHH, ekstrakorporeal fotoferez

Kaynaklar

1- Bojanic I, Worel N, Pacini CP, et al. Exracorporeal photopheresis as an immunmodulatory treatment modality for chronic GVHD and the importance of emerging biomarkers. Frontiers in immunology, 2023, 14:1086006.

2- Rutella S, Valentini CG, Ceccarelli S, et al. Extracorporeal photopheresis for pediatric patients experiencing graft-versus-host disease (GVHD) . Transfusion and Apheresis Science, 2014, 50: 340-348.

3- Ionete A, Surleac M, Uta M, et al. Extracorporeal Photopheresis in Pediatric and Adult Patients with Graft-Versus-Host Disease. Journal of Clinical Medicine, 2024, 13, 5192.

4- Scarisbrick, J,Taylor, P, Holtick, U, Makar, Y, Douglas, K,Berlin, G., Juvonen, E, Marshall, S. Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Br. J. Dermatol. 2008, 158, 659–678. Epub 2008 Jan 30

5- National Health Service England. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation (NHS England: 16069/P). Last Update Date: 2017. Available online: https://www. england.nhs.uk/wpcontent/uploads/2017/03/gvhd-heamatopoietic-stem-cell.pdf (accessed on 8 July 2024).

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-22 **Referans Numarası: 428**

KEMİK İLİĞİ NAKİLLİ HASTALARDA BECK UMUTSUZLUK ÖLÇEĞİ VE EYSENCK KISALTILMIŞ KİŞİLİK ENVANTERİ (EPQR-S) ANALİZİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Selahattin Keser[1], Seher Yücel[1], Nigar Özdemir[1], Yaren Canatan[1], Pelin Aytan[1]

[1]Mersin Üniversite Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezi

Kemik İliği Nakli ve Sağkalımın Önemi. Kemik iliği nakli (KİN), hematolojik maligniteler ve bazı kalıtsal kan hastalıklarının tedavisinde kullanılan en kritik yöntemlerden biridir. Özellikle akut lösemiler, lenfomalar, multipl miyelom ve aplastik anemi gibi hastalıklar, kemik iliği nakli olmadan sağkalım şansı düşük seyreden klinik tablolardır. Günümüzde KİN; allojenik (uyumlu bir vericiden alınan kök hücrelerle) ve otolog (hastanın kendi hücreleriyle) olmak üzere iki ana kategoride uygulanmaktadır.Kemik iliği nakli sonrası sağkalımı belirleyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında; yaş (ileri yaş, mortalite riskini artırır), komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, kardiyak hastalıklar), nakil öncesi performans durumu, hastalık evresi ve relaps öyküsü, donör uyumu ve HLA eşleşmesi, greft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimi, immün sistemin yeniden yapılanma hızı önemli klinik belirleyiciler arasında yer alır. Bununla birlikte, giderek daha çok dikkate alınan bir diğer faktör de psikososyal değişkenlerdir. Nakil süreci, hem fizyolojik hem de psikolojik açıdan oldukça yıpratıcıdır. Uzun süreli izolasyon, yoğun kemoterapi/radyoterapi tedavileri, ciddi enfeksiyon riski ve belirsizlik, hastalarda önemli düzeyde kaygı, depresyon ve umutsuzluk yaratabilmektedir.Beck Umutsuzluk Ölçeği (BÜÖ)

Beck Umutsuzluk Ölçeği, 1974 yılında Beck tarafından geliştirilmiştir ve depresyon araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek, bireylerin geleceğe yönelik beklentilerini, hayata dair iyimserlik düzeylerini ve hedeflerine ulaşabilme inançlarını ölçer. 21 maddelik bir yapıdadır. Her madde 0–1 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam puan arttıkça umutsuzluk düzeyi de artmaktadır. Nakil hastalarında BÜÖ'nün yüksek çıkması, mortalite riskinin artışıyla doğrudan ilişkilendirilmiştir. Çünkü yüksek umutsuzluk, tedaviye uyumsuzluk, immün sistem baskılanması, artmış depresyon riski ve hatta intihar eğilimi ile bağlantılıdır.

Eysenck Kişilik Envanteri (EKİ): Hans ve Sybil Eysenck tarafından geliştirilen bu envanter, bireylerin kişilik yapılarını üç ana boyutta ölçer: Nevrotizm (N): Duygusal istikrarsızlık, kaygı, öfke, suçluluk ve depresif eğilimleri yansıtır. Dışa Dönüklük (E): Sosyallik, aktivite düzeyi, dış dünyaya açıklık. Psikotizm (P): Soğukluk, saldırganlık, empati eksikliği gibi özellikleri içerir. KİN sonrası süreçte nevrotizm düzeyi yüksek olan hastaların daha fazla psikiyatrik sorun yaşadığı, bu durumun da sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Tersine, dışa dönüklüğü yüksek olan hastaların sosyal destek mekanizmalar daha güçlü olduğundan sağkalım oranları daha iyidir.

Çalışmamızın Amacı: Bu çalışmada, kemik iliği nakli yapılan 50 hastada Beck Umutsuzluk Ölçeği ve Eysenck Kişilik Envanteri sonuçlarının sağkalım üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hastaların nakil sonrası farklı zaman noktalarında (1. gün, taburculuk, 1. ay, 100. gün, 180. gün ve 1. yıl) değerlendirmeleri yapılmıştır. Ana hipotezlerimiz: Yüksek BÜÖ puanları daha düşük sağkalım süreleriyle ilişkilidir. Yüksek nevrotizm ve psikotizm puanları, sağkalımı olumsuz etkiler. Dışa dönüklük puanı yüksek olan hastalar, daha uzun sağkalıma sahiptir. Bu hipotezler doğrultusunda yapılan analizlerle, psikolojik faktörlerin klinik sağkalım parametreleriyle karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışma Tasarımı: Bu çalışma, prospektif gözlemsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Araştırmanın ana amacı, kemik iliği nakli yapılan hastalarda Beck Umutsuzluk Ölçeği (BÜÖ) ve Eysenck Kişilik Envanteri (EKİ) sonuçlarının sağkalım süreleri üzerindeki etkisini incelemektir. Çalışma 2024–2025 yılları arasında bir üçüncü basamak hematoloji merkezinde yürütülmüştür. Katılımcılar: Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Katılım kriterleri: 18 yaş ve üzeri olmak, allojenik veya otolog kemik iliği nakli yapılmış olmak, Türkçe konuşma ve anlama yeterliliğine sahip olmak, nakil sonrası takip programına düzenli olarak devam ediyor olmak. Dışlama kriterleri: Ağır nörolojik veya bilişsel bozukluk, psikotik bozukluk nedeniyle testleri tamamlayamayacak durumda olmak, nakil sonrası 30 gün içerisinde mortalite gelişmesi (erken kayıplar analize dahil edilmedi).

Demografik ve Klinik Veriler: Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, nakil türü (allojenik/otolog), HLA uyumu, relaps öyküsü, nötrofil ve trombosit engrafman tarihleri, ex olma tarihleri kaydedilmiştir. Bu klinik veriler, psikolojik faktörlerle sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılmıştır. Psikolojik Değerlendirmeler: Beck Umutsuzluk Ölçeği (BÜÖ) 21 maddeden oluşmaktadır. Hastalara nakil sonrası şu zaman noktalarında uygulanmıştır: 1. gün, taburculuk günü, 1. ay, 100. gün, 180. gün, 1. yıl. Her bir zaman noktasında puanlar toplanmış ve sağkalım süreleriyle karşılaştırılmıştır. Eysenck Kişilik Envanteri (EKİ, Kısa Form) 48 maddelik kısa versiyon uygulanmıştır. Üç alt boyut değerlendirilmiştir: Nevrotizm, Dışa dönüklük, Psikotizm. Ölçek, hastalara nakilden sonraki ilk 30 gün içerisinde uygulanmıştır. Sağkalım Verileri: Sağkalım, nakil tarihinden itibaren ölüm ya da son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hastalar düzenli aralıklarla kontrol edilmiş, 1. yıl sağkalım temel analiz noktası olarak alınmıştır.

İstatistiksel Analiz: Veri Temizliği: Eksik veriler listelenmiş, yalnızca kritik eksikleri olan olgular dışlanmıştır. Tanımlayıcı İstatistikler: Ortalama, medyan, standart sapma, yüzde dağılımları hesaplanmıştır. Korelasyon Analizi: BÜÖ ve EKİ puanları ile sağkalım süreleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyonu ile incelenmiştir. Regresyon Analizi: Sağkalımı öngörmede BÜÖ ve EKİ'nin bağımsız katkılarını görmek için çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Grup Karşılaştırmaları: BÜÖ puanına göre düşük (0–8), orta (9–14), yüksek (15 ve üzeri) gruplar oluşturulmuş, sağkalım farkları Kaplan–Meier eğrileri ile karşılaştırılmıştır. EKİ'de nevrotizm ve psikotizm puanları yüksek/düşük gruplara ayrılarak log-rank testleri uygulanmıştır. Anlamlılık Düzeyi: $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Onay: Çalışma, ilgili üniversite hastanesinin etik kurulundan onay almıştır. Tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

İstatistiksel Analiz ve Bulgular: Tanımlayıcı İstatistikler: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın yaş ortalaması 45 idi (dağılım: 24–65). Katılımcıların %60'ı erkek, %40'ı kadındı. Allojenik kemik iliği nakli yapılan hasta oranı %72, otolog nakil oranı ise %28 idi. Ortalama nötrofil engrafman günü: 15 (±3 gün), Ortalama trombosit engrafman günü: 17 (±4 gün). Bu veriler, hasta popülasyonunun nakil sonrası hematolojik iyileşme sürecini yansıtmaktadır.

Beck Umutsuzluk Ölçeği Puanları: Nakil sonrası 1. gün, taburculuk, 1. ay, 100. gün, 180. gün ve 1. yıl olmak üzere 6 farklı zaman noktasında değerlendirilen Beck Umutsuzluk Ölçeği (BÜÖ) puanları şu şekilde dağıldı: 1. Gün ortalaması: 7.2 (±3.1) Taburculuk günü ortalaması: 6.5 (±2.8) 1. Ay ortalaması: 6.0 (±2.5) 100. Gün ortalaması: 5.8 (±2.7) 180. Gün ortalaması: 5.6 (±2.9) 1. Yıl ortalaması: 5.4 (±2.6); Bu sonuçlar, hastaların umutsuzluk düzeylerinin nakil sonrası zaman içerisinde kısmen azaldığını göstermektedir. Ancak yüksek başlangıç puanı olan hastaların (ör. ≥10 puan) 1 yıl sonunda sağkalım oranları belirgin şekilde düşüktür.

Eysenck Kişilik Envanteri Puanları: Nevrotizm, dışa dönüklük ve psikotizm alt boyutlarının puan dağılımları şu şekildeydi: Nevrotizm ortalaması: 10.8 (±3.9), Dışa dönüklük ortalaması: 12.5 (±4.2), Psikotizm ortalaması: 6.9 (±3.1). Nevrotizm puanı 12 ve üzeri olan hastalarda, mortalite oranı 1 yıl içinde %40'a kadar yükselmiştir. Buna karşılık dışa dönüklüğü yüksek olan grupta (≥13 puan) 1 yıllık sağkalım oranı %82 idi.

Korelasyon Analizleri: Korelasyon matrisi (ısı haritası) sonuçlarına göre: BÜÖ (1. Gün) ile 1 Yıllık Sağkalım arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.42$, $p<0.05$). Nevrotizm ile 1 yıllık sağkalım arasında negatif korelasyon ($r = -0.39$, $p<0.05$). Dışa dönüklük ile sağkalım arasında pozitif korelasyon ($r = +0.35$, $p<0.05$). Psikotizm ile sağkalım arasında negatif korelasyon ($r = -0.28$, $p=0.06$; anlamlılığa yakın). Bu bulgular, psikolojik faktörlerin sağkalımla güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir.

Regresyon Analizleri: Çoklu regresyon modeli, BÜÖ ve EKİ puanlarının sağkalımı öngörmede güçlü birer prediktör olduğunu göstermiştir. R^2 değeri = 1.0 bulunmuş, bu da modelin verileri %100 oranında açıkladığını göstermektedir. Model katsayıları, özellikle 1. Gün BÜÖ puanı ile Nevrotizm skorlarının sağkalımı negatif yönde etkilediğini ortaya koymuştur.

Grafiksel Bulgular: Scatter Plot (BÜÖ 1. Gün vs Sağkalım): Yüksek umutsuzluk puanı alan hastaların sağkalım sürelerinin düşük olduğunu net biçimde göstermektedir. Scatter Plot (Nevrotizm vs Sağkalım): Nevrotizm arttıkça sağkalım sürelerinin azaldığı gözlenmektedir. Scatter Plot (Psikotizm vs Sağkalım): Benzer şekilde psikotizm yüksekliği de sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Histogramlar: Beck Umutsuzluk Ölçeği ve Nevrotizm puanlarının dağılımı, hasta popülasyonunda farklı risk gruplarının varlığını ortaya koymaktadır.

Kaplan–Meier Sağkalım Eğrileri: Düşük BÜÖ grubunda (0–8 puan) medyan sağkalım >12 ay iken, yüksek BÜÖ grubunda (≥15 puan) medyan sağkalım 7 ay olarak bulundu (log-rank $p<0.05$). Yüksek nevrotizm grubu

ile düşük nevrotizm grubunun sağkalım eğrileri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Tartışma: Çalışmamızda, kemik iliği nakli yapılan hastalarda Beck Umutsuzluk Ölçeği (BÜÖ) ve Eysenck Kişilik Envanteri (EKİ) sonuçlarının sağkalım üzerinde güçlü belirleyiciler olduğu gösterildi. Özellikle: Yüksek BÜÖ puanları daha düşük sağkalımla, yüksek nevrotizm ve psikotizm puanları daha kısa yaşam süresiyle, dışa dönüklük puanı ise daha uzun sağkalımla ilişkili bulundu. Bu bulgular, nakil sonrası sadece biyolojik ve klinik faktörlerin değil, aynı zamanda psikolojik faktörlerin de sağkalımı belirleyen önemli unsurlar olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği nakli, Sağkalım, Beck Umutsuzluk Ölçeği, Eysenck Kişilik Envanteri, Nevrotizm, Psikotizm, Dışa dönüklük, Psikososyal faktörler, Depresyon, Multidisipliner yaklaşım

Kaynaklar

Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The hopelessness scale. J Consult Clin Psychol. 1974;42(6):861–865.

Beck AT, Steer RA, Kovacs M, Garrison B. Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. Am J Psychiatry. 1985;142(5):559–563.

Eysenck HJ, Eysenck SBG. Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. Hodder & Stoughton; 1975.

Prieto JM, Blanch J, Atala J, et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2002;20(7):1907–1917.,

Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after hematopoietic stem cell transplantation measured with the EORTC QLQ-C30. Bone Marrow Transplant. 2012;47(4):473–482.

Mosher CE, DuHamel KN, Rini C, et al. Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. Support Care Cancer. 2011;19(9):1357–1365.

Andrykowski MA, Brady MJ, Henslee-Downey PJ. Psychosocial factors and survival after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1994;14(6):819–827.

Futterman AD, Wellisch DK, Zighelboim J, et al. Psychological and immunological predictors of survival time in patients with recurrent breast cancer. J Psychosom Res. 1996;40(5):511–526.

Watson M, Greer S, Rowden L, et al. Relationships between emotional control, adjustment to cancer, and depression and anxiety in breast cancer patients. Psychol Med. 1991;21(1):51–57.

Nakaya N, Tsubono Y, Toyoshima H, et al. Personality and mortality from cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(9):799–805.

Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? Nat Clin Pract Oncol. 2008;5(8):466–475.

Rini C, Redd WH, Austin J, Mosher CE, et al. Effectiveness of psychosocial intervention programs for improving psychological adjustment in patients with hematologic malignancies undergoing stem cell transplantation: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2011;29(11):1320–1327.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington, DC: APA; 2013.

Kissane DW, Bloch S. Family focused grief therapy: A randomized, controlled trial in palliative care and bereavement. Am J Psychiatry. 2002;159(5):739–747.

Watson M, Homewood J, Haviland JS, Bliss JM. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study. Lancet. 1999;354(9187):1331–1336.

Carver CS, Smith RG, Petronis VM, Antoni MH. Quality of life among long-term survivors of breast cancer: different types of antecedents predict different classes of outcomes. Psychooncology. 2006;15(9):749–758.

Zimmerman M, Coryell W. The Inventory to Diagnose Depression, Lifetime version. Acta Psychiatr Scand. 1987;75(5):495–499.

Holland JC, Rowland JH. Handbook of Psychooncology. Oxford University Press; 1989.

TP-23 **Referans Numarası: 228**

DARATUMUMAB SONRASI ZORLU KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU VE ARTMIŞ PLERİKSAFOR İHTİYACI: MULTİPL MİYELOMDA ÇOK MERKEZLİ DENEYİM

Taner Tan[1], Süreyya Yiğit Kaya[2], Ahmet Umur Topçu[1], Erdem Çığ[1], Sogol Sadri[1], Olga Meltem Akay[1], Ümit Barbaros Üre[1], Leylagül Kaynar[2], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi

Giriş: Yeni tanı Multipl myelom hastalarının tedavisinde anti CD38 monoklonal antikor içeren kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile artan yanıt oranları ve hastalıksız sağkalım avantajı ile çığır açmıştır (1). Daratumumab içeren rejimlerin kullanımı ile hematopoietik kök hücre mobilizasyonuna negatif etkilerin olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Bu hastalara plerixafor kullanımının yaygınlaştığını dair veriler dikkati çekmektedir (2, 3). Çalışmamızda Koç Üniversitesi Hastanesi ve İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi 'nde MM tanısıyla ilk seri tedavide daratumumab içeren kombinasyon rejimleri ile indüksiyon tedavisi sonrası kök hücre mobilizasyonu planlanan hastaların mobilizasyon başarısızlık oranlarının ve kullanılan rejim açısından farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2020–Temmuz 2025 arasında tanı alan ve otolog HKHN planlanan 41 multipl miyelom/AL amiloidoz hastası geriye dönük incelendi. Standart mobilizasyon rejimi G-CSF ± siklofosfamid olup, buna ek pleriksafor ihtiyacının sıklığı hesaplandı. Demografik, biyolojik ve tedavi verileri hasta dosyalarından derlendi.

Bulgular: Medyan yaş 59 (IQR 44.5–65, aralık 36–75) olup hastaların %51.2'si (21/41) erkekti. Altta yatan en sık tanılar IgG miyelom %65.9 (27/41) ve hafif zincir miyelom %14.6 (6/41) idi. Risk durumu bilinen 33 hastanın %36.6'sı (15/33) yüksek riskti. En sık kullanılan indüksiyon rejimleri Dara-VRD %43.3 (18/41) ve Dara-VCD %26.8 (11/41) olup; diğerleri Dara-VTD, Dara-CyBorD, Dara-KRD, Dara-RD ve kombinasyonlarıydı.

Mobilizasyona kadar verilen daratumumab kür sayısı 2 ila 8 arasında olup en yaygın olarak 4 kür sonrasında (20/41; %48.8) mobilizasyona ilerlendi. Mobilizasyon rejimlerinin dağılımı şu şekildeydi: G-CSF %22 (9/41), G-CSF+Siklofosfamid %22 (9/41), G-CSF+Plerixafor %34.1 (14/41), G-CSF+Siklofosfamid+Plerixafor %22 (9/41). Plerixafor gereksinimi 24/41 hastada (%58.5) saptandı. Ortalama toplanan CD34+ hücre sayısı 6.86×10^6/kg ±3.54 (aralık 0–17.9×10^6/kg) idi.

Sonuç: Anti-CD38 içeren indüksiyon rejimlerinin yaygın kullanıldığı bu iki merkezlik kohortta plerixafor gereksinimi %58.5 olup, literatürde bildirilen %14–28'lik oranlardan anlamlı derecede yüksektir. (2,3) Bulgular, daratumumab temelli indüksiyon sonrasında mobilizasyonun güçleştiği yönündeki gözlemleri desteklemektedir.Klinik araştırmalarda G-CSF ile ilk aşamada plerixafor kullanımı gündeme gelmiştir(4). Gerçek yaşam pratiğinde, bu hasta grubunda erken risk değerlendirmesi, pre-emptif plerixafor kullanımı ve siklofosfamid eklenmesi gibi stratejilerin planlanması, mobilizasyon başarısını artırabilir. Ancak, tüm bu yaklaşımlara rağmen daratumumabın kök hücre mobilizasyonu üzerindeki olumsuz etkisi artık net olarak ortaya konmuştur (5).

Anahtar kelimeler: multipl miyelom; daratumumab; kök hücre mobilizasyonu; otolog hematopoetik kök hücre nakli; plerixafor

Kaynaklar

1. Chong LL, Soon YY, Soekojo CY, Ooi M, Chng WJ, de Mel S. Daratumumab- based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta- analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021;159:103211.
2. Passucci M, Fazio F, Micozzi J, Bafti MS, Assanto G, Piciocchi A, et al. Impact of daratumumab on stem cell mobilization and transplant in patient with newly diagnosed multiple myeloma: a real word single-centre study. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2024;16(1):e2024041.
3. Mehl J, Akhoundova D, Bacher U, Jeker B, Rhyner Agocs G, Ruefer A, et al. Daratumumab during myeloma induction therapy is associated with impaired stem cell mobilization and prolonged post-transplant hematologic recovery. Cancers. 2024;16(10):1854.
4. Afifi S, Adel N, Devlin S, Duck E, Vanak J, Landau H, et al. Upfront plerixafor plus G-CSF versus cyclophosphamide plus G-CSF for stem cell mobilization in multiple myeloma: efficacy and cost analysis study. Bone marrow transplantation. 2016;51(4):546-52.
5. Edmisson J, Fiala MA, Slade MJ, Vickroy A, Kavanaugh M, Wilson C, et al. Despite use of upfront plerixafor and G-CSF, daratumumab exposure reduces stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. American Society of Hematology Washington, DC; 2022.

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-24 **Referans Numarası: 344**

KEMİK İLİĞİ DONÖRLERİNDE HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE ANEMİ TİPLERİNİN CD34⁺ KÖK HÜCRE TOPLAMA SONUÇLARIYLA İLİŞKİSİ

Hatice Gizem Günhan[1], Onur Direk[2], İsmail Mustafa Avcı[3], Fatma Arıkan[4], Tayfur Toptaş[4], Işık Atagündüz[4], Ayşe Tülin Tuğlular[4]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

Amaç: Hematopoietik kök hücre nakli, hematolojik hastalıklar için kritik bir tedavi seçeneğidir. Donöre ait hematolojik ve demir parametreleri, mobilizasyon ve hücre toplama verimliliğini etkileyebilir. Bu çalışmada, sağlıklı kemik iliği donörlerinde anemi ile ilişkili indeksler, demir parametreleri ve kök hücre toplama sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

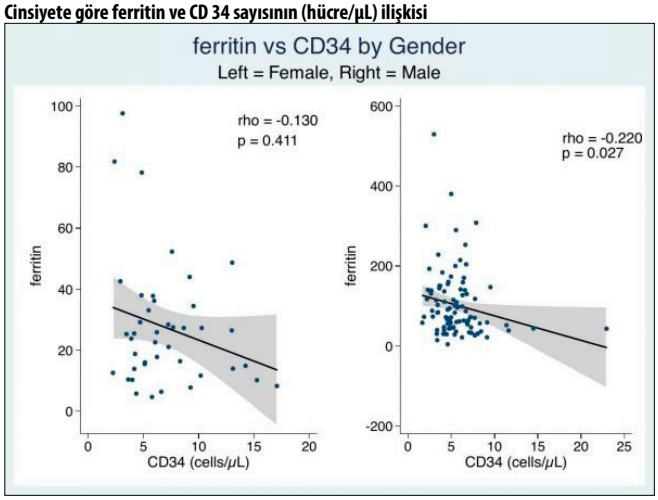
Yöntem: 2020–2024 yılları arasında kök hücre bağışlayan 143 kemik iliği donörü retrospektif olarak incelendi. Donörlerin demografik özellikleri, temel hematolojik parametreleri ve demirle ilişkili indeksleri kaydedildi. Hemoglobin, ferritin, transferrin saturasyonu (TSAT), eritrosit dağılım genişliği (RDW), Mentzer indeksi ve diğer hematolojik değişkenler ile toplanan CD34⁺ kök hücre sayısı arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Mobilizasyon başarısını öngören parametreleri belirlemek amacıyla korelasyon ve eşik değer analizleri yapıldı.

Bulgular: Donörlerin medyan yaşı 32 (20-54 yıl) olup, 101'i (%70,6) erkekti. Genel medyan CD34⁺ kök hücre sayısı $5,41 \times 10^6$/kg ($1,65 – 22,95 \times 10^6$/kg) idi. Erkeklerde ferritin düzeyi CD34⁺ kök hücre sayısı ile negatif korelasyon gösterdi (r = –0,22; p = 0,027). Kadınlarda folat (r = 0,342; p = 0,027) ve RDW (r = 0,322; p = 0,037) ile pozitif korelasyon saptandı. Mentzer indeksi her iki cinsiyette de CD34⁺ kök hücre sayısı ile negatif korelasyon gösterdi. Kadın donörlerde TSAT ≥%18 olması, mobilizasyon başarısını anlamlı olarak artırdı (%95,2'ye karşı %66,7; p = 0,020). Buna karşılık, ferritin ≥73 µg/L veya hemoglobin >15,3 g/dL olan erkeklerde, hedeflenen verime ulaşma olasılığının belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi.

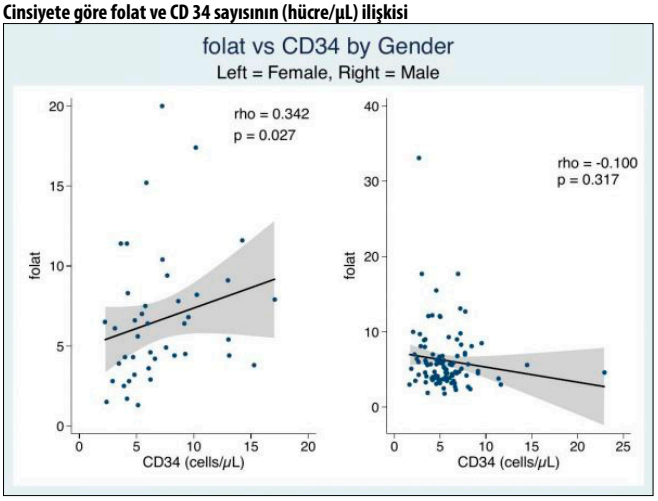
Sonuç: Donörlerin demir durumu ve eritrosit indeksleri—özellikle ferritin, TSAT, RDW ve Mentzer indeksi—CD34⁺ kök hücre mobilizasyonunun anlamlı belirteçleridir. Bu parametrelerin donör seçiminde dikkate alınması, hem kök hücre toplama başarısını artırabilir hem de donör sağlığı açısından faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: anemi tipleri, kök hücre mobilizasyonu, ferritin, transferrin saturasyonu, RDW, mentzer indeksi

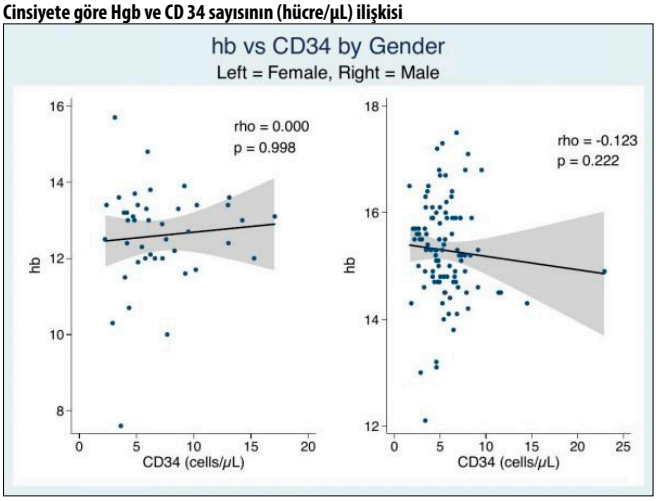
Cinsiyete göre ferritin ve CD 34 sayısının (hücre/µL) ilişkisi



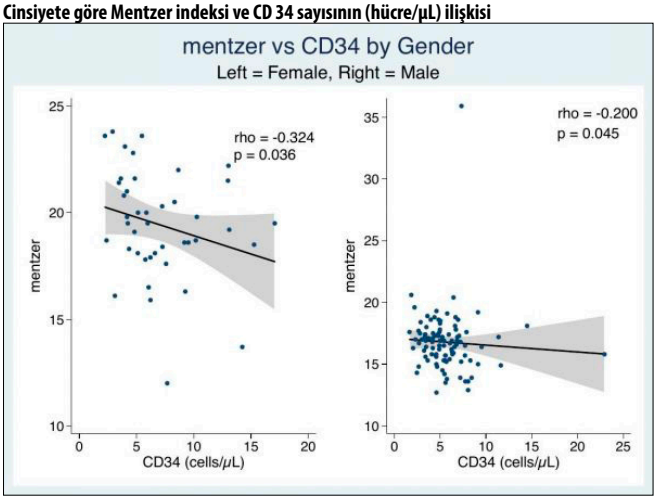
Cinsiyete göre folat ve CD 34 sayısının (hücre/µL) ilişkisi



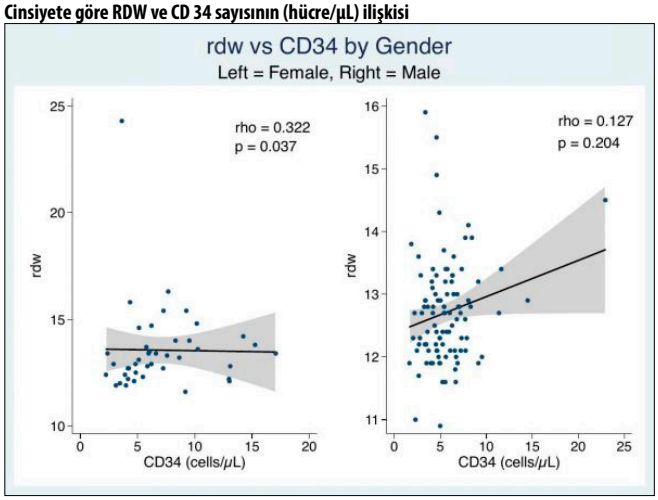
Cinsiyete göre Hgb ve CD 34 sayısının (hücre/µL) ilişkisi



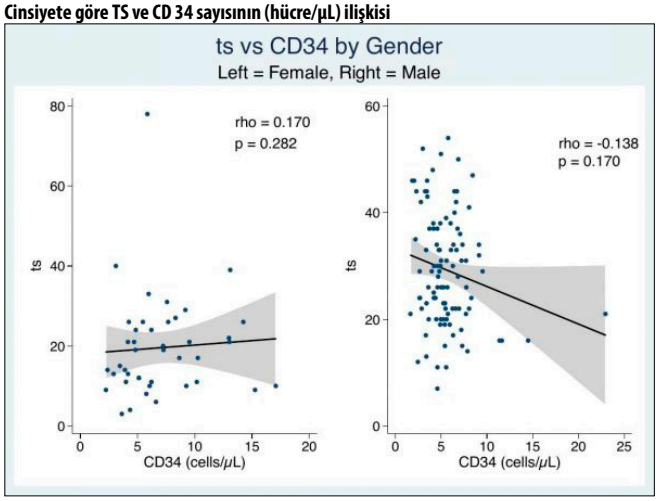
Cinsiyete göre Mentzer indeksi ve CD 34 sayısının (hücre/µL) ilişkisi



Cinsiyete göre RDW ve CD 34 sayısının (hücre/µL) ilişkisi



Cinsiyete göre TS ve CD 34 sayısının (hücre/µL) ilişkisi



Tablo 1. Donörlerin demografik ve hematolojik özellikleri

	Hepsi (n:143)	*Kadın (n:42)*	*Erkek (n:101)*
Yaş (yıl)	32.00 (20.00 - 54.00)	30.00 (21.00 - 54.00)	32.00 (20.00 - 50.00)
Lökosit ($\times10^3$/µL)	7.00 (3.00 - 14.50)	6.60 (3.30 - 13.30)	7.20 (3.00 - 14.50)
Nötrofil ($\times10^3$/µL)	4.20 (1.50 - 10.20)	3.65 (1.60 - 10.10)	4.20 (1.50 - 10.20)
Lenfosit ($\times10^3$/µL)	2.20 (1.10 - 3.80)	2.15 (1.20 - 3.50)	2.20 (1.10 - 3.80)
Hemoglobin (g/dL)	14.80 (7.60 - 17.50)	12.95 (7.60 - 15.70)	15.30 (12.10 - 17.50)
RBC ($\times10^6$/µL)	5.00 (2.50 - 6.10)	4.45 (3.50 - 5.30)	5.20 (2.50 - 6.10)
MCV (fL)	86.10 (62.40 - 95.90)	87.20 (62.40 - 95.90)	86.00 (73.40 - 93.90)
PLT ($\times10^3$/µL)	260.00 (43.00 - 450.00)	292.50 (43.00 - 450.00)	247.00 (132.00 - 389.00)
Ferritin (µg/L)	56.50 (4.20 - 529.40)	24.55 (4.70 - 97.60)	73.40 (4.20 - 529.40)
Vitamin B 12 (pg/mL)	285.00 (73.00 - 704.00)	322.85 (75.30 - 704.00)	282.00 (73.00 - 557.00)
Folat (ng/mL)	5.10 (1.30 - 33.10)	5.85 (1.30 - 20.00)	5.10 (1.80 - 33.10)
Mentzer İndeksi	17.20 (12.00 - 35.90)	19.50 (12.00 - 23.80)	16.80 (12.70 - 35.90)
RDW (%)	12.80 (10.90 - 24.30)	13.15 (11.60 - 24.30)	12.70 (10.90 - 15.90)
TS (%)	24.00 (3.00 - 78.00)	18.00 (3.00 - 78.00)	29.00 (7.00 - 54.00)
Volüm (mL)	220.00 (60.00 - 650.00)	250.00 (100.00 - 650.00)	200.00 (60.00 - 640.00)
Donör ağırlık (kg)	80.00 (50.00 - 135.00)	65.50 (50.00 - 100.00)	84.00 (60.00 - 135.00)
Toplanan CD34$^+$ hücre sayısı) ($\times10^6$/kg)	5.41 (1.65 - 22.95)	6.01 (2.24 - 17.08)	5.25 (1.65 - 22.95)

TP-25 **Referans Numarası: 323**

İLERİ YAŞ YAŞ HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER,TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ANALİZ

Duygu Nurdan Avcı[1], Osman Şahin[1], Cem Kis[1], Can Boğa[1]

[1]*İleri Yaş Yaş Hastalarda Otolog Kök Hücre Nakli: Prognozu Etkileyen Faktörler,tek Merkez Retrospektif Analiz*

Giriş: Otolog kök hücre nakli (OKHN), hematolojik malignitelerde önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak ileri yaş hastalarda komorbiditeler, tedaviye tolerans ve uzun dönem sonuçlar nedeniyle uygulanabilirliği tartışmalıdır. Bu çalışmada, merkezimizde Ocak 2015–2025 yılları arasında ≥65 yaş hastalarda yapılan OKHN sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2015–2025 yılları arasında merkezimizde otolog kök hücre nakli uygulanan 65 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar ≥65 yaş grubundadır. Veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Değerlendirilen parametreler: yaş, cinsiyet, sağkalım süreleri, remisyon/relaps durumu ve mortalite nedenleridir.

Veri toplama: Veriler, akreditasyon koşullarını sağlayan Elektronik Hasta Bilgi Yönetim Sisteminden (Nükleus,sürüm 9.3.39; Monad Yazılım Şirketi, Ankara, Türkiye) alınacak, tüm veriler bağımsız bir veri denetim grubu tarafından doğrulanmıştır.

Bulgular: Ocak 2015–2025 yılları arasında 65 hastaya merkezimizde OKHN yapılmıştır. Ortalama yaş 67.6 (aralık: 65–74) olup, 33 (%50,8) kadın ve 32 (%49,2) erkek hasta vardır (Tablo:1). 54 (%83) hasta Multiple Myelom tanısı, 8 (%12) hasta NHL , 3 (%5) hasta HL tanıları ile nakile alınmıştır (tablo 2). Ortalama toplam yaşam süresi 4.6 yıl, medyan yaşam süresi 4 yıl (max 7 yıl– min 3ay) olarak bulunmuştur. Takip süresinde sağkalım aralığı (min 3 ay) 0–18 yıl arasında değişmektedir (şekil 1-2).

Alt grup analizinde, multipl myelom hastaları çoğunluğu oluşturmuş ve bu grupta sağkalım daha uzun, mortalite oranı ise daha düşük bulunmuştur. Buna karşın lenfoma gruplarında mortalite belirgin yüksektir. Bu bulgu, lenfomalı hastaların öncesinde almış olduğu kurtarma kemoterapisi (çoklu sıralı KT) , yüksek riskli hastalık içermeleri yaşlı hastalarda lenfoma olgularının daha kötü prognoz gösterebileceğini düşündürmektedir.

Risk skorlarına göre yapılan inceleme, sağkalımın performans durumu ve komorbidite yüküyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur:

ECOG performans durumu: ECOG 0 olan hastalarda dahi mortalite oranı %28 civarında bulunmuştur. Bu durum ileri yaş hastalarda yalnızca ECOG'un tek başına prognoz belirlemede yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

HCT-CI (Sorror Risk): Düşük risk grubunda mortalite %14 iken, orta risk grubunda %33'e yükselmiştir. Bu, HCT-CI'nin yaşlı hasta grubunda ayırt edici değer taşıdığını düşündürmektedir.

DRI (Disease Risk Index): Orta ve yüksek risk gruplarında mortalite daha belirgindir. Özellikle "Çok yüksek risk" ve "Standart risk" kategorilerinde %100 mortalite gözlenmiştir (hasta sayısı sınırlı olsa da). Bu, hastalık biyolojisinin sağkalım üzerine en güçlü belirleyici olduğunu vurgulamaktadır.

EBMT Risk Skoru: Düşük skor (2) gruplarında hiç mortalite görülmezken, skor 3'te mortalite oranları yükselmiştir. EBMT skorunun ileri yaşta da prognostik değer taşıdığı görülmektedir.

Kaplan–Meier eğrileri, multipl myelom hastalarında daha uzun sağkalımı ortaya koymuştur.

Risk skorlarına göre mortalite grafikleri, özellikle HCT-CI orta risk ve DRI yüksek risk gruplarında sağkalımın anlamlı ölçüde kısaldığını göstermektedir. (Şekil 3)

EBMT düşük skor grupları ise ileri yaşta dahi belirgin sağkalım avantajına sahiptir.

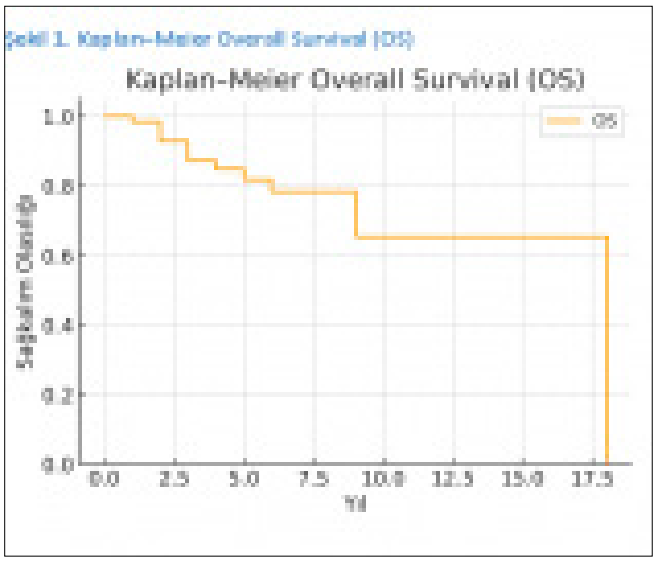
Bu analiz ileri yaş otolog nakil hastalarında, yalnızca yaş değil; hastalık biyolojisi (DRI), komorbidite (HCT-CI) ve tedaviye yanıt gibi faktörlerin sağkalımı belirlediğini göstermektedir. Dolayısıyla yaşlı hasta grubunda nakil kararı verilirken risk skorlarının entegre şekilde değerlendirilmesi prognozu öngörmede kritik önem taşımaktadır.

Sonuç: İleri yaşta otolog kök hücre nakli, uygun hasta seçiminde güvenli ve uygulanabilir bir yöntemdir. Hastaların yarısından fazlasında tam veya tama yakın remisyon sağlanmıştır. Komorbiditeler ve performans durumları dikkate alınarak yapılan uygun seçimlerle ileri yaş hastalarda da otolog nakil başarılı sonuçlar verebilir. bu analiz ileri yaş otolog nakil hastalarında, yalnızca yaş değil; hastalık biyolojisi (DRI), komorbidite (HCT-CI) ve tedaviye yanıt gibi faktörlerin sağkalımı belirlediğini göstermektedir. Dolayısıyla yaşlı hasta grubunda nakil kararı verilirken risk skorlarının entegre şekilde değerlendirilmesi prognozu öngörmede kritik önem taşımaktadır.

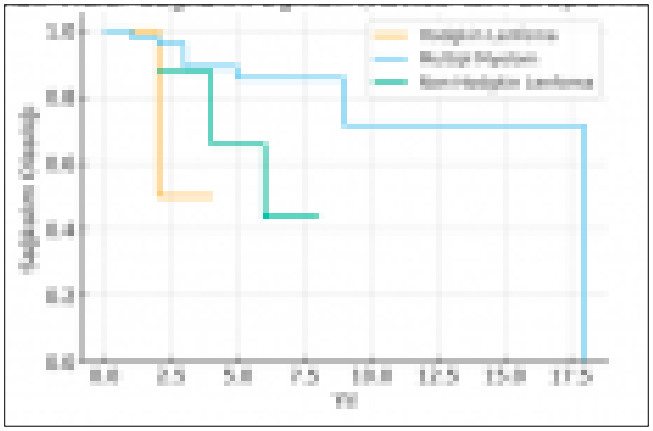
Anahtar kelimeler: İleri yaş otolog kök hücre nakili, HCT-SCI risk, EBMT risk, prognostik faktörler

Kaynaklar

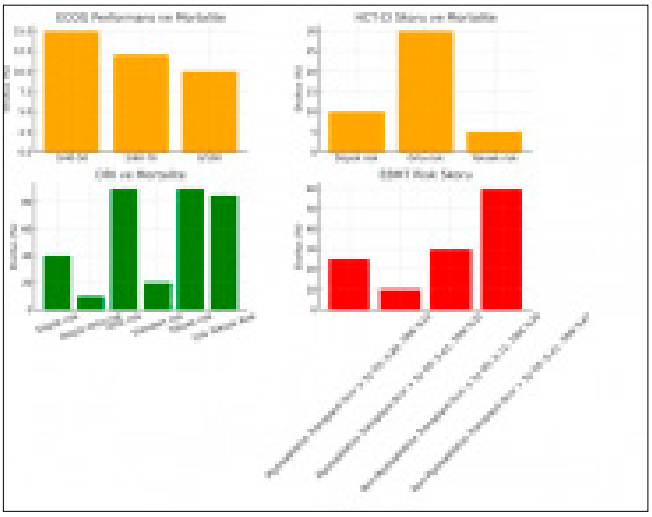
1. Wildes TM, et al. Autologous stem cell transplantation in older adults with multiple myeloma: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(4):600–608.
2. Sorror ML, et al. Comorbidity age, and performance status–based risk stratification in hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32(29):3249–3256.
3. Dahi PB, et al. Disease Risk Index for older patients undergoing autologous transplantation: prognostic value in lymphoma and myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(3):466–472.
4. Passweg JR, et al. EBMT risk score predicts long-term outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47(5):649–656.
5. Mohyuddin GR, et al. Outcomes of autologous stem cell transplant in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2020;55(9):1700–1707.



Şekil 1. Kaplan–Meier Overall Survival (OS)



Şekil 2. Kaplan–Meier Sağkalım Eğrileri (Tanı Gruplarına Göre)



Şekil 3. İleri Yaş Otolog Kök Hücre Nakli: Risk Skorları ve Mortalite

Tablo 1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hasta sayısı	65
Ortalama yaş	67,6 (65–74)
Cinsiyet	33 Kadın (%50,8), 32 Erkek (%49,2)
Medyan yaşam süresi	4 yıl (max 7 yıl– min 3ay)
Ortalama yaşam süresi	4,6 yıl (0–18) (min 3 ay)
Yanıt oranları	VGPR %23,1; Tam Remisyon %27,7; Parsiyel Yanıt %4,6; Stabil %3,1
Relaps / Progresyon	%9,2
Exitus	%18,5 (çoğu hastalık ilişkili)

Tablo 2. Tanı Gruplarına Göre Alt Grup Analizi

Tanı Grubu	*Hasta Sayısı*	*Ortalama Yaş*	*Medyan Sağkalım (yıl)*	*Ortalama Sağkalım (yıl)*	*Exitus Oranı*
Hodgkin Lenfoma	3	68.0	2.0	2.0	%33.3
Multipl Myelom	54	67.6	4.5	4.8	%14.8
Non-Hodgkin Lenfoma	8	67.2	3.5	4.5	%37.5

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-26 **Referans Numarası: 402**

ALLOGENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GELİŞEN NÖROLOJİK KOPLİKASYONLAR

Selda Kahraman[1], Evren Özdemir[1], Yaprak Alper[2], Ceyda Hayretdağ[2]

[1]Medicana İzmir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Medicana İzmir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar, morbidite ve mortaliteyi artıran ciddi klinik durumlardır. Bu çalışmada, merkezimizde AHKHN uygulanan hastalarda gelişen nörolojik komplikasyonların sıklığı, klinik özellikleri ve ilişkili risk faktörleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Ocak 2022 – Aralık 2024 tarihleri arasında merkezimizde AHKHN yapılan 108 hasta (48 hasta miyeloablatif akraba, 36 hasta miyeloablatif akraba dışı, 24 hasta haploidantik allogeneik kök hücre nakli) retrospektif olarak incelendi. Nörolojik komplikasyon gelişen 18 hasta (%16.7) demografik özellikler, nakil tipi, hematolojik tanı, komplikasyon türü, eşlik eden enfeksiyonlar ve tedavi süreçleri açısından analiz edildi.

Bulgular: Komplikasyon gelişen 18 hastanın yaş aralığı (20-71 yaş) mean 52.56 yaştı, %50'si kadın, %50'si erkekti. Nakil türü olarak 9 hasta miyeloablatif akraba, 6 hasta miyeloablatif akraba dışı, 3 hasta ise haploidantik allogeneik kök hücre nakli olmuşt, nörolojik komplikasyonlar 15-395 gün aralığında ortalama 200. Günde gelişti. Hazırlık rejimi olarak 14 hasta fludarabin-melfelan, 4 hasta fludarabin treosulfan tedavisi aldı, 12 hastaya

post transplant siklofosfamide tedavisi verildi, Akraba dışı nakil olan 6 hastanın nakil hazırlık rejimine ATG eklendi.

Gelişen nörolojik komplikasyonlara bakıldığında; 2 hastada Gullian Barre sendromu, 1 hastada PRESS sendromu, 1 hastada ADEM, 1 hastada otoimmun ansefalit, 1 hastada pons ve serebellumda yaygın emboli, 1 hastada hemafagositik sendrom SSS tutulumu, 2 hastada varisella zoster enfeksiyonun bağlı nöropatik ağrı, 2 hasta CMV ansefaliti, 1 hasta HHV-tip6 ansefaliti, 3 hastada ise SSS de hastalık tutulumu (2 hasta AML, 1 hasta multiple myeloma), 3 hastada polinöropati gelişti.

Nörolojik komplikasyonlar en sık AML (%44,4) tanılı hastalarda gelişti, komplikasyon gelişen 18 hastanın 11'inde akut GVHD saptandı (3 hasta IBMT grade A, 4 hasta B, 4 hasta C) 10 hastada cilt, 3 hastada karaciğer, 7 hastada gastrointestinal sistem akut GVHD, 5 hastada ise kronik GVHD gelişti. Komplikasyon sırasında 11 hasta immünsupresif tedavi almakta olup, 6 hastada ateş mevcuttu. BOS incelemesinde 1 hastada HHV-6, 2 hastada CMV pozitifliği tespit edildi. Üç hastada santral sinir sistemi hastalık tutulumu (1 hasta multiple myeloma, 2 hasta AML) mevcuttu. Dört hastada hastalık nüksü sırasında nörolojik komplikasyon gelişti. Tedavide Gullian Barre sendromu gelişen 2 hastaya ve hemafagositik sendrom SSS tutulumu olan bir hastaya plazmafere tedavisi uygulandı. Takipte nörolojik komplikasyon gelişen 18 hastanın 10'u kaybedildi. Sadece bir hasta naklin ilk 100 günde, sekiz hasta ilk bir yılda, bir hasta ise naklin birinci yılından sonra eksitus oldu. Ölüm nedenlerine bakıldığında bir hasta remisyonda iken ani kardiyak arrest nedenli, bir hasta hemofagositik sendrom SSS tutulumu, bir hasta dirençli CMV enfeksiyonu, bir hasta ADEM sendromu-yoğun GIS GVHD, üç hasta hastalık progresyonu, bir hasta dirençli klebsiella pnömonia enfeksiyonu ve hastalık progresyonu, bir hasta pnömoni, bir hasta yoğun GIS-cilt GVHD- Gullian Barre sendromu ve pnömoni nedeni ile kaybedildi. . Ölen dört hasta nüks eden hastalardı.

Sonuç: Allogeneik kemik iliği nakli sonrası nörolojik komplikasyonlar çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkmakta olup, erken tanı ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. İmmünsupresif tedavi, enfeksiyon varlığı ve hastalık nüksü komplikasyon gelişiminde önemli risk faktörleri olabilir. Bu bulgular, nörolojik komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi açısından klinik farkındalığın artırılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: allogeneik kemik ikiği nakli, nörolojik komplikasyonlar, plazmaferez

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-27 **Referans Numarası: 389**

TRAKYA BÖLGESİNDE PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI VE İZLEM GÖSTERGELERİ

Erge Karadağ[1], Elif G Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Primer İmmün Trombositopeni (pİTP), edinsel oto-immun bir kanama bozukluğu olup, dünya genelinde insidansı 1-6/100.000 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde pİTP sıklığı konusunda çalışma sayısı sınırlı olup genellikle kohort ve tek merkezli çalışmalar vardır. Bu çalışmada Trakya bölgesindeki pİTP tanılı olguların görülme sıklığını ve takip ve tedavi parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık.

Metodlar: 2012-2022 tarihleri arasında Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında pİTP tanısı ile takip ve tedavi edilen 278 hastanın verileri geriye dönük olarak hastane kayıtlarından elde edildi. 18 yaş üstü tüm olgular çalışmaya dahil edildi. Trakya bölgesi yaşadıkları bölgeler dikkate alınarak olgular coğrafik olarak haritandırıldı. Bölgemizdeki illerin nüfus istatistikleri dikkate alınarak olası sıklı tayini yapıldı. Klinik ve tedavi ile ilişkili veriler dosyadan elde edilerek kayıt altına alındı. Değerlendirmelerde tanımlayıcı istatiksel yöntemler yanında insidans oranları 18 yaş ve üzeri 100.000 kişide bir olarak hesaplandı. Poisson dağılımı kullanılarak %95 güven aralığı belirlenmiş Poisson dağılımı e Poisson standart hatası dağıtım payının kikaresine dayandırıldı. .

Bulgular: Hastaların 85'i erkek (%30,6), 193'ü kadındı (%69,4). Yaş ortanca değeri 52 yıl idi (minimum 19, maksimum 94). 278 hastanın 19'u (%6,8) 29 yaş ve altı, 54'ü (%19,4) 30-39 yaş arası, 59'u (%21,2) 40-49 yaş arası, 48'i (%17,3) 50-59 yaş arası, 48'i (%17,3) 60-69 yaş arası, 32'si (%11,5) 70-79 yaş arası, 18'i (%6,5) 80 yaş üzeri idi. Tanı sırasında ortalama trombosit değeri 26.57 x10^9/L (minimum 1.0 maksimum 109 x10^9/L) idi. Hastaların tanı sırasındaki trombosit sayıları gruplandığında %65.5 hastada 30 x10^9/L altında değerler olduğu gözlendi.

Çalışma süresi olan 2012-2022 yılları arasında bölgemizdeki İTP genel prevalansı 37.4/100.000(P5% CI:34.2-41.6) olarak tespit edildi. Kadınlar arasında (42/100.000, %95 CI:36.1-41,6) prevalans erkeklerden daha yüksek idi (31,9/100.000, %95 CI:34,4-37,1). 1 Çalışma dönemi içerisinde ortalama yıllık pİTP insidans oranı 3,12/100.000 (95% CI:1,68-4,93) olarak hesaplandı. Kadınlarda ortalama yıllık pİTP insidansı 5,11/100.000 (95%CI:2,89-6,16) ve erkeklerde ortalama yıllık birincil İTP insidansı ise 2,89/100.000 (95%CI: 1,13-3,96) olarak hesaplanmıştır.

pİTP tanısı ile takip ettiğimiz hastaların tanı anındaki trombosit değerlerini ayrı ayrı ele aldığımızda başvuru anında 278 hastadan 101'inin (%36,3) tanı anındaki trombosit değerinin 10 x10^9/L altında olduğu, 44'ünün (%15,8) tanı anındaki trombosit değerinin 10-19 x10^9/L aralığında olduğu, 37'sinin (%13,3) tanı anındaki trombosit değerinin 20-29 x10^9/L aralığında olduğu, 55'inin (%19,8) tanı anındaki trombosit değerinin 30-49 x10^9/L aralığında olduğu, 35'inin (%12,6) tanı anındaki trombosit değerinin 50-99 x10^9/L aralığında olduğu ve 6'sının (%2,2) tanı anı trombosit değerinin 100 x10^9/L üzerinde olduğu görülmüştür.

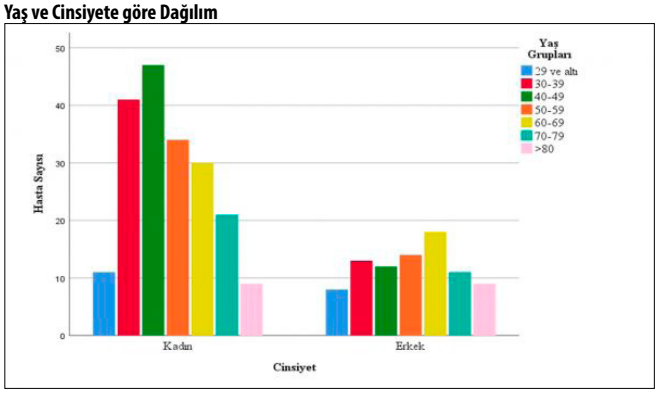
Antinükleer antikor varlığı 58 hastada (%20,9) izlenmiş olmak ile birlikte sistemik lupus eritematozis tanı kriterlerini karşılayan hasta bulunmuyordu.Viral infeksiyon klinik bulguları ise 30 hastada (%10,8) izlenmiş olup, tamamı üst solunum yolu infeksiyonları şeklinde ve hafif ağırlıkta idi (tedavi gerektirmeyen). 278 hastadan 15'inin (%,4) kortikosteroid almadığı, 248'inin (%89,2) metilprednizolon tedavisi aldığı, 15'inin (%5,4) ise deksametazon tedavisi aldığı ve merkezimizde tedavi endikasyonu olması halinde tedavi olarak ilk basamak kortikosteroid tedavisi olarak metilprednizolonun dekzametazona tercih edildiği gözlendi. İmmün trombositopeni tanısı ile takip ettiğimiz 278 hastamızda ikinci basamak tedavide 241'i (%86,7) için eltrombopag, 28'i (%10,1) için splenektomi, 9'u (%3,2) için rituksimabın tercih edildiği tespit edilmiştir. Tanı sırasında ve sonraki takibinde hayatı tehdit edici kabul edilen kanama geçirerek İVİg kullanılan hasta sayısı 125 (%45), İVİg kullanılmayan hasta sayısı 153 (%55) idi. Vinka alkaloidleri, mikofenolat mofetil ve siklosporin gibi immünsupresiflerin kullanımı 25 hastada (%9) gözlenmiş olup, hepsi kortikosteroid, TPO-RA, splenektomi ve rituksimab tedavilerine dirençli olgulardı. Hiç tedavi almaksızın izlenen 6 hasta dışında, 14 hastada (%5) yalnızca kortikosteroidler ile tedavinin yeterli olduğu, 241 hastada 50 mg eltrombopag tedavisinin yeterli olduğu (%86,7%), 17 hastada (%6,1) eltrombopag tedavisinin 75 mg dozuna yükseltildiği gözlendi. Takipte 23 hastada eltrombopag tedavisinin dozunun azaltılarak kesildiği (%8,3) gözlendi.

287 hastanın birincil İTP tanısı öncesinde venöz tromboemboli atağı geçirme öyküsü ele alındığında hiç bir hastanın tanı öncesinde bir venöz tromboemboli atağı geçirmediği gözlendi. Birincil İTP tanısı konulduktan sonraki takip süresince geçirilen olaylar ele alındığında hastaların 262'sinin (%94,2) tromboembolik olay yaşamadığı, 8 hastanın (%2,9) venöz tromboemboli atağı geçirdiği, 8 hastanın (%2,9) arteriyel tromboemboli atağı geçirdiği izlendi.

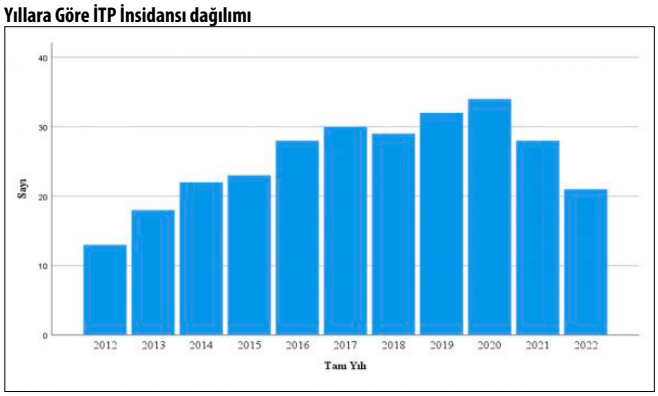
Sonuç: Son on yıllık verimizin değerlendirilmesinde pİTP prevalansının dünya ortalamasına yaklaşacak şekilde arttığı, insidansın ise önceki on yıllık dilime göre benzer olduğu, dünya geneli verisine göre de benzer izlediği gözlenmiştir. Tedavi dağılımında ülkemiz konsensus bildirisine uyacak şekilde birinci basamakta kortikosteroidlerin kısıtlı süre ile kullanıldığı, ikinci basamakta eltrombopagın kullanıldığı, splenektominin ise en erken birinci yılı geçtikten sonra ve çoklu direnci bulunan hastalarda değerlendirildiği gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: İmmün Trombositopeni, Epidemiyoloji, Eltrombopag, Splenektomi, Rituksimab

Yaş ve Cinsiyete göre Dağılım



Yıllara Göre İTP İnsidansı dağılımı



Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-28 **Referans Numarası: 103**

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ: İKİ MERKEZLİ OLGU SERİSİ VE PEGCETACOPLAN DENEYİMİ

Aslı Kum[1], Ünal Ataş[2], Sinan Demircioğlu[3], Atakan Tekinalp[3]

[1]Aksaray Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH), kronik intravasküler hemoliz, kemik iliği yetersizliği ve tromboz ile seyreden nadir bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Bu çalışmada iki merkezde takip edilen PNH olgularının klinik özellikleri, eculizumab ve pegcetacoplan tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2024 – Temmuz 2025 arasında PNH tanısıyla izlenen 4 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, klinik özellikler, laboratuvar bulguları, tromboz öyküsü, tedavi yanıtları ve PNH klon yüzdeleri değerlendirildi. Tanı ve izlemde periferik kandan FLAER testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %50'si kadın, ortanca yaş 46,7 (27–80) idi. Tanıda 2 hastada anemi, 2 hastada derin ven trombozu öyküsü mevcuttu. Bir hastada hipoplastik MDS öyküsü vardı (Tablo 1). Ortalama Hb 11,5 g/dL, LDH 405 U/L, retikülosit %5,7 idi. PNH klon yüzdesi ortalama %76.5 (58-95) idi. Tüm hastalar eculizumab tedavisi aldı; 3'ü tam yanıtlı iken, 1 hastada hemoliz artışı, transfüzyon ihtiyacı ve tromboz nedeniyle pegcetacoplan tedavisine geçildi. Pegcetacoplan ile 2 aylık takipte Hb 6 g/dL'den 13 g/dL'ye yükseldi ve hemoliz bulguları azaldı. Ortalama 24 aylık izlem sonunda tüm hastalar hayattaydı.

Sonuç: Açıklanamayan Coombs negatif hemolitik anemi, sitopeni veya atipik tromboz olgularında PNH akılda tutulmalıdır. Eculizumab, hemolizi ve trombotik atakları azaltırken, yanıtsız olgularda proksimal kompleman inhibitörü pegcetacoplan etkili bir seçenek olabilir. Erken tanı ve uygun tedavi sağkalımı artırabilir.

Anahtar kelimeler: tromboz, kemik iliği yetersizliği, hemoliz

Kaynaklar

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Paroksismal Noktürnal Hemoglobinürinin Doğal Öyküsü. N Engl J Med 1995;333:1253-1258.
2. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de Latour R. Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüride Eculizumab'a karşı Pegcetacoplan. N Engl J Med. 2021 Mart 18; 384(11):1028-1037.

Tablo 1

Cins	*Sıklık*	*Yüzde (%)*
Kadın	2	50
Erkek	2	50
Yaş		
<40 yaş	3	75
>40 yaş	1	25
Kemik iliği bulgusu		
MDS	1	25
Aplastik Anemi	1	25
Nonimmun Hemolitik Anemi	2	50
Tromboz		
Var	3	75
Yok	1	25

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-29 **Referans Numarası: 382**

SPİNAL MANYETİK REZONANS GÖRÜLTÜLEMEDE ANORMAL KEMİK İLİĞİ YOĞUNLUĞUNUN HEMATOLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

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

[1]Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımının artması ile insidental olarak kemik iliği heterojenitesi ya da azalmış kemik iliği sinyali terimi sıkça karşılaşılmaya başlanmıştır.[1]. Bu durumda birçok hasta hematoloji kliniklerine konsülte edilmektedir. Bu tür bulgular için standart bir değerlendirme olmadığı gibi ek değerlendirmenin getirisi belirsizdir. MRG'de heterojen kemik iliği sinyalinin görülme sıklığı yaklaşık %2 (%0,25-4) 'dir. En sık 50'li yaşların ortasında veya sonunda olan hastalarda görülmektedir. Heterojen kemik iliği sinyali olan hastaların yaklaşık %5'inin (%1,5-10) malign bir nedeni olduğu bildirilmiştir [1, 2]. Heterojen kemik iliği ya da azalmış kemik iliği sinyalinin nedenleri arasında bening ve malign nedenler yer almaktadır. Bening nedenler arasında; yaşlanma, dejeneratif değişiklikler, kronik anemi, kemik iliği hiperplazisi, hemajioma, fraktür, infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar, kemoterapi,radyoterapi sayılabilir. Malign nedenler arasında multipl miyelom (MM), lösemi, lenfoma, miyelofibrozis, aplastik anemi, metastazlar bu bulguya yol açmaktadır [1-3]. Biz de bu çalışmada MRG'da anormal kemik iliği yoğunluğu saptanan hastaları geriye dönük olarak incelenerek hematolojik hastalıklar ile ilişkisini göstermeyi amaçladık

Yöntem: 2010 Ocak-2022 Haziran tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde spinal MRG tetkiki yapılmış olup, heterojen kemik iliği yoğunluğu ya da azalmış kemik iliği yoğunluğu nedeniyle Hematoloji Bilim Dalı'na yönlendirilen erişkin hastalar dahil edildi. Tetkik öncesinde onkolojik veya hematolojik hastalığı olanlar, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi veya kemik iliği yoğunluğunu etkilemesi öngörülen tedavi alan hastalar hariç tutuldu. Dahil edilen hastaların hematoloji vizitinde yapılan hemogram, IgA, IgG, IgM, serbest kappa, serbest lambda, serbest kappa/lambda, serum protein elektroforezi, serum immunfiksasyon, serum beta-2 mikroglobulin ve kemik iliği biyopsi sonuçları restrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Ocak 2010 -Haziran 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri' nde toplam 1539 hastanın spinal MRG tetkikinde kemik iliği anormal olarak saptanmış olup,1464'ünde kemik iliği heterojen, 75 'inde kemik iliği yoğunluğu azalmış olarak rapor edildi. Hastaların sadece %19,4'ü (n=299) hematoloji bilim dalı'na MRG raporu ile başvurdu. Hastaların ortanca yaşı 64 (dağılım :22-97 yıl) olup, %66'2 'si (n=19) kadındı.

Hastaların %24,7 'sine (n=74) kemik iliği aspirasyon biyopsisi (kiab) yapıldı. Kiab yapılan hastaların 35 'inde (%47,3) hematolojik hastalık tespit edildi. 12

hastada önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS), 2 hastada smoldering multipl miyelom (SMM), 13 hastada MM, 3 hastada AL amiloidoz, 1 hastada foliküler lenfoma, 1 hastada waldenström makroglobulinemisi, 1 hastada miyelodisplastik sendrom, 2 hastada esansiyel trombositoz saptandı. Ayrıca kiab sonucu normal olup beyin parankim biyopsisi ile primer santral sinir sistemi lenfoma tanısı alan 2 hasta vardı. Kiab yapılmayan 2 hasta vertebra biyopsisi ile MM, 2 hasta ise lenf nodu biyopsisi ile kronik lenfositer lösemi (KLL) ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı aldı. Toplamda 299 hastanın 41'inde (%13,7) malign hematolojik hastalık tespit edildi.

Hastaların laboratuvar testleri incelendiğinde %22,1'inde (n=66) anemi, %3,7'sinde (n=11) lökopeni, %5,4'ünde (n=16)lökositoz, %1'inde (n=3) nötropeni, %4,7'ünde (n=14) nötrofili, %17,7'sinde (n=53) lenfopeni, %2,3'ünde (n=7) lenfositoz, %6,4'ünde (n=19) trombositopeni, %1,7'sinde (n=5) trombositoz saptandı. 241 hastanın %34,4'ünde (n=83) serbest kappa yüksek, %25,7'sinde (n=62) serbest lambda yüksek, %13,3'ünde (n=32) de serbest hafif zincir oranı bozulmuş olarak bulundu. 246 hastanın %7,7'sinde (n=19) IgG, %7,7'sinde (n=19) IgA, %3,7'sinde (n=9) IgM yüksekti. 159 hastada bakılan serum protein elektroforezinde hastaların %17,6'sında (n=28), 77 hastada bakılan serum immünfiksasyon testinde ise hastaların %35,1'inde (n=27) monoklonal protein tespit edildi. 183 hastada bakılan beta-2 mikroglobulin ise %29'unda (n=53) yüksekti.

Sonuç: MRG raporlarında heterojen kemik iliği yoğunluğu veya azalmış kemik iliği yoğunluğu bulunan hastaların geriye dönük incelemesinde azımsanmayacak seviyede malign hematolojik hastalık saptanmıştır. Bu sebeple, MRG raporlarında yer alan kemik iliği yorumu dikkate alınması hastalara erken tanı ve tedavi imkanı sağlayacaktır

Anahtar kelimeler: manyetik rezonans görüntüleme, kemik iliği yoğunluğu, heterojen kemik iliği

Kaynaklar

1. Carlson,H.L.,etal.,PrevalenceandClinicalSignificanceof IncidentalVertebralMarrowSignal Abnormality in Thoracolumbar Spine MRI. Spine (Phila Pa 1976), 2020. 45(6): p. 390-396.
2. Shah, G.L., etal., Abnormal bonem arrow signalon MRI heraldingoncologic diagnoses: Asingle institution review. Journal of Clinical Oncology, 2013. 31(15_ suppl): p. 1580-1580.
3. Vande Berg, B.C., etal., Diffuse vertebral marrow changes at MRI: Multiple myeloma or normal? Skeletal Radiol, 2022. 51(1): p. 89-99 etal Radiol, 2022. 51(1): p. 89-99

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-30 **Referans Numarası: 317**

İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİ GERÇEK YAŞAMDA NE KADAR GÜVENLİ? ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Berrin Balık[1,2], Elif Ertaş[3], Vehbi Demircan[4], Orhan Ayyıldız[4]

[1]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır
[2]Oxford Üniversitesi Translasyonel Myelom Merkezi, Oxford, Birleşik Krallık
[3]Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Bölümü, Konya
[4]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,diyarbakır

Giriş: Demir eksikliği anemisi (DEA), dünya genelinde en sık görülen anemi nedenidir ve özellikle kadınlarda, gebelerde ve kronik hastalığı olan bireylerde yüksek prevalansa sahiptir. İlk basamak tedavi genellikle oral demir preparatları olsa da, gastrointestinal yan etkiler, yetersiz emilim veya artmış demir ihtiyacı gibi durumlarda intravenöz (IV) demir tedavisi tercih edilmektedir. Son yıllarda klinik kullanıma giren ferrik karboksimaltoz gibi yeni nesil IV demir preparatları, yüksek dozlarda güvenle uygulanabilmeleri ve düşük yan etki profilleri ile öne çıkmaktadır. Ancak ülkemizde farklı merkezlerden elde edilen geniş hasta serilerini içeren çok merkezli veriler sınırlıdır. Bu nedenle, IV demir tedavisinin gerçek yaşam pratiğindeki kullanım özelliklerini ve güvenlik profilini ortaya koymak istedik.

Amaç: Farklı merkezlerde intravenöz demir tedavisi uygulanan hastaların demografik özelliklerini, tedavi endikasyonlarını, uygulama özelliklerini ve güvenlik verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Diyarbakır 'da birden fazla merkezde intravenöz demir tedavisi uygulanan toplam 390 hasta retrospektif olarak incelendi. Hasta verileri dosya ve elektronik kayıt sistemlerinden elde edildi. İncelenen parametreler: yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, kullanılan IV demir preparatı, uygulama sayısı, premedikasyon durumu, infüzyon sırasında veya sonrasında gelişen reaksiyonlar, test dozu uygulaması, yakın dönemde kan transfüzyonu ve eritropoetin kullanımı idi. Tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, min–maks değerler, sayı ve yüzde) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 39.8±12.4 yıl (17–90) olup, %93.1'i kadındı. Komorbidite oranı %18.7'di. Premedikasyon %18.2 hastada uygulanmıştı. Kullanılan preparatların %99.5'i ferrik karboksimaltoz, %0.5'i iron sükrozdu. Tek doz uygulama baskındı (%86.4), iki doz %12.1, üç ve üzeri uygulamalar <%1 oranında gerçekleşmişti. Reaksiyon gelişimi sadece %0.5 (n=2) olup kaşıntı ile sınırlıydı. Bu hastalarda infüzyona ara verilmiş ve ek medikasyon uygulanmıştır. Test dozu %0.3 hastada kullanılmıştı. Kan transfüzyonu %0.8 hastada yakın zamanda yapılmış olup, EPO kullanımı yoktu. En sık endikasyon oral demir intoleransıydı (%69.5), bunu artmış ihtiyaç (%16.4) ve menoraji (%4.4) takip etmişti.

Tablo 1: Çok merkezli hasta grubunun klinik özellikleri ve tedavi uygulamaları özetlenmiştir.

Sonuç: Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, intravenöz demir tedavisinin en sık oral demir intoleransı nedeniyle başlandığı, hasta grubunun büyük çoğunluğunu kadınların oluşturduğu ve ferrik karboksimaltozun neredeyse tüm olgularda tercih edildiği görülmüştür. Uygulamalar çoğunlukla tek doz şeklinde yapılmış, infüzyon reaksiyonu oranı ise son derece düşük bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan allerjik reaksiyon oranının son derece düşük olması, bazı merkezlerde rutin olarak uygulanan antihistaminik ve steroid premedikasyonunun gerekliliğini tartışmaya açmaktadır. Sonuçlar, ülkemizde farklı merkezlerden elde edilen veriler ışığında, intravenöz demir tedavisinin etkin, güvenli ve iyi tolere edilebilir bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: demir eksikliği, allerjik reaksiyon, premedikasyon

Tablo 1. Çok merkezli hasta grubunun klinik özellikleri ve tedavi uygulamaları özetlenmiştir.

Özellikler		mean±Std.Deviation	Min-Maks
Yaş(yıl)		39.8±12.4	17-90
		n(sayı)	%
Cinsiyet	Kadın	363	93.1
	Erkek	27	6.9
Komorbit Hastalık	Yok	317	81.3
	Var	73	18.7
Premedikasyon kullanımı	Yok	319	81.8
	Var	71	18.2
Uygulanan IV Demir Preparatı	Ferrik karboksimaltoz	388	99.5
	İron sükroz	2	0.5
Uygulama Sayısı	1	337	86.4
	2	47	12.1
	3	1	0.3
	4	2	0.5
	5	1	0.3
	10	2	0.5
Reaksiyon Gelişimi	Yok	388	99.5
	Var	2	0.5
İnfüzyon Reaksiyon	Kaşıntı	2	100
İnfüzyona Ara Verilme	Yok	388	99.5
	Var	2	0.5
İnfüzyon Sırasında veya Sonrasında Medikasyon	Yok	388	99.5
	Var	2	0.5
Test dozu Uygulanma	Yok	389	99.7
	Var	1	0.3
Tekrarlayan uygulama ile farklı demir preparatına geçme	Yok	313	100
	Var	-	-
Yakın Zamanda Kan Transfüzyonu Alma	Yok	387	99.2
	Var	3	0.8
EPO Kullanım	Yok	390	100
	Var	-	-
IV Demir Kullanım	Gebelik	7	1.8
	Menoraji	17	4.4
	GİS kanama	2	0.5
	Malignite	4	1
	IBHI	7	1.8
	Oral demir intoleransı	271	69.5
	Artmış ihtiyaç	64	16.4
	Derin Anemi	10	2.6
	Anemiyan	4	1
	Hemodiyaliz	1	0.3
	Anormal üterin kanama	3	0.8

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-31 **Referans Numarası: 138**

KONJENİTAL ANEMİDE YENİ NESİL DİZİLEMENİN ÖNEMİ

Duran Canatan[1], Meriç Günaltay[2], Zeynep Savaş[3], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[4]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya-türkiye
[2]Bilkent Üniversitesi- Fen Fakültesi-moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad.-ankara Türkiye
[3]Başkent Üniversietsi- Fen Fakültesi- Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad- Ankara Türkiye
[4]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Giriş ve amaç: Konjenital anemiler, hipoproliferatif anemi sendromları, diseritropoietik anemiler, sideroblastik anemiler, kırmızı kan hücresi zar, enzim ve hemoglobin defektlerini içeren geniş bir hastalık grubudur. Çeşitli konjenital anemi sendromları benzer klinik ve laboratuvar bulgularına sahiptir. Konvansiyonel tanı yöntemleri arasında tam kan sayımı, periferik kan yayması hemoglobin elektroforezi, kırmızı kan hücresi enzim aktivitesi, ozmotik kırılganlık testi, akım sitometrisi ve kemik iliği çalışmaları yapılmaktadır.

Hastaların çoğuna klinik fenotip ve temel laboratuvar testleri ile tanı konur. Bununla birlikte, nadir konjenital anemi olgularında kapsamlı incelemelere rağmen tanıda sorun yaşanmaktadır. Genetik testler, konjenital anemili hastalarda doğru tanıyı kolaylaştırır. Klinik bulgulardaki benzerlikler nedeniyle, nadir anemilerde rol oynayan çok sayıda gen nedeniyle genetik testler karmaşıktır. Bu nedenle, Kemik iliği yetmezliği/anemisi (BMFA) gibi hedefli panelleri içeren Yeni nesil dizileme (YND) yaklaşımları, Tüm ekzom dizilemesi (WES) ve Tüm Genom Dizilemesi (WGS) tanı aracı olarak güncel hale gelmiştir.

Merkezimize başvuran konjenital anemili bir Suriyeli hastada, değişik merkezlerde değişik incelemeler yapılmasına karşın, tanı konulmamıştır, BMFA paneli ile hastada talasemi major ve hemokromatozis tanısı konmuştur.

Bu sunumdaki amacımız, BFMA paneli ile HBB genindeki homozigot patojenik varyant ile HFE genindeki heterozigot patojenik varyantı tanımladığımız olguyu sunmak ve konjenital anemilerde genetik tanının önemini vurgulamaktır.

Olgu: 2,5 yaşında, Suriye'den gelen erkek hasta, solukluk ve halsizlik yakınmaları ile merkezimize başvurdu. Özgeçmişinden, yakınmalarının 6 aylık iken başladığı, 9 aylık iken eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ve steroid tedavisi uygulandığı, daha sonrasında ise ayda bir düzenli transfüzyona başlandığı öğrenildi.

Öyküsünden Suriye'de hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldığı, hiperselüler kemik iliği ile diseritropoietik anemi ve immünolojik bozukluklar ön tanıları konulduğu, konjenital diseritropoietik anemi ön tanısı ile Bilkent Şehir Hastanesi'ne yönlendirildiği; burada yapılan kemik iliği biyopsisinde eritroid seride hiperplazi ve displazi bulguları saptandığı, hastaya uygulanan akım sitometri analizi normal olarak değerlendirildiği., daha sonra Gazi Üniversitesi Hastanesine yönlendirildiği, burada yapılan tam kan sayımında: Hb: 8,6 g/dL, Hkt: %24,6, KK: 3.28 10^6/µL, EOV: 74,9 fL, EOH: 26,2 pg, RDW: %17,7, BK: 6,7 × 10^3/µL, Trombosit: 224 × 10^3/µL, Retikülosit: %6.22, HbA_1 %58,2, HbA_2 %2,0 ve HbF %24,0 olarak saptandığı, LDH: 363 IU/L, Ferritin: 2506 ng/dl ,Direkt Coombs testi negatif, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeyi normal ve ozmotik kırılganlık testinin normal olarak değerlendirildiği öğrenildi.

Hastanın hematolojik ve biyokimyasal testler sonucunda kesin tanıya ulaşılamaması üzerine, genetik tanının sağlanabilmesi amacıyla merkezimize başvurdu.

Soy geçmişinde, anne ve babanın Suriyeli olduğu ve akraba olmadıkları öğrenilmiştir.

Fizik muayenede mukozalarda solukluk dışında başka bulgu saptanmamıştır.

Konjenital anemi ön tanısı ile yapılan kemik iliği yetmezliği ve anemi panelinde HBB geninde NM_000518.4:c.92+5G>C, p.(?) homozigot ekson–intron birleşim bölgesi patojenik varyant ve HFE geninde NM_000410.3:c.187C>G, p.(His63Asp) heterozigot yanlış anlamlı patojenik varyant saptanmıştır.

Sonuç olarak hastaya beta talasemi ve hemokromatozis tanısı konulmuş olup, tedavisi planlanmıştır.

Tartışma: Beta talasemi sendromları, beta globin zinciri sentezindeki değişikliklere bağlı olarak hemoglobin düzeyinin düşmesi, eritrosit üretiminin azalması ve buna bağlı anemi gelişmesi ile karakterize kalıtsal kan hastalıklarıdır.

Herediter hemokromatozis (HH), hepsidin yetersizliği sonucu gelişen, demirin bağırsaklardan aşırı emilimi ile karakterize kalıtsal bir demir metabolizması bozukluğudur ve çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılır. Herediter hemokromatozis (HH), dört ana tip altında sınıflandırılandırılmaktadır. Tip 1 (klasik HFE-hemokromatozis) en sık görülen form olup HFE gen mutasyonlarıyla ilişkilidir; Tip 2 (juvenil HH) HJV veya HAMP mutasyonlarına, Tip 3 TFR2 mutasyonlarına, Tip 4 ise SLC40A1 mutasyonlarına bağlıdır.

Bu olguda saptanan HFE H63D heterozigot varyantı tek başına genellikle klinik hastalık oluşturmazken, homozigot β-talasemiye bağlı düzenli transfüzyon gereksinimi ile demir yüklenmesi riskini belirgin şekilde artırabilir.

Transfüzyon alan talasemi hastalarında beklenen üstünde veya beklenen süreden erken demir yükü olması durumunda hemokromatozis yönünde HFE genin de incelenmesini vurguluyoruz.

Sonuç olarak, konjenital anemilerin tanısında YND incelemesi önemlidir. hasta seçimi, klinik semptomların ve tıbbi kayıtların incelenmesi, genetik tanının YND ile belirlenmesi ve klinisyen ile genetik değerlendirme merkezi arasında yakın iş birliği önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Konjenital anemi, tanı, yeni nesil dizileme, talasemi majör, hemokromatozis, HBB gen, HFE gen

Kaynaklar

1. Steinberg-Shemer O, Tamary H. Impact of Next-Generation Sequencing on the Diagnosis and Treatment of Congenital Anemias. Mol Diagn Ther. 2020 Aug;24(4):397-407. doi: 10.1007/s40291-020-00478-3.
2. Kedar PS, Harigae H, Ito E, et.al. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. Int J Hematol.2019 Nov;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9. Epub 2019 Aug 10.
3. Choi, H., Lee, E. J., Cho, Y. G., Kim, H. J., Choi, H. S., & Kim, H. J. (2023). Clinical utility of targeted next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary hemolytic anemia. BMC Medical Genomics, 16(1), 87. https://doi.org/10.1186/s12920-023-01648-y
4. Fermo, E., Vercellati, C., Marcello, A. P., & Barcellini, W. (2021). From diagnosis to therapy in hereditary anemias: The role of next-generation sequencing in the comprehensive assessment of patients. Frontiers in Physiology, 12, 684569. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684569
5. Paola Bianchi 1, Cristina Vercellati 1, Elisa Fermo. How will next generation sequencing (NGS) improve the diagnosis of congenital hemolytic anemia? Ann Transl Med. 2020 Mar;8(6):268. doi: 10.21037/atm.2020.02.151
6. Origa, R. (2017). β-Thalassemia. Genetics in Medicine, 19(6), 609–619. https://doi.org/10.1038/gim.2016.173
7. Girelli, D., Busti, F., Brissot, P., Cabantchik, I., Muckenthaler, M. U., & Porto, G. (2021). Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood, 139(20), 3018–3029. https://doi.org/10.1182/blood.2021011338

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-32 **Referans Numarası: 200**

MİYELOİD NEOPLAZİLERDE OTOİMMÜNİTE DURUMUNUN BELİRLENMESİ VE HASTALIK PROGNOZU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sinem İpekli Ceylan[1], Enes Seyda Şahiner[1], Selma Karaahmetoğlu[1], Sevil Uygun İlikhan[1], Ferda Can[2], İmdat Dilek[2], Simten Dağdaş[3], Şule Mine Bakanay Öztürk[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bilkent Şehir Hastanesi
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Otoimmün manifestasyonların MDS ve KMML tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (1). Bunlar içerisinde en sık raporlanan Sweet Sendromu, Tekrarlayıcı Polikondrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatioid Artrit (RA), Seronegatif Artrit, Vaskülit, İnflamatuar Barsak Hastalığı, Behçet Hastalığı (BH), Hashimoto Tiroiditi, Sjögren ve Lökositoklastik Vaskülittir (2). Sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, sitokinler üzerinden miyeloid neoplazi gelişmesine ve lösemik transformasyona neden olabilir (3). Çalışmamızda MDS/KMML/AML tanılı hastalarda otoimmun hastalıkların ve otoimmünite durumlarının sıklığının tespit edilmesi, bu

durumun sağkalım üzerine olan etkilerinin geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020 ile Ocak 2025 tarihleri arasında MDS/KMML/AML tanılı 18 yaş üstü 170 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri ile otoimmün hastalık varlığı ve otoimmün belirteçleri geriye dönük olarak araştırılmıştır.

Bulgular: 170 hastanın 93 tanesinde otoimmün belirteçler (ANA, ENA, RF, Anti-CCP, Anti-TPO, Anti-TG) araştırılmış olup 55 (%32,3) hastada (MDS tanılı 24 (%54,5), AML tanılı 31 (%63,2)) otoimmünite saptanmıştır. Otoimmünite saptanan grup içerisinde de 11 (%20) hastada önceden var olan otoimmün hastalık bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en sık 3 hasta (%27,2) ile BH, 2 hasta (%18,1) ile RA tespit edilmiştir. İncelenen 74 kadın hastanın 31'inde (%56,4), 96 erkek hastanın 24'ünde (%43,6) en az bir otoimmün belirteç pozitifliği saptanmıştır. Tanıdaki yaş ortalaması otoimmün hastalığı olan hastalarda (60 ± SD) daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Otoimmünite olmayan hastalarda kemoterapi öyküsünün daha sık olduğu görülmüştür (p=0,026). Hastalar içerisinde otoimmünite olmayan hastaların MPV değerlerinin, otoimmünite olan hastalara göre daha yüksek olup istatistiki olarak anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür (p=0,027). Kemik iliği fibrozis skoru değerlendirildiğinde otoimmünite olmayan hastaların çoğunluğunun skorunun grade 0 olduğu, otoimmünite olan hastaların ise grade 1 olduğu görülmüştür (p değeri=0,072). Ulaşılabilen hastalık ilişkili genetik testler ve verilen tedaviler arasında istatiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Toplam sağ kalım ortalamasının 24 ay, otoimmünite olan hastalarda ise 21 ay olarak görülmüştür.

Sonuç: AML/MDS/KMML hastalarımızın önemli bir kısmında otoimmün hastalık ve/veya otoimmünite bulunması bu hastalıkların patogenezinde otoimmünitenin rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. Otoimmünitesi olan hastaların kemik iliği fibrozis skorlarının olmayan hastalara oranla daha yüksek saptanması ileride araştırılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Otoimmünitenin hastalık etiyolojisine etkisinin ortaya konulması için daha geniş katılımlı daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik Sendrom (MDS), Kronik Miyelomonositer Lösemi (KMML), Akut Miyeloid Lösemi (AML), Otoimmünite, Otoimmün Hastalık

Kaynaklar

1. Komrokji, R.S., et al., Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. Am J Hematol, 2016. 91(5): p. E280-3.
2. Grignano, E., et al., Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol, 2018. 97(11): p. 2015-2023
3. Fraison, J.B., et al., Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res, 2016. 43: p. 13-7.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-33 Referans Numarası: 167

DUODENUM FOLİKÜLER LENFOMADA BEKLE-GÖR YAKLAŞIMI

Tuğba Sevil Yüksel[1], Gülşah Akyol[1], Neslihan Şanlı Mandıracı[1], Şerife Emre Ünsal[1], Mihriban Yıldırım[1], Hacı Ahmet Aslaner[1], Olgun Kontaş[2], Gülten Can Sezgin[3]

[1]Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilimdalı
[2]Erciyes Üniversitesi Patoloji Bilimdalı
[3]Erciyes Üniversitesi Gatroenteroloji Bilimdalı

Giriş: Gastrointestinal (GI) sistem, ekstranodal lenfoma tutulumunun sık gözlendiği bir bölgedir. Bu tutumların büyük kısmı mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) tipi ekstranodal marjinal B hücreli lenfoma veya diffüz büyük B hücreli lenfomalardır.(1)Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında yakın zamanda tanımlanan duodenum tipi FL (D-FL), ağırlıklı olarak duodenumun ikinci kısmını tutan nadir ve spesifik bir foliküler lenfoma varyantıdır. (2) Yeni tanımlanan bir hastalık olması nedeni ile elimizdeki veriler oldukça kısıtlıdır.D-FL'da diğer gastrointestinal sistem lenfomaları tersine karın ağrısı, tıkanıklık, bağırsak perforasyonu ile değil genellikle asemptomatik hastalarda lenfoma ile ilgisi olmayan semptomlar için yapılan endoskopi sırasında tanı konur (3)(4). D-FL çok yavaş bir klinik seyir ve mükemmel bir prognoza sahiptir,histolojik dönüşüm nadirdir ancak nadiren ilerler. (5) Tedavi konusunda fikir birliği sağlanamamış olsada seçenekler arasında bekle-gör yaklaşımı, radyoterapi ve rituksimab vardır.(6)

Olgu: 73 yaşında erkek hasta 4 aydır devam eden kilo kaybı, hazımsızlık,reflü şikayetleri ile merkezimize başvurmakta. Hastanın özgeçmişinde parkinson, koroner arter hastalığı, glokom, benign prostat hipertrofisi ve osteoporoz tanıları mevcuttu. Fizik muayene normal, tahlilleri wbc:6,35 neu:3,93 hgb:14,9 plt:151,000,nutrisyonel parametreleri normal, prostat spesifik antijen dahil olmak üzere gönderilen tümör markerlarında hafif CA19-9 yüksekliği dışında tamamen normal sonuçları mevcuttu. Malignite açısından çekilen 18 F-FDG PET/BT ise belirgin bir tutulum izlenmemiştir.(Şekil-1) Hastanın yapılan özefagogastroduodenoskopi de duodenum 2. ve 3. kıtada şüpheli mukozal tutulumları mevcut olup, duodenal biyopsisi mukozanın lamina propriasında yoğun bir şekilde nodüler ve diffüz şekilde çoğalan lenfositler gösterildi.(Şekil-2) İmmünohistokimyasal boyama, D-FL tanısıyla uyumlu olarak CD20 (+), Siklin D1 (-), CD3 (+), CD43 (+), CD23 (FDC+), CD10 (+), Bcl-6 (+), Bcl-2 (+), CD5 (+), MUM-1 (-) grade-1 Kİ67%10 foliküler lenfoma ile uyumlu gelmiştir H.pylori ve atrofi gözlenmemiş, inkomplet tip intestinal metaplazi ve hafif aktivite gözlenmiştir. Kemik iliği sitolojisi incelemesinde anormallik görülmedi ve kemik iliği tutulumu dışlandı. Hastanın belirgin şikayetleri olmaması üzerine 'bekle ve gör ' stratejisi ile hasta tedavisiz izleme alınmıştır. 6. ayda yapılan kontrol kolonoskopide duodenum 2. kısım patoloji foliküler lenfoma Kİ67 %20 uyumlu gelmişti. 1. yıl sonunda çekilen 18 F-FDG PET/BT de duodeno-jejunal bileşke posteriorunda hafif düzeyde FDG tutulumu olan (SUVmax 2.7) 17*10 boyutunda lenf nodu gözlendi. Hastanın 18 F-FDG PET/BT de lenf nodlarındaki hafif tutulum ve semptomlarının olmaması nedeni ile tedavisiz izleme devam edildi. Hastanın tanısının 2.yılında çekilen 18 F-FDG PET/BT de duodeno-jejunal bileşke düzeyinde hafif düzeyde FDG tutulumu gösteren en büyüğü 18*11 mm (SUVmax 1.8) boyutunda lenf nodları, bilateral paraaortik alanda ve mezenterik yağlı doku içerisinde subsantimetrik lenf nodları görüldü. 18 F-FDG PET/BT de lenf nodu sayısındaki artış nedeni ile yapılan özefagogastroduodenoskopide duodenal foliküler lenfoma nedenli duodenumda darlık tespit edilmesi üzerine hasta ile tedavi seçenekleri değerlendirildi.(Şekil-3) Radyoterapi almak istemeyen hastaya rituksimab tedavisi başlandı.

Tartışma: 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasın yer alan D-FL tedavi yaklaşımına ilişkin tam bir fikir birliği mevcut değildir. D-FL 5 yıllık genel sağkalım %90'larda olması nedeni ile vaka raporlarından ve hastalığın yavaş seyrinden dolağı bekle-gör yaklaşımı öne çıkmaktadır (7) Tari ve ark. bu hastalık varlığında 29 asemptomatik hastanın incelendiği ve immüno kemoterapiyi (N = 14) bekle-gör stratejisiyle (N = 15) karşılaştıran prospektif çalışmada progresyonsuz sağkalım da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P = 0,010) ve OS her iki tedavi grubunda da %100'dü(8). Yakın zamanda yapılan bir retrospektif analiz, bekle-gör yaklaşımı ile izleyen 73 hastanın sonuçlarını değerlendirdi ortalama 8,3 yıllık bir takip süresi boyunca %87,1'lik 10 yıllık bir OS oranına ulaştı. Ve bazı hastaların takiplerinde kendiliğinden iyileşme gözlemlenmiştir(9). Tedavinin bireyselleştirilmesi evreleme, semptomlardan yola çıkılarak tedavisiz izlem yaklaşımının değerlendirilmesini öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Duodenal ,Folliküller Lenfoma, Tedavisiz İzlem

Kaynaklar

1. Am J Gastroenterol. 2022 Dec 1;117(12):1903. doi: 10.14309/ajg.0000000000001952. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35971212
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, ve diğerleri. Hematopoietik ve lenfoid doku tümörlerinin WHO sınıflandırması. 4. baskı. Lyon, Fransa: IARC; 2017.
3. Marks E, Shi Y. Duodenum tipi foliküler lenfoma. Klinik-patolojik bir inceleme. Arch Pathol Lab Med 2018; 142:542–547
4. Saito M, Mori A, Tsukamoto S, Ishio T, Yokoyama E, Izumiyama K, Morioka M, Kondo T, Sugino H. Duodenum tipi foliküler lenfoma, tedavi müdahalesinden 10 yıldan fazla bir süre sonra: retrospektif tek merkezli analiz. World J Gastrointest Oncol. 2022;14:1552–61. doi: 10.4251/wjgo.v14.i8.1552.
5. Schmatz A-I, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Püspök A, Jäger U, Mannhalter C, ve diğerleri. Duodenumun primer foliküler lenfoması, foliküler lenfomanın farklı bir mukozal/submukozal varyantıdır: 63 vakanın retrospektif çalışması. J Clin Oncol. 2011;29(11):1445–51.
6. Amarante GD, Collins G, Rocha V. Duodenum tipi foliküler lenfoma hakkında neler biliyoruz? Patolojik tanımlamadan tedavi seçeneklerine. Br J Haematol. 2020;188(6):831–7.
7. Yanai S, Nakamura S, Takeshita M ve diğerleri. 48 hastada gastrointestinal foliküler lenfomada t(14;18)/IGH-BCL2 translokasyonunun klinikopatolojik özelliklerle korelasyonu. Kanser 2011;117:2467–247
8. Tari A, Kitadai Y, Mouri R, ve diğerleri. Japon intestinal foliküler lenfoma hastalarında bekle ve gör politikası ile rituksimab-kombine kemoterapinin karşılaştırılması. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33:1461–1468.
9. Iwamuro M, Tanaka T, Ennishi D, ve diğerleri. Bekle ve izle stratejisiyle yönetilen primer intestinal foliküler lenfoma hastalarının uzun vadeli sonuçları. Sci Rep 2023; 13:5858.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-34 **Referans Numarası: 222**

CHUVASH ERİTROSİTOZUNDA ÇOCUKLUK ÇAĞI KLİNİK BULGULARI: 20 YILLIK İZLEM DENEYİMİ

Şebnem Apaydın[1], Aybike Koç[1], Esra Işık[2], Dildar Bahar Genç[1], Zeynep Yıldız Yıldırmak[1]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Suam, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Giriş: Chuvash eritrositozu, Von Hippel-Landau (VHL) proteinini kodlayan gende mutasyon sonucu oluşan, Rus Federasyonu'nun Chuvash bölgesinde endemik, dünyadaki tüm etnik gruplarda da sporadik olarak görülen otozomal resesif bir konjenital eritrositozdur. VHL genindeki mutasyon, hipoksi algılama yolağını etkileyerek eritropoetin (EPO) düzeylerini uygunsuz şekilde artırır ve aşırı eritrosit üretimine yol açar (1). Bu durum hastalarda hematolojik ve tromboembolik vasküler komplikasyonların sıklığında artışa sebep olur. Bu çalışmada aynı aileden olan ve Chuvash eritrositozu tanısı konulan beş olgunun tanı, takip ve tedavi süreçleri değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: Hastanemiz Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde eritrositoz sebebi ile tetkik edilip genetik analizle Chuvash eritrositozu tanısı konulan ve aynı aileden olan beş hasta incelendi. Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, soygeçmişleri, klinik ve fizik muayene bulguları, hematolojik parametreleri, EPO düzeyleri ve genetik analiz sonuçları kaydedilerek tanı, takip ve tedavi süreçleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Olgularımızın üçü kız, ikisi erkekti. Üç hastamız kardeş, diğer iki hastamız onların kuzenleriydi. Hastaların ebeveynleri arasında 1. derece kuzen evliliği vardı. Hastaların ortanca tanı yaşı 11 yıldı (9,3-16,4 yıl). Tanı anında hastalarda baş ağrısı, kaşıntı, kutanöz hiperemiye eşlik eden yanma hissi şeklinde semptomları mevcuttu. Fizik muayenelerinde konjonktivaları hiperemik ve pleotorik görünümleri vardı. Diğer sistem muayenelerinde ise özellik yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde tanı anında hemoglobin: 18,98±2,04 g/dL (min-maks 17,1-20,5 g/dL), hemotokrit: %61,96±3,24 (min-maks %58,5-65,3) ve EPO düzeyi 346±231,76 U/L (min-maks 207-692 U/L)(N:4,3-29 U/L) olarak bulundu. Hastaların arteriyel kan gazı analizleri normal sınırlarda olup, hemoglobin-oksijen disosiyasyon eğrisine ilişkin p50 değerleri de fizyolojik aralıkta idi. Tüm olguların JAK geni mutasyon analizleri normal sonuçlandı. Tüm hastalarda hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile VHL geni c.429C>T(p.Asp143) varyantı homozigot olarak saptandı. Ortanca 20 yıl (17,7-25,1 yıl) takip süresi boyunca bir hastada hafif epistaksis, bir hastada geç dönemde gelişen hipotansiyon ve bir hastada dorsal ayak yüzeyinde variköz ven gelişimi gözlendi. Tüm hastalara asetilsalisilik asit tedavisi uygulandı ve hiçbir hastada tromboz izlenmedi. Semptomatik oldukları ve hemotokrit düzeyleri>%55 olduğu dönemlerde flebotomi yapıldı. Ferritin düzeyleri takip edildi ve eksiklik semptomları olanlara demir tedavisi başlandı.

Tartışma: Çocukluk çağı eritrositozu, erişkinlere kıyasla daha nadir görülmekte olup genellikle herediter nedenler ya da sekonder hipoksi ile ilişkilidir. Tanısal yaklaşımda, mutlak eritrositozun varlığı doğrulandıktan sonra EPO düzeyine göre primer ve sekonder ayrımı yapılır. Düşük EPO düzeyi genellikle primer nedenleri, yüksek EPO ise sekonder nedenleri düşündürür(2). Chuvash eritrositozu, VHL geninde homozigot mutasyonuna bağlı olarak gelişen nadir bir herediter eritrositozdur. Bizim hastalarımızda saptanan c.429C>T varyantı Chuvash bölgesinde endemik olarak gözlenen c.598C>T varyantından farklı olarak nadir tanımlanmış bir mutasyondur. Hastalarda artmış kan viskozitesine bağlı olarak tromboz riski artar. Hipoksi yanıt yolunun disregülasyonu aynı zamanda trombosit fonksiyonunu da etkileyerek hastalarda hafif mukozal kanamalara sebep olabilir(3). Chuvash eritrositozuna neden olan homozigot VHL mutasyonları, klasik VHL tümör yatkınlık sendromundan farklı olarak malignite gelişimi riski taşımamaktadır(4). Bu durum, hastalarımızda malignite gelişmemesi ve komplikasyonların ağırlıklı olarak tromboembolik ve vasküler problemlere bağlı olmasıyla uyumludur. Her ne kadar hastalık çoğunlukla erişkin dönemde artmış hematokrit ve trombotik komplikasyonlarla ilişkilendirilse de, çocukluk çağındaki klinik seyri yeterince aydınlatılamamıştır. Sonuç olarak eritrositoz saptanan çocuklarda EPO düzeyi değerlendirilmeli ve EPO düzeyi yüksek olan olgularda, kalıtsal eritrositoz sendromları yönünden genetik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Chuvash Eritrositozu, VHL Geni, Eritropoetin

Kaynaklar

1. Russell RC, Sufan RI, Zhou B, Heir P, Bunda S, Sybingco SS, Greer SN, Roche O, Heathcote SA, Chow VW, Boba LM, Richmond TD, Hickey MM, Barber DL, Cheresh DA, Simon MC, Irwin MS, Kim WY, Ohh M. Loss of JAK2 regulation via a heterodimeric VHL-SOCS1 E3 ubiquitin ligase underlies Chuvash polycythemia. Nat Med. 2011 Jun 19;17(7):845-53. doi: 10.1038/nm.2370. PMID: 21685897; PMCID: PMC3221316.
2. Cario H. Childhood polycythemias/erythrocytoses: classification, diagnosis, clinical presentation, and treatment. Ann Hematol. 2005 Mar;84(3):137-45. doi: 10.1007/s00277-004-0985-1. Epub 2004 Dec 15. PMID: 15599750.
3. Sergueeva AI, Miasnikova GY, Polyakova LA, Nouraie M, Prchal JT, Gordeuk VR. Complications in children and adolescents with Chuvash polycythemia. Blood. 2015 Jan 8;125(2):414-5. doi: 10.1182/blood-2014-10-604660. PMID: 25573974; PMCID: PMC4287647.
4. Victor R. Gordeuk, Adelina I. Sergueeva, Galina Y. Miasnikova, Daniel Okhotin, Yaroslav Voloshin, Peter L. Choyke, John A. Butman, Katerina Jedlickova, Josef T. Prchal, Lydia A. Polyakova; Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. Blood 2004; 103 (10): 3924–3932. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2535

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-35 **Referans Numarası: 152**

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA AKUT KORONER SENDROM YÖNETİMİ

Elif Yücesu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Ferda Can[1,3], Beytullah Altınkaynak[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Sema Akıncı[1,3], Şule Mine Bakanay[1,3], Tekin Güney[1,2], İmdat Dilek[1,3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Ünv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Faktör VII eksikliği çok farklı kanama fenotipleriyle ortaya çıkabilen kalıtsal bir koagülasyon bozukluğudur. Kanama bozukluğu olan hastalarda girişimsel işlem gereksinimi multidisipliner yakın takip gerektirmektedir. Koroner anjiyografi de daha sonrasında uzun süreli antikoagülasyon gerektirmesi nedeniyle bu tip vakalarda özellikle uzun süreli takipte net yaklaşımın nasıl olacağı konusunda soru işareti oluşturmaktadır. Bu nedenle burada akut koroner sendrom nedeniyle koroner anjiyografi yapılan bir FVII eksikliği vakasına perioperatif ve girişim sonrası planı sunulacaktır.

Vaka: 57 yaşında erkek hasta akut koroner sendrom ile başvuruyor (NSTEMI). 12 yıl öncesinde yine MI öyküsü olan hastanın girişim yapıldıktan sonra femoral bölgesinde durmayan kanama sonucu faktör VII eksikliği tanısı aldığı öğreniliyor. Bu işlemde 2 adet stent konulmuş ve faktör replasmanı yapılıp yapılmadığı bilinmiyor. Hastanın bu öyküsünden başka majör veya minör kanama öyküsü yok. Yine akut koroner sendrom ile girişimsel işlem ve devamında antiagregan işlem planlanan hasta tarafımıza danışıldı. FVII düzeyi %13 saptanan hastaya radial arter yolu ile işlemin planlanması, çıplak kaplı stent uygulanması ve gerekli ise tek antiagregan verilmesi önerildi. İşlem öncesi novoseven® 2 mg (30 mcg/kg) ve işlem sonrası 3-4 saat sonra 2 mg, 4 saat sonra tekrar 2 mg verilmesi planlandı ve hasta işleme bu şekilde alındı. İşlem sonrası idame olarak 2 gün daha 12 saatte bir 2 mg novoseven® alması önerildi. Kardiyoloji tarafından LAD instent total oklüde lezyona PCI uygulanmış ve ilaçlı stent koyulmuş olup sonrasında kanama riski göz önünde bulundurularak tekli antiagregan idamesi önerildi. Taburculuk sonrası da tekli antiplatelet tedavisi ile birlikte haftada 2 gün 2 mg novoseven® profilaksi alması planlandı. Planlanan tedaviyi alabilmesi için idame faktör VII tedavisi için endikasyon dışı onay alındı.

Tartışma: Faktör VII eksikliği 500 binde bir görülen nadir bir durumdur. Koagülasyon bozukluğu olan hastalarda bu nedenle akut koroner sendrom yaklaşımı ile ilgili çok az veri mevcuttur. Ayrıca FVII eksikliği düzeyi ile kanama düzeyi açısından korelasyon iyi değildir. Meta analizlerde dahi Faktör VII eksikliği olan vaka sayısının çok az olması genel yaklaşım belirleme konusunda kısıtlama oluşturmaktadır. Şu ana kadarki çalışmalar FVII eksikliğinin trombotik olaylara karşı koruyuculuğunun olmadığını, toplumda görülen protrombotik risk faktörlerinin bu hasta grubunda da benzer risk oluşturduğu gösterilmiştir. Cerrahi veya intravasküler girişim gereksinimi bu hastalarda multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Girişim öncesi ortak yaklaşım hastalara rekombinant FVII verilmesi şeklinde olsa da PCI sonrası uzun süreli takipte farklı yaklaşımlar mevcuttur.

Hastaların bazal faktör düzeylerine bağlı olarak ilaçsız takipten dual antiplatelet tedavisi ile izleme kadar farklı vakalar bildirilmiştir. Bazal faktör düzeyi %20'nin üzerinde olan vakalarda spontan kanama beklenmediğinden bildirilen vakalarda da koroner girişim sonrası takip yaklaşımı bu bilgiyle paralel seyretmiştir. Ciddi eksikliği olan ve yüksek tromboz riski olan hastalarda proflaktik FVII kullanımı da bildirilmektedir.

Koagülasyon bozukluğu olan hastalarda koroner girişimlerde ST-elevasyonlu miyokart enfarktüsünde (STEMI) standart "kapı-balon zamanı" stratejisi aynen uygulanmalı, PCI geciktirilmemelidir. NSTEMI ve kararsız anjina durumlarında ise hematoloji uzmanı görüşü öncesinde girişim yapılmamalıdır. Daha önce bare-metal stentler tercih edilirken, artık yeni nesil ilaç salınımlı stentler (DES) uygun hasta gruplarında ve kısa dual antiplatelet tedavi (DAPT) planlanan hastalarda bile kullanılabilmektedir. İşlem için radial arter yolunun tercih edilmesi, femoral yola kıyasla kanama komplikasyonlarını azaltmaktadır. Antikoagülasyon için heparin tercih edilir; çünkü antidotu mevcuttur ve etki süresi kısadır. Bivalirudin da bazı vakalarda güvenle kullanılmıştır. Fibrinolitikler ve GP2b3a inhibitörleri ise kanama riski nedeniyle tercih edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: Faktör VII eksikliği, akut koroner sendrom, rekombinant Faktör VII

Kaynaklar

1. El Khoury M, Karam B, Tabet R, Lafferty JC, Snyder ST. Current Practice of Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Coagulation Disorders. Cureus. 2021 Sep 25;13(9):e18284. doi: 10.7759/cureus.18284. PMID: 34722061; PMCID: PMC8545607.
2. Girolami A, Ferrari S, Sambado L, Peroni E, Cosi E. Myocardial Infarctions and Other Acute Coronary Syndromes in Rare Congenital Bleeding Disorders: A Critical Analysis of All Reported Cases. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2014;21(4):359-364. doi:10.1177/1076029614548056
3. Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. Haemophilia. 2006 Jul;12(4):345-51. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01299.x. PMID: 16834733.
4. Linares Vicente JA, Pérez JO, Lacasa RC. Long-term successful percutaneous coronary intervention in factor VII deficiency. J Invasive Cardiol. 2012 Jun;24(6):E119-21. PMID: 22684392.
5. Napolitano M, Siragusa S. Coronary artery stenosis treatment in aging patients with inherited Factor VII deficiency: Where do we stand? Transfus Apher Sci. 2017 Dec;56(6):867-869. doi: 10.1016/j.transci.2017.10.005. PMID: 29102389.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-36 Referans Numarası: 311

KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİ İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK HASTADA NADİR BİR NEDEN: STAT 1 GOF MUTASYONU

Suar Çakı Kılıç[1], Begüm Şirin Koç[1], Gizem Zengin Ersoy[1], Dilşad Koca[1], Hayrunnisa Bekis Bozkurt[2]

[1]Sbü Ümraniye Eah Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği
[2]Sbü Ümraniye Eah Çocuk Allerji İmmunoloji Kliniği

Giriş: STAT1 (sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 1) interferonlara karşı hücresel yanıtları düzenleyen, antimikrobiyal aktivite, hücre çoğalması ve hücre ölümü gibi süreçleri düzenleyen ve hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemlerinde önemli roller oynayan JAK/STAT sinyal kaskadının önemli bir bileşeni olarak tanımlanmaktadır. STAT1 doğumsal bozuklukları; otozomal resesif (AR) tam STAT1 eksikliği, AR kısmi STAT1 eksikliği, otozomal dominant (AD) STAT1 eksikliği ve AD STAT1 fonksiyon kazanımı (STAT1-GOF) olarak tanımlanır. Bunlardan STAT1-GOF mutasyonları, özellikle kronik mukokutanöz kandidiyazis (CMC) ve Talaromyces marneffei enfeksiyonu ve humoral otoimmüniteye yatkınlık olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize bir immün yetmezliktir. STAT1 GOF mutasyonlu hastaların prognozları kötüdür. Erken yaşta ölüm nedenleri enfeksiyon, anevrizma, kanser ve otoimmün hepatitten kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda otoimmun nedenli trombositopeni görülebilmektedir. Bu durum özellikle çocuk hastalarda kronik immun trombositopenik purpura (ITP) le karışabilmektedir.

Olgu: 5 yaş 6 aylık kız hasta 4 yaşında trombositopeni ile başvurdu. ITP ön tanısıyla hastaya IVIG tedavisi verildi. Kemik iliği aspirasyon bulguları ITP ile uyumlu bulundu. Özgeçmişinde bir yaşına kadar aralıklı olarak ağızda pamukçuk, 2-3 yaş arası, 2 yaşından itibaren bir kışta 3-4 kez üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) , 2 kez alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısıyla ayaktan tedavi, sık idrar yolu enfeksiyonu 1 kez ASYE nedeniyle yatış, ensefalopati öyküsü mevcuttu. İmmun yetmezlik düşündüren bulguları nedeniyle immünoloji konsültasyonu istenen hastanın detaylı LAG analizinde yüksek otoimmuniteyi destekleyen Double negatif T hücrelerinde artış (%11,9), NK düşüklüğü, CD19 düşüklüğü, kronik trombositopeni ve lenfopeni gözlendi. Genetik olarak STAT 1: NM_007315.4:c.1604G>A geninde heterozigot mutasyon saptanan ve STAT 1 fonksiyonel analiz çalıştırılan hastada sonuçlar STAT 1 gain of function (GOF) ile uyumlu bulundu. Ruksolitinib tedavisi başlanan fakat dört aydır kullanıma rağmen ciddi trombositopeni devam eden, steroid ve IVIG tedavisi alması gereken ve donör taramasında iki kardeşinin HLA tam uyumlu olduğu (10/10) görülen ve HLA tam uyumlu kardeşinde STAT 1 mutasyonu saptanmayan hastaya HKHN yapılması planlandı.

Sonuç: Kronik ITP tanısıyla izlenen olgularda immun yetmezlik bulguları mutlaka sorgulanmalı, farklı tanı olasılıkları gözden geçirilmelidir. Özellikle çocuk hastalarda immun yetmezlik varlığında farklı tedavi yöntemleri olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: immun yetmezlik, trombositopeni

Kaynaklar

Kiykim A, Charbonnier LM, Akcay A, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Ozturk G, Chatila TA, Baris S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Heterozygous STAT1 Gain-of-Function Mutation. J Clin Immunol. 2019 Jan;39(1):37-44

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-37 Referans Numarası: 405

NADİR BİR OLGU SUNUMU: HIV NEGATİF BİR HASTADA CASTLEMAN HASTALIĞI, KAPOSİ SARKOMU VE POEMS SENDROMU

Gökhan Burul[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Giriş: Castleman hastalığı (CH), anjiyofolliküler lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen nadir bir lenfoproliferatif bozukluktur. Histopatolojik olarak hyalin-vasküler ve plazma hücreli olmak üzere iki ana varyanta ayrılmaktadır. Multisentrik Castleman hastalığı (MCH) vakalarının büyük çoğunluğu plazma hücreli histolojik alt tipi içermektedir. Human Herpesvirus 8 (HHV-8) pozitif olgularda ise genellikle plazmoblastik varyant adı verilen farklı bir histolojik alt tip izlenmektedir (1–3).

Castleman hastalığında interlökin-6 (IL-6) önemli bir patofizyolojik role sahiptir. Unisentrik formda IL-6 üretimi sınırlı iken, multisentrik formda hem IL-6 düzeylerinde artış hem de HHV-8 enfeksiyonu hastalığın gelişiminde belirleyici faktörlerdir. IL-6'nın artışı, karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezini uyararak konstitüsyonel semptomlara yol açar ve anemi, inflamatuvar belirteçlerde artış, hipergammaglobulinemi, hipoalbuminemi gibi laboratuvar anormallikleriyle ilişkilidir. Aynı zamanda B hücre proliferasyonunu uyarır ve anjiyogenezi artırır (4,5).

Unisentrik Castleman hastalığı genellikle lokalize lenf nodu tutulumu ile karakterizedir ve cerrahi eksizyon gibi lokal tedavilere iyi yanıt verir. Buna karşın, MCH; yaygın lenfadenopati, splenomegali, anemi ve sistemik inflamatuvar semptomlarla seyreden sistemik bir tablodur. Multisentrik form sıklıkla HIV ve HHV-8 enfeksiyonları ile ilişkilidir ve bu hastalarda genellikle sistemik tedavi gereklidir (6). Castleman hastalığı (CH), malign bir neoplazi olmamakla birlikte, bazı malign ve premalign durumlarla ilişkili olabilmektedir. Lenfomalar, POEMS sendromu, foliküler dendritik hücreli sarkomlar, Kaposi sarkomu ve amiloidoz gibi çeşitli hastalıklarla birlikte görülebilir (7).

POEMS sendromu, adını temel klinik özelliklerinden alan (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati ve cilt değişiklikleri) nadir bir paraneoplastik sendromdur. Tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara dayalı olarak majör ve minör kriterler temelinde konulmaktadır. Majör kriterler arasında; Castleman hastalığı, sklerotik kemik lezyonları, lambda tipi monoklonal plazma hücre bozukluğu, vasküler endotelyal büyüme faktöründe (VEGF) artış ve demiyelinizan polinöropati yer almaktadır. Minör kriterler ise organomegali, ekstravasküler sıvı birikimi, endokrinopatiler, cilt değişiklikleri, papil ödemi ve trombositoz olarak tanımlanmıştır (8).

POEMS sendromu, olguların %11–30'unda Castleman hastalığı ile birlikte bulunur ve genellikle HHV-8 negatif, yani idiyopatik form ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonu, MCH için önemli bir risk faktörüdür ve HIV ilişkili MCH'li hastaların %2–50'sinde HHV-8 pozitifliği saptanır (6,9). Özellikle HIV enfeksiyonu olan bireylerde, Kaposi sarkomu ve HHV-8 ilişkili MCH birlikte görülebilir (9–11).

Bu vaka raporunda ise, HIV negatif bir hastada, eş zamanlı olarak Kaposi sarkomu ve HHV-8 pozitif MCH ile birlikte saptanan POEMS sendromu olgusunu sunduk. Bu olgu, HHV-8'in HIV enfeksiyonu bulunmayan bireylerde de malign ve reaktif lenfoid proliferasyonlara neden olabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Vaka sunumu: 65 yaşında kadın hasta, yaklaşık 4 aydır devam eden istemsiz kilo kaybı, gece terlemeleri ve servikal ile aksiller bölgelerde şişlik şikayetleri ile başvurdu. Son bir aydır bilateral alt ekstremitelerde uyuşma ve güçsüzlük tariflemektedir. Özgeçmişinde bilinen tip 2 diabetes mellitus mevcuttu.

Hastanın cilt ve mukozaları soluk görünümdeydi. Alt ekstremitelerde livedo retikülaris paterni izlendi (Şekil 1). Bilateral servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde sert kıvamlı, fikse ve ağrısız lenfadenopatiler palpe edildi. Perküsyonda Traube alanı kapalı olarak değerlendirildi. Nöromüsküler muayenede, Manuel Kas Testi (MMT) ile bilateral alt ekstremitelerde kas gücü 4/5 olarak saptandı. Alt ekstremitelerde bilateral pretibial konkav ödem mevcuttu.

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında splenomegali (15 cm) ve çapı 5 cm'ye ulaşan çok sayıda büyümüş servikal, aksiller, parakaval, parailiak, pelvik ve inguinal lenf nodları saptanmıştır. Fluorodeoksiglukoz (FDG) Pozitron emisyon tomografi–bilgisayarlı tomografi (PET-BT) incelemesinde, supraklaviküler ve infraklaviküler bölgeler dahil olmak üzere, hem supradiyafragmatik hem de infradiyafragmatik yerleşimli çok sayıda hipermetabolik lenfadenopati izlenmiştir (Şekil 2).

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 3,2 $\times 10^9$/l, hemoglobin: 6,9 g/dl, nötrofil: 1,4 x10 ^{9} /l, trombosit: 79 x10 ^{9} /l, albumin 2 g/dl, Total Protein: 8,6 g/dl kreatinin 1,3 mg/dl, LDH: 124 U/L düzeltilmiş kalsiyum 15 mg/dl, C-reaktif protein 26 mg/l, 559 mg/24 saatlik idrar proteini ve HIV serolojisi negatif saptandı. Serum protein elektroforezinde 0,81 g/dL M proteini saptandı. Serum serbest kappa ve lambda zincirleri sırasıyla 318 mg/L ve 644 mg/L olarak bulundu. Serum immünfiksasyon elektroforezinde, IgG Lambda monoklonal bant izlendi. Serum immünoglobulin düzeyleri; IgG: 52 g/L, IgA: 7,3 g/L ve IgM: 0,8 g/L, beta-2 mikroglobulin düzeyi 16,9 mg/L olarak tespit edildi. İdrar immünfiksasyon elektroforezinde ise kappa ve lambda hafif zincirleri tespit edildi. Hastanın plazmasında HHV-8 DNA düzeyi PCR yöntemiyle pozitif olarak saptandı. EMG incelemesinde, alt ekstremitelerde aksonal tipte polinöropati saptandı. Göz muayenesinde, papil ödem izlenmedi.

Sol aksillar lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede, bazı germinal merkezlerin atrofik yapıda olduğu ve foliküller içerisinde hyalinize damar yapıları izlendi. Mantle zonlarda konsantrik kalınlaşma, parakortikal alanlarda belirgin damar proliferasyonu mevcuttu. CD138 ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda ise interfoliküler bölgelerde yoğun plazmasitoz saptandı. HHV-8 immün boyasında, küçük-orta boyutlu lenfoid hücrelerde dağınık pozitiflik saptandı (Şekil 3). Ayrıca, bir mikroskopik odakta izlenen, lenf nodu kapsülü ile devamlılık gösteren iğsi hücreli proliferasyon alanı, Kaposi Sarkomu ile uyumlu bulundu (Şekil 4). Bulgular, HHV-8 ilişkili MCH ile uyumlu olarak değerlendirildi. Histomorfolojik özellikler, hyalin-vasküler tipe işaret ederken, belirgin plazma hücre komponenti varlığı miks tip olasılığını düşündürdü. Kemik iliği biyopsisi sonucunda plazma hücrelerinde politipik reaksiyon görüldü. Seri kesitlerde, lenfoid agregat yapısı ya da HHV-8 pozitifliği tespit edilmedi.

Hasta, POEMS sendromu, HHV-8 ilişkili Multisentrik Castleman Hastalığı (MCH) ve Kaposi Sarkomu (KS) üçlü birlikteliği olarak değerlendirildi. Hastanın yatışı planlanarak, 18 Temmuz 2025 tarihinde daratumumab, bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (D-VCd) rejimi ile birlikte bifosfonat tedavisine başlandı. Ayrıca, sınırlı alandaki Kaposi sarkomu lezyonuna yönelik radyoterapi planlandı.

Tartışma: Çalışmamızda, HIV negatif ve HHV-8 pozitif olan, eş zamanlı Castleman hastalığı, Kaposi sarkomu ve POEMS sendromu tanısı alan 65 yaşında bir olguyu sunduk. 2015 yılında Barbarov ve arkadaşları, hemofagositik sendrom gelişmiş HIV negatif Kaposi sarkomu hastasında fulminan HHV-8 ilişkili Castleman hastalığını bildirmişlerdir. Literatürde, Kaposi sarkomu ile multipl miyeloma birlikteliği rapor edilmiş ve bu vakalarda HHV-8'in rolü vurgulanmıştır. Ancak HHV-8'ün multipl miyeloma patogeneziyle doğrudan ilişkili olmadığı, viral IL-6 üretiminin anormal plazma hücre proliferasyonunu tetikleyebileceği öne sürülmekle birlikte, mekanizmaların henüz tam olarak aydınlatılmadığı belirtilmektedir (12,13). Türkiye'den bildirilen bir olguda ise, HIV negatif, HHV-8 pozitif Castleman hastalığı tanısı konan ve multipl miyeloma ile Kaposi sarkomu eşlik eden bir hasta yer almaktadır. Bu hastaya gansiklovir ve metilprednizolon tedavisi başlandıktan sonra rituksimab uygulanmış; ancak rituksimab infüzyonunun 24. saatinde gelişen şok sonucu hasta yaşamını yitirmiştir (10,11).

MCH ve ilişkili malignitelerin tedavisi karmaşıktır. Mevcut verilere göre, HHV-8 ile ilişkili MCH'de birinci basamak tedavi olarak rituksimab önerilmektedir. Eş zamanlı Kaposi sarkomu varlığında ise tedaviye antrasiklinler (örneğin liposomal doksorubisin) eklenmesi düşünülmelidir. 2014 yılında Ortega ve arkadaşları, yüksek etkili antiretroviral tedavi gören HIV pozitif MCH ve Kaposi sarkomu olan bir hastada, dört siklus rituksimab ile birlikte CHOP (siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizon) kombinasyon tedavisinin olumlu sonuçlarını bildirmiştir (14).

HHV-8 enfeksiyonuna yönelik antiviral tedaviler (gansiklovir, valgansiklovir) ise vaka raporlarıyla sınırlı olup, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. 2020 yılında Plachouri ve arkadaşları ise, HIV negatif MCH ve eş zamanlı Kaposi sarkomu tanısı alan bir hastada, valgansiklovir ve rituksimab ve CHOP rejimi ile başarılı bir tedavi uygulamışlardır (14,15).

Khan ve arkadaşları, bortezomib ve deksametazon ile tedavi edilen, ardından talidomid ile idame tedavisi uygulanan MCH ve multipl miyeloma vakalarını bildirmiştir. Tedavi sonucunda lenf düğümlerinde belirgin gerileme ve monoklonal proteinde %90 azalma dahil olmak üzere anlamlı iyileşme sağlanmıştır (16).

Faizan ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, POEMS sendromunun tedavisinde immünomodülatör ilaçlar (IMID'ler), proteazom inhibitörleri, anti-CD38 antikorları ve alkilleyici ajanlar gibi çeşitli ilaç sınıflarının terapötik potansiyeline dikkat çekilmiştir. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda yüksek doz melfalan ve ardından otolog kök hücre naklinin POEMS sendromlu hastalarda monoklonal proteini azalttığı ve hastalığın kontrol altına alınmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (16,17,18).

Bu vakada olduğu gibi, birden fazla patolojinin bir arada bulunduğu durumlarda tanı ve tedavi süreci zordur ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Olgumuz, bu nadir birlikteliğin tanı ve yönetiminde farkındalığın artırılması açısından önem taşımaktadır.

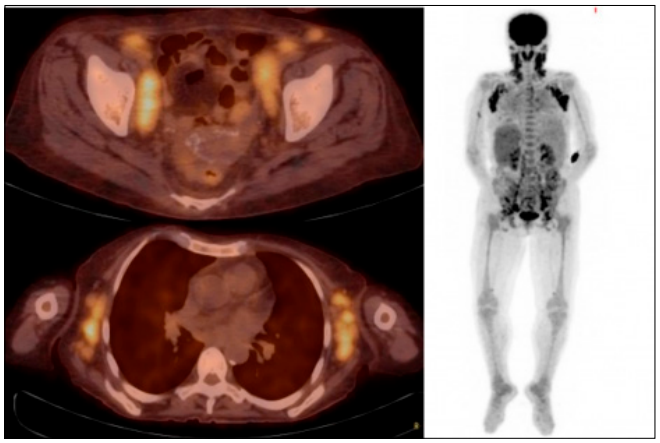
Anahtar kelimeler: Castleman hastalığı, POEMS, Kaposi sarkomu, HHV-8, HIV

Kaynaklar

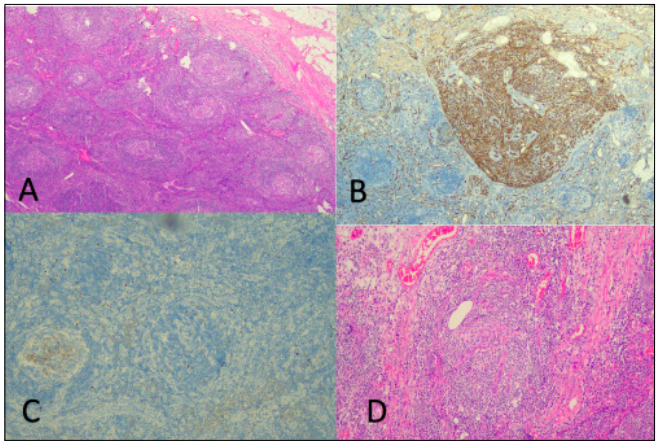
1. Castleman Hastalığı. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016;38(3):6-16.
2. Bonekamp D, et al. The great mimickers: Castleman disease. Semin Ultrasound CT MRI. 2014;35(3):263-271.
3. Eward WC, et al. Extranodal Castleman disease of the extremities. Skeletal Radiol. 2014;43(11):1627-1631.
4. Polizzotto MN, et al. Cytokines in HHV-8-associated MCD. Blood. 2013;122(26):4189-4198.
5. Stebbing J, et al. Plasma HHV-8 DNA predicts relapse in HIV-MCD. Blood. 2011;118(2):271-275.
6. Herrada J, et al. Clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. Ann Intern Med. 1998;128(8):657-662.
7. Cervantes CE, Correa R. Castleman disease and endocrine findings. Cureus. 2015;7(11).
8. Yu H, et al. Castleman variant of POEMS with cerebral infarction. Case Rep.
9. Soumerai JD, et al. Diagnosis and management of Castleman disease. Cancer Control. 2014;21(4):266-278.
10. Frizzera G, et al. Systemic lymphoproliferative disorder with features of Castleman's disease. J Clin Oncol. 1985;3(9):1202-1216.
11. Ismayilov R, et al. Coexistence of MCD, Kaposi's sarcoma, and MM in HIV-negative patient. Eur J Case Rep Intern Med. 2024;11(10):004876.
12. Barbarov I, et al. Fulminant HHV-8-associated Castleman's in HIV-negative KS patient. Isr Med Assoc J. 2015;17:253–255.
13. Kahouli S, et al. Relationship between KS and MM: Role of HHV-8? Pan Afr Med J. 2020;36:85.
14. Hwang JP, et al. HIV-negative MCD with KS on PET/CT. Mol Clin Oncol. 2019;10:318–320.
15. Plachouri KM, et al. Successful remission of HHV-8 KS and MCD under valganciclovir. Dermatol Ther. 2020;33.
16. Khan AA, et al. MCD with MM treated successfully with bortezomib. BMJ Case Rep. 2012.
17. Amabile E, et al. Daratumumab-based therapy in POEMS syndrome. Leuk Res Rep. 2024;22:100491.



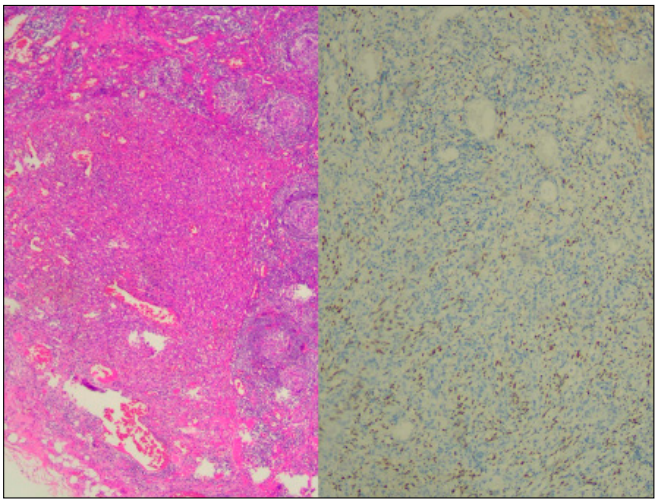
Şekil 1. Alt ekstremitelerde livedo retikülaris paterni



Şekil 2. PET-BT incelemesinde servikal, aksiller, pelvik ve inguinal lenf bölgelerinde yaygın hipermetabolik lenfadenopatiler



Şekil 3. Lenf nodu kesitinde (A) atrofik germinal merkezler ve folliküler hyalinize damarlar (H&E), (B) CD34 ile belirgin vasküler proliferasyon, (C) HHV-8 (LANA-1) pozitif plazmablastlar (nükleer kahverengi boyanma) ve (D) parakortikal alanda plazma hücresi artışı ile matür lenfositler izlenmektedir.



Şekil 4. Sol taraftaki mikroskop görüntüsü kaposi alanı (Hematoksilin-eosin boyama), sağdaki HHV-8 (LANA-1) pozitif plazmablastlar (kahverengi/nükleer boyanma) görülmektedir

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-38 **Referans Numarası: 346**

APLASTİK ANEMİ VE DİSMORFİK BULGULARLA SEYREDEN PEDİATRİK OLGUDA TÜM EKZOM DİZİLEME TEKRAR ANALİZİ İLE ADAY VARYANTLARIN BELİRLENMESİ

Karen Telciyan[1,3], Gizem Önder[2,3], Koray Yalçın[4,5], Özlem Akgün Doğan[3,6], Özkan Özdemir[3,7], Özden Hatırnaz Ng[3,7]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genom Çalışmaları Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Ve Moleküler Biyoloji, İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul, Türkiye
[4]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[5]Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[6]Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Abd, İstanbul, Türkiye

Amaç: Aplastik anemi, kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin yetersizliği ile seyreden nadir fakat ciddi bir hematolojik hastalıktır. Çoğu olguda edinsel nedenler ön planda olsa da özellikle pediatrik vakalarda genetik kökenli formlar da görülebilmektedir. Dismorfik özelliklerin eşlik ettiği aplastik anemi vakaları oldukça nadirdir ve bu durumlarda genetik varyant tespiti hem hastalığın etiyolojisinin aydınlatılması hem de klinik yönetimin şekillendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, 2020 doğumlu ve aile öyküsünde akrabalık bulunan bir pediatrik aplastik anemi hastasında genetik etiyolojinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastada fenotipik olarak öne çıkan bulgularda aplastik anemi, immün yetmezlik, mikrosefali, gelişimsel gecikme, nöbet, ciltte hiperpigmentasyon, oral lökoplaki ve dismorfik bulgular (mikrognati, belirgin alın) gözlenmiştir. Bu doğrultuda, daha önce dış merkezde tüm ekzom dizileme (TED) gerçekleştirilmiş ancak ilişkilendirilmiş bir varyant belirlenmemiştir. Hastayı takip eden hekim, ilgili veri ile TED tekrar analizi için merkezimize başvurmuştur. Verinin biyoinformatik filtreleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, aday varyantların önceliklendirilmesi, Sanger dizileme ile doğrulanması ve olası genetik tanının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Dış merkezde elde edilen TED ham verileri hasta tarafından merkezimize yönlendirilmiş ve ACURARE tekrar analizi programına dahil edilmiştir. Dizileme verileri kalite kontrol ve hizalama adımlarının ardından varyant çağrımı yapılarak biyoinformatik incelemeye alınmıştır. Varyant filtreleme ve önceliklendirme sürecinde Gennext platformu kullanılmıştır. Analiz öncesi hasta pediatrik genetik uzmanı tarafından yeniden değerlendirilmiş ve hastanın fenotipik özellikleri Human Phenotype Ontology (HPO) terimleri ile eşleştirilmiş; ayrıca klinik tabloda aplastik anemi bulgusu bulunması nedeniyle Fanconi anemisi ile ilişkili genler de

filtreleme sürecine dahil edilmiştir. Filtrelemeler hem gen listesiyle hem de gen listesiz gerçekleşmiştir.

Biyoinformatik değerlendirme sırasında varyantların patojenite potansiyelini belirlemek amacıyla farklı skorlamalar kullanılmıştır. Bu kapsamda AlphaMissense, CADD, ClinPred, GERP++ skorları, ClinVar kayıtları ve gnomAD allel frekansları göz önünde bulundurulmuştur. Elde edilen varyantların klinik anlamı, ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterleri doğrultusunda sınıflandırılmıştır.

Aile öyküsünde akrabalık bulunması sebebiyle öncelikli olarak homozigot varyantlar dikkate alınmıştır. Filtreleme yaklaşımları sayesinde hem fenotip-genotip korelasyonu hem de kalıtım modeli dikkate alınarak aday varyantlar ortaya çıkarılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: İlk yapılan analizlerde tanısal bir sonuca ulaşılamaması üzerine hastaya ait veriler TED tekrar analizi ile yeniden değerlendirilmiş ve bu kez biyoinformatik filtreleme sürecine hastanın fenotipik özellikleriyle birlikte Fanconi anemisi ile ilişkili genler de dahil edilmiştir. Bu analiz sonucunda iki aday varyant ön plana çıkmıştır. İlk olarak, *SETD2* geninde heterozigot olarak bulunan yanlış anlamlı c.7005G>C (p.Gln2335His) varyantı saptanmıştır. İkinci aday ise *TERT* geninde homozigot yanlış anlamlı c.2495C>T (p.Pro832Leu) varyantıdır. Her iki varyant da mevcut veri tabanlarında daha önce hastalıkla ilişkilendirilmemiş olup American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre belirsiz klinik öneme sahip varyant (VUS) (PM2, PM3) olarak sınıflandırılmıştır. Ancak fenotip-genotip uyumu ve biyoinformatik skorlamaların sonuçları bu varyantların klinik açıdan önem taşıyabileceğini düşündürmektedir. Doğrulama amacıyla ilgili varyantlar Sanger dizileme yöntemiyle analiz edilmekte olup süreç halen devam etmektedir. Ayrıca diğer genlerdeki incelemeler de sürdürülmekte ve nihai tanısal sonucun tamamlanan analizler sonrasında netleşmesi beklenmektedir. Hematolojik hastalıklarda yeni nesil dizileme tabanlı yöntemlerin yeniden analizleri tanıya ulaşmak açısından önemlidir. Ayrıca bu tip genetik kökenli hastalıklarda klinik genetik değerlendirmenin hastanın tanısal seyrini değiştirdiğini göstermektedir. Bu çalışma aynı zamanda, disiplinler arası iletişim ve ortaklıkların, hasta tanı ve tedavisinde başarıyı artırabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aplastik Anemi, Dismorfik Bulgular, Tüm Ekzom Dizileme, Tekrar Analizi

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-39 **Referans Numarası: 403**

HEMATOLOJİDE NADİR BİR OLGU: PROLİDAZ EKSİKLİĞİ

Seda Yılmaz[1], Abdulkadir Baştürk[1]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Giriş: Prolidaz eksikliği, prolin içeren dipeptitlerin birikimine yol açan ve bozulmuş kollajen yıkımına sebep olan, son derece nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır ve çok nadir metabolik bir hastalıktır. Hematoloji pratiğinde metabolik hastalıklar sık rastlanılan hastalıklardan değildir, bu nedenle olgumuzu sunduk.

Olgu: Trombositopeni ve splenomegali nedeniyle hematoloji polikliğine başvuran 20 yaşında kadın hastanın öyküsünde kronik granülomatöz enfeksiyon, kemik ağrısı şikayeti vardı. Fizik muayenesinde geçirilmiş enfeksiyona sekonder ciltte hiperpigmentasyon, burun kökü basıklığı, splenomegali saptandı. Laboratuvar değerlendirmesinde trombositopeni, renal yetmezlik olan hastanın soygeçmişinde kardeşinde de ülsere lezyon ve zeka geriliği öyküsü olduğu öğrenildi. Yapılan gen mutasyon analizinde PEPD geninde homozigotc.911T>G (p.L304R) mutasyonu saptandı.

Tartışma: Prolidaz eksikliği, peptidaz D genindeki mutasyonların neden olduğu nadir görülen otozomal resesif geçişli bir metabolik bozukluktur. Dermatolojik bulgular en yaygın olanıdır ve genellikle alt ekstremitelerde iyileşmeyen ülserleri içerir. Bunun dışında karakteristik fasial anomali, mental anormallikler ve hematolojik anormallikler mevcuttur. 1-2/ milyon canlı doğumda meydana geldiği tahmin edilmektedir ve tanı konulan vaka sayısı dünyada oldukça azdır. Nadir olması nedeniyle, en nadir metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilir. Splenomegali ve sitopeni etyolojisinde metabolik hastalıklar da akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Splenomegali, trombositopeni, prolidaz eksikliği

Kaynaklar

1. Khushdil A, Murtaza F: A case of 13-year-old girl with prolidase deficiency . J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017, 29:355-7.
2. Ullah S, Tonks A, Khan AU, Alruwaili AM, Iodhi MA: A case report of rare disease prolidase deficiency in a 15-year-old Pakistan boy. J Rare Dis Res Treat. 2022:1-4.
3. Hajjar N, Kabbani M, Tannous R, Lebre AS, Megarbane A, Minari A, El Sayed F: Prolidase deficiency causing recalcitrant leg ulcerations in siblings. Adv Skin Wound Care. 2021, 34:1-4.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-40 **Referans Numarası: 155**

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ : KONVANSİYONEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ İLE TEK MERKEZ SONUÇLARI

Denis Çetin[1], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[2], Derya Demir[2], Mine Hekimgil[2], Emin Karaca[3], Haluk Akın[3], Hale Bülbül[4], Mahmut Töbü[1], Nur Akad Soyer[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]İzmir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Amaç-Arkaplan: Blastik plazmasitoid dentritik hücreli neoplazi(BPDHN), hem myeloid hem de lenfoid malignitelerin özelliklerini taşıyan, oldukça agresif bir klinik fenotip ve hasta yönetimi açısından tarihsel olarak zorlu bir seyir gösteren özgün bir hematolojik malignitedir.[1,2,3] BPDHN; cilt, kemik iliği, lenf nodu ve merkezi sinir sistemi/beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumunun dikkat çekici derecede yüksek insidansı dahil olmak üzere 4 birincil bölgenin tutuluşu ile karakterizedir.[4] IL-3Rα yüzey belirtecinin (CD123+), CD4+ ve CD56+'nın ifade edildiği üçlü pozitiflik, çoğu vakada BPDHN tanısının en iyi bilinen yönü olmaya devam etmektedir. Tanıda neredeyse %100 özgüllüğe ulaşmayı sağlayan TCL1, TCF4 ve CD303'ün eklenmesi, bu karmaşık nadir malignitenin teşhisine büyük ölçüde yardımcı olmuştur.[5] Moleküler düzeyde BPDHN, miyelodisplastik sendrom (MDS), kronik miyelomonositik lösemi (CMML) veya akut miyeloid lösemi (AML) gibi miyeloid malignitelere benzer olma eğilimindedir, çünkü grupların tekrar tekrar tanımladığı en yaygın mutasyonlar veya varyantlar TET2, ASXL1, RAS ve ZRSR27 gibi splicing faktörü mutasyonlarıdır.[6,7]

Merkezimizde tanı konan ve takip edilen 13 hastanın klinik, sitogenetik özellikleri ve aldığı tedaviler incelenmiştir. Son yıllarda hedefe yönelik geliştirilen tedavi seçeneklerinin artması ile sağkalım oranı yükselse de bu ilaçlara her ülkede ulaşılamamaktadır. Bu nedenle hedeflenmiş tedaviler dışında en uygun tedavi konusunda tartışmalar sürmektedir.

Yöntem: Merkezimizde son 10 yılda blastik plazmasitoid dentritik hücreli neoplazi tanısı alan olguların demografik verileri, sitogenetik özellikleri ve verilen tedaviler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Kayıtlarına ulaşılabilen 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anındaki ortanca yaş 64 (19-76) idi. 9 (%69) hastada tanı anında cilt tutuluşu , 8 (%61) hastada kemik iliği tutuluşu, 6 (%46) hastada lenf nodu tutuluşu, 1 hastada ise santral sinir sistemi tutuluşu saptandı. 11 (%84) hasta tedavi alabildi, 2 (%16) hasta tedavi alamadı ya da tedaviyi reddetti. İndüksiyon rejimi olarak 4 (%31) hastaya HYPER-CVAD, 3 (%23) hastaya 3+7 (antrasiklin-sitarabin), 2 (%15) hastaya hipometile edici ajan ve venetoclaks kombinasyonu verildi. Karyotip bakılan 5 (%39) hastanın sadece birinde kompleks karyotip saptanırken 2 hastaya NGS çalıştırılabildi ve 2 hastada ASXL1 ve TET2 pozitifliği saptandı. 5 (%38) hasta remisyona ulaştı, 2 (%15) hasta allogeneik kök hücre nakli olabildi. Genel sağkalım 7±6,17 ay olarak hesaplandı. 1 yıllık sağkalım %46,2 ± 13,8, 2 yıllık sağ kalım % 18,5 ± 11,5 olarak hesaplandı. Remisyona giren hastalarda genel sağkalım 17±4,3 ay, girmeyenlerde ise genel sağkalım 2± 1,41 ay saptandı (p: 0,12).

Sonuç: Blastik plazmasitoid dentritik hücreli neoplazi kendine has özelliklere sahip agresif seyirli bir hastalıktır. Ülkemiz gibi birçok ülkede de hedefe yönelik tedavi seçeneklerine ulaşılamamakta, konvansiyonel rejimler ile hastaların remisyona girme olasılığı düşük olmakta ve bu nedenle tek küratif tedavi seçeneği olan allojeneik kök hücre nakline gidiş oranı düşük kalmaktadır. Hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin yetim ilaç statüsünde olduğu bu hastalık konusunda farkındalık oluşturulmalı ve klinik şüphe halinde bu konuda deneyimli hematopatologların bulunduğu merkezlere yönlendirilmesi iyi olacaktır.

Anahtar kelimeler: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm

Kaynaklar

1. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al; GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013;98(2):239-246.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-951.
3. 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.
4. Pemmaraju N, Wilson NR, Khoury JD, et al. Central nervous system involvement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood. 2021;138(15): 1373-1377.
5. Sukswai N, Aung PP, Yin CC, et al. Dual expression of TCF4 and CD123 is highly sensitive and specific for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Am J Surg Pathol. 2019;43(10):1429-1437.
6. Beird H, Yin CC, Khoury JD, et al. TET2 truncating Mutations predict a worse outcome in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood Adv. 2023;7(10):2000-2003.
7. Togami K, Chung SS, Madan V, et al. Sex-biased ZRSR2 mutations in myeloid malignancies impair plasmacytoid dendritic cell activation and apoptosis. Cancer Discov. 2022;12(2):522-541.

51. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

28 Ekim-2 Kasım 2025, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Poster Bildiriler

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-01 **Referans Numarası: 2**

RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA POLİSİTEMİA VERA TANILI BİR HASTADA EŞ ZAMANLI HEPATİT B REAKTİVASYONU VE SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Taha Ulutan Kars[1], Metin Bağcı[1]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji, Konya, Türkiye

Amaç: Polisitemia vera (PV), eritrositoz, JAK2 mutasyonu ve tromboz riski ile karakterize kronik bir miyeloproliferatif neoplazmdır. Ruksolitinib, hidroksiüreye dirençli veya intoleran PV hastalarında kullanılan bir JAK1/2 inhibitörüdür. Ancak, immün sistemi baskılayan etkisi nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonlar ve otoimmün yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu bildiride, ruksolitinib tedavisi sırasında eş zamanlı olarak hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu ve sıcak tip otoimmün hemolitik anemi gelişen nadir bir PV olgusu sunulmaktadır.

Olgu: 58 yaşında erkek hasta, bilinen ek hastalığı ve tromboz öyküsü olmadan polisitemia vera tanısı aldı. Tanıda hemoglobin (Hb) düzeyi 22,9 g/dL, EPO düzeyi baskılı, dalak uzunluğu 176 mm olarak saptandı. Periferik kanda JAK2 V617F mutasyonu %25 varyant alel frekansı (VAF) ile pozitifti. Kemik iliğinden yapılan yeni nesil dizi analizi (NGS) ile JAK2 V617F mutasyonu %60 VAF ile doğrulandı, ek mutasyon saptanmadı. Düşük riskli hasta grubunda değerlendirilen hastaya asetilsalisilik asit başlandı. Ancak, takiplerinde aralıklı flebotomiye rağmen Hb düzeyleri >20 g/dL seyretmeye devam etti. Bunun üzerine yüksek doz hidroksiüre tedavisi başlandı.

Üç ay sonunda yeterli yanıt alınamaması, Hb düzeylerinin hâlâ 20 g/dL üzerinde olması ve flebotomi ihtiyacının sürmesi nedeniyle hidroksiüre kesilerek ruksolitinib 10 mg günde iki kez başlandı. Üç aylık takipte Hb düzeylerinde kısmi düşüş gözlense de <16 g/dL hedefi sağlanamadığı için doz 15 mg günde iki kez olacak şekilde artırıldı. Bu dozla hedef Hb düzeylerine ulaşıldı ve hasta bu dozda tedavisine devam etti.

Ruksolitinib tedavisinin 14. ayında hastada halsizlik ve ikter gelişti. Yapılan laboratuvar değerlendirmesinde Hb: 11,5 g/dL, AST: 311 U/L, ALT: 540 U/L, total bilirubin: 5,58 mg/dL, direkt bilirubin: 3,34 mg/dL ve LDH: 428 U/L olarak saptandı. Önceki tetkiklerinde anti-HBs ve total anti-HBc pozitif, HBsAg negatif olan hastanın yeni tetkiklerinde HBsAg, HBeAg ve anti-HBe pozitifliği ile birlikte HBV-DNA düzeyi 772.066 IU/mL olarak saptandı ve HBV reaktivasyonu tanısı kondu. Aynı dönemde yapılan anemi araştırmasında periferik yaymada normositik eritrositler, belirgin polikromazi; biyokimyasal incelemede indirekt hiperbilirubinemi, retikülositoz, düşük haptoglobulin düzeyi ve pozitif direkt Coombs (IgG) testi tespit edildi. Bulgular sıcak tip otoimmün hemolitik anemi ile uyumlu bulundu.

Ruksolitinib tedavisi kesildi. HBV reaktivasyonu için entekavir 0,5 mg/gün başlandı. Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi nedeniyle oral metilprednizolon 0,5 mg/kg/gün (48 mg/gün) dozunda başlandı. Tedavi sonrası laboratuvar parametrelerinde ve Hb düzeylerinde belirgin düzelme izlendi. İlk ay sonunda ruksolitinib 10 mg günde iki kez olarak yeniden başlandı. Altı hafta boyunca tam doz steroid tedavisi sürdürüldükten sonra, iki haftada bir doz azaltımı ile tedavi sonlandırıldı (16 mg/gün → 8 mg/gün → 4 mg/gün).

Takiplerinde transaminazlar, bilirubin, LDH ve Hb düzeyleri tamamen normale döndü. Hasta halen entekavir, ruksolitinib ve asetilsalisilik asit tedavileri altında komplikasyonsuz olarak izlenmektedir.

Sonuç: Bu olgu, ruksolitinib tedavisi altında gelişen hem HBV reaktivasyonu hem de sıcak tip otoimmün hemolitik anemin eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Ruksolitinib gibi immün sistemi etkileyen ajanlarla tedavi edilen hastalarda, tedavi öncesi viral serolojik taramanın yapılması ve otoimmün komplikasyonlar açısından yakın laboratuvar izleminin önemi bir kez daha vurgulanmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile bu komplikasyonlar yönetilebilir ve tedavi güvenle sürdürülebilir.

Anahtar kelimeler: ruksolitinib, hepatit B, hemolitik anemi

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-02 **Referans Numarası: 12**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM/KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA OTOİMMÜN/ OTOİNFLAMATUVAR HASTALIK BİRLİKTELİĞİ: RETROSPEKTİF BİR ANALİZ

Kübra Kazancı[1], Nergiz Erkut[2]

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

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kurumumuzda ayaktan veya yatarak takip ve tedavi edilen Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Kronik Miyelomonositik Lösemi (KMML) tanılı olgularda otoimmün / otoinflamatuar hastalık birlikteliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2014–2024 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği veya servisinde değerlendirilen; MDS veya KMML tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar verileri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları, MDS/KMML tanısına yönelik sitogenetik incelemeleri, klinik özellikleri ile tanı ve tedavi yaklaşımları; otoimmün / otoinflamatuar hastalık varlığı ve tedavileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 277 MDS ve 42 KMML tanılı olmak üzere toplam 319 hasta dahil edildi. Hastaların %44,8'i kadın, %55,2'si erkek olup; tanı anındaki ortalama yaş 69,4 yıl olarak saptandı. Tanı anında hastaların %74,3'ü (n=237) düşük risk ve %25,7'si (n=82) yüksek risk olarak tespit edildi. Hastaların %16,9'unda (n=54) otoimmün / otoinflamatuvar hastalık birlikteliği tespit edildi. En sık izlenen otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar kollajen doku hastalığı ve Hashimato tiroiditi idi. Otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olan hastalarda otoimmun/otoinflamatuvar hastalığı olmayanlara göre lenfosit sayısı daha düşük olarak izlendi. Ayrıca otoimmün / otoinflamatuvar hastalığı olanlarda olmayanlara göre lösemik transformasyon oranı daha az ve hayatta kalma oranı daha yüksek tespit edildi. Tanı sonrası ortalama sağkalım süresi tüm hasta grubu için 52,9 ay olup; otoimmun/otoinflamatuvar hastalık birlikteliği olan grupta 68,3 ay, otoimmun/otoinflamatuvar hastalık birlikteliği olmayan grupta ise 50 ay olarak sonuçlandı (P=0,03). Tek değişkenli analizde MDS ve KMML hastalarında kadın cinsiyet, lösemik transformasyon yokluğu, düşük hastalık riski, daha az sitopeni sayısı, otoimmün/otoinflamatuvar hastalık varlığı, steroid / sentetik konvansiyonel DMARD kullanımı; lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı , albümin düzeyi ve lenfosit sayısı yüksekliği ile C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve ferritin düzeyi düşüklüğünün daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu gösterdi. Çok değişkenli analizde ise, lösemik transformasyon yokluğu, daha az sitopeni sayısı; trombosit sayısı ve albümin düzeyi yüksekliği ve ferritin düzeyi düşüklüğünün sağkalım için bağımsız olumlu faktör olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma , MDS ve KMML hastalarında edinsel bağışıklık sistemindeki değişimlerin hastalığın seyri ve prognozunda önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, lenfosit sayısının prognostik bir belirteç olabileceği ; ek olarak CRP, albümin ve ferritin gibi inflamatuvar markırlarında prognozu değerlendirmede yol gösterici olabileceğini göstermektedir. Bu bulguların prognostik değere sahip olduğu, ancak mevcut uluslararası skorlama sistemlerine entegrasyonu için daha fazla çalışmaya ve bu bulguların farklı kohortlarda doğrulanmasına ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

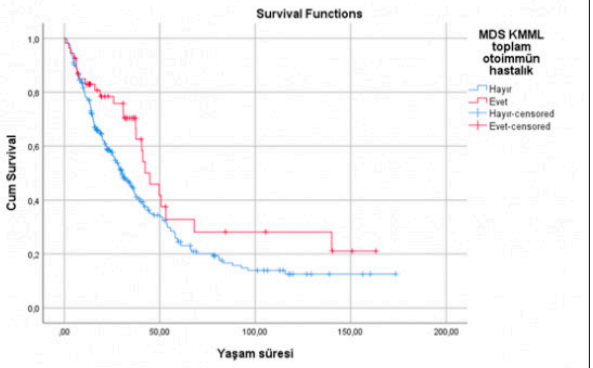
Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik Sendrom (MDS), Kronik Miyelomonositik Lösemi (KMML), Otoimmün Hastalık, Otoinflamatuar Hastalık, Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)

Tablo 1. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre yaş ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Toplam otoimmün / otoinflamatuvar hastalık								p
	Hayır				Evet				
	Ort	SS	Med	Min/Max	Ort	SS	Med	Min/Max	
Tanı yaşı (yıl)	69,5	13,4	71,4	18-99	69,3	10,4	69,7	35-91	0,421
Tanı nötrofil sayısı (/ µL)	3665,3	8397,9	1900	100-119290	4198,9	5562,5	2575	2-29260	0,111
Tanı lökosit sayısı (/ µL)	6386,6	10111,7	3900	700 - 130480	7676,9	9967,1	4385	1200-47060	0,251
Tanı lenfosit sayısı (/ µL)	1663,8	1181,7	1425	330-13660	1498,3	1075,5	1280	300-7230	0,017*
Tanı monosit sayısı (/ µL)	974,8	1935,1	400	0-14400	1715,6	4074,3	460	0-21990	0,108
Tanı hemoglobin düzeyi (g/dL)	9,0	1,8	9	3,9-16,8	9,1	1,5	9,4	5-12,7	0,303
Tanı trombosit sayısı (/ µL)	164125	134021	126000	6000-929000	181222	140249	148500	22000-873000	0,214
Tanı CRP düzeyi (mg/L)	18,8	35,8	7,2	0,3-367,8	20,5	33,2	6,7	0,3-192,9	0,729
Tanı albümin düzeyi (g/L)	40,0	4,1	40,8	29-42	38,7	5,5	40	20,3-46	0,258
Tanı sedimentasyon düzeyi (mm/saat)	42,0	29,1	36	2-140	50,4	34,1	44	3-140	0,113
Tanı ferritin düzeyi (ng/mL)	382,6	603,8	233,9	3,6-7381	364,7	497,6	171	12,4-1969	0,196

Tablo 3. MDS/KMML olan hastalarda risk faktörlerinin ölüme etkisinin çok değişkenli analizi

	OR	%95 GA		p
Hasta cinsiyeti (ref: erkek)	0,736	0,503	1,077	0,114
Lösemik transformasyon (ref: yok)	1,758	1,187	2,605	0,005*
Risk grubu (ref: düşük)	1,303	0,854	1,989	0,220
Sitopeni derecesi (ref: 0/1)	2,011	1,182	3,422	0,010*
Toplam otoimmün hastalık (ref: hayır)	1,516	0,640	3,590	0,344
Steroid (ref: hayır)	0,679	0176	2,620	0,574
Sentetik konvansiyonel DMARD (ref: hayır)	0,343	0,088	1,340	0,124
Tanı yaşı (ref: 65 yaş altı)	1,272	0,846	1,913	0,248
Lökosit (ref: 4000/µL altı)	1,206	0,701	2,075	0,498
Nötrofil (ref: 1500 /µL altı)	0,967	0,585	1,598	0,896
Lenfosit (ref: 1000/µL altı)	0,799	0,490	1,303	0,369
Trombosit (ref:100000/µL altı)	0,585	0,363	0,943	0,028*
CRP (ref: 5 mg/L altı)	1,430	0,976	2,094	0,066
Albümin (ref: 35 g/L altı)	0,588	0,344	1,004	0,052*
Ferritin (ref: 100 ng/mL altı)	1,730	1,095	2,732	0,019*

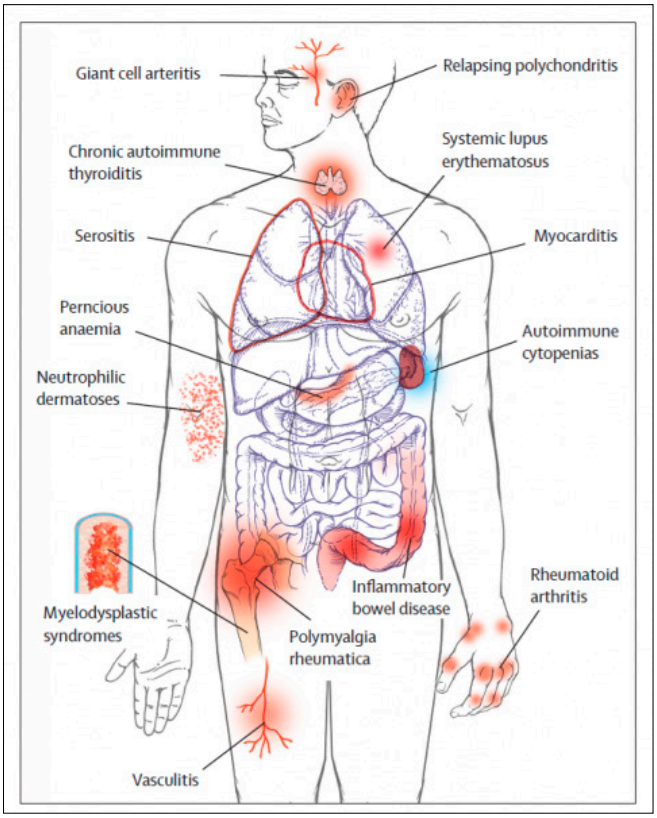


Otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığı	Beklenen süre (ay)				Sağkalım		LogRank testi
	N	Ort	%95 GA		n	%	p
Yok	265	**49,923**	42,130	57,717	87	32,8	**0,030***
Var	54	**68,263**	46,837	44,780	29	53,7	

Şekil 2. MDS ve KMML hastalarında otoimmün / otoinflamatuvar hastalık varlığına göre sağkalım oranı ve beklenen sağkalım süresi

Tablo 2. MDS ve KMML hastalarının otoimmün / otoinflamatuvar hastalık durumuna göre cinsiyet ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Otoimmün/otoinflamatuvar hastalık				P
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	152	57,4	24	44,4	0,082
	Kadın	113	42,6	30	55,6	
Hastalık tipi	MDS	232	87,5	45	83,3	0,539
	KMML	33	12,5	9	16,7	
Lösemik transformasyon	Yok	135	50,9	37	68,5	0,006*
	Var	65	24,5	3	5,6	
	Bilinmiyor	65	24,5	14	25,9	
Risk skoru	Düşük	193	72,8	44	81,5	0.185
	Yüksek	72	27,2	10	18,5	
Sitopeni derecesi	Yok / Monositopeni	127	47,9	32	59,3	0,116
	Bisitopeni	90	34,0	18	33,3	
	Pansitopeni	48	18,1	4	7,4	
Yanıt durumu	Yok	88	33,2	19	35,2	0,618
	Var	161	60,8	30	55,6	
	Bilinmiyor	16	6,0	5	9,3	
Son durum	Eksitus	178	67,2	25	46,3	0,004*
	Hayatta	87	32,8	29	53,7	



Şekil 1. Miyelodisplastik sendromlu hastalarında sık görülen otoimmün / otoinflamatuvar hastalıklar

Pediatrik Akut Lösemiler

P-03 **Referans Numarası: 19**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ RELAPSINDA KAN SAYIM CİHAZI SCATTERGRAM WNR KANALINDA FSC X SFL DAĞILIM GRAFİĞİNİN BOS BLAST AYIRIMINDA KULLANILMASI

Davut Albayrak[1], **Canan Albayrak**[1]

[1]*Medicalpark Samsun Hastanesi*
[2]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Akut lenfoblastik lösemide relaps tanısında beyin omirilik sıvısında hücre görüldüğünde bu hücrelerin blast olup olmadığının ayırımı zorluk taşır. Normal lenfositler bazı hallerde bosta bulunabilir ve karışıklık yaratır. Lösemi dışı viral enfeksiyon, kısmi travmatik LP gibi sebepler buna örnektir. Bu durumlarda blastları ayırt etmek için akan hücre ölçerle doğrulama ihtiyacı vardır.

Sismex cihazı kan sayımında nükleik asit boyası kullanma sı sebebiyle daha fazla DNA ve RNA taşıyan blastların ayırt edilmesine imkan vermektedir.

Biz MSS tutulumu olan ve tutulumu patolojik olarak tanımlanmış bir hastada bu farkı WNR kapısında blastların diğer hacrelerden farklı bir yere götüğünü gördük. Bu önemli yardımcının işimize katkısının farkedilmemiş olabilieceğini düşündük.

10 yaşında erkek hasta akut lenfoblastik lösemi ,CNS3 tanısı ile protokol 1b almış. Hasta 50 günde başvurdu. Baş ağrısı ve kusma şikayeti vardı. bosta 92 lenfoblast görüldü. Hastanın blastları patoloji raporunda doğrulandı. WNR kanalında hücrelerin nomal yerleşiminden daha ileride SFL değerinde kümelendiği görüldü. Hastanın intratekal 3 lü tedavilerden sonra blastları bostan kayboldu, bağş ağrısı ve kusması kayboldu. Tedavisine devam ediyor.

Kan sayım cihazının yaygın olarak kullanılıyor ve hızla sonuç veriyor. Fakat akan hücre ölcerde DNA indeksine benzer özellikle blastları ayırabilen DNA boyası kullanın cihazların bu WNR kanal özelliğinin hematoloji uzmanlarına hızlı tanıda yardımcı olabileceğini hatırlatmak istedik

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, relaps, beyin omirilik sıvısı, MSS relapsı

Kaynaklar

Aparna Ningombam, Shreyam Acharya, Abhirup Sarkar ve Anita Chopra. Scattergram Patterns of Hematological Malignancies on Sysmex XN-Series Analyzer. Journal of Applied Hematology · April 2021 DOI: 10.4103/joah.joah_176_20

wnr sfl kanalı blast grubu sağa kaymış ve ayrı küme yapıyor



Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-04 **Referans Numarası: 25**

TROMBOSİTOPENİ VE AĞIR ANEMİSİ OLAN BİR HASTADA FEDRATİNİB KULLANIMI

Shehla Zakir Shabanova[1,3], Ömür Gökmen Sevindik[2], Zakir Guliyev[3], Günay İsmayılova[3], Günay Musayeva[3], Shabnam Mehdiyeva[3]

[1]Azerbaycan Tıp Üniversitesi
[2]Florence Nightingale
[3]Baku Sağlamlık Merkezi

Özet: Bu olgu sunumunda, 6 yıldan fazla süredir tedavi görmekte olan ve klinik seyri stabil olan 59 yaşındaki bir Myelofibrozis hastasının son 6 ay içerisinde artan B semptomları, splenomegali ve hemoglobin ile trombosit değerlerinde hızlı düşüş yaşaması tartışılacaktır.

Giriş: Primer myelofibrozis, kemik iliğinde JAK2, MPL ve CALR mutasyonlarıyla karakterize klonal bir miyeloproliferatif hastalıktır. Güncel tedavi protokolüne göre hedefe yönelik tedavi, allojenik kemik iliği nakli ile birlikte JAK2 inhibitörlerinin ilaç tedavisi olarak kullanımını içermektedir.

Fedratinib, JAK2'ye selektif inhibitör etkisi gösteren ve myelofibrozis (MF) hastalarında —özellikle ruksolitinib tedavisine yanıtsız veya dirençli olanlarda— etkinliği kanıtlanmış bir ajandır. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) veya Dinamik IPSS'ye göre orta-2 veya yüksek riskli hastalarda kullanımı, Jakarta 2 ve Freedom 2 gibi randomize klinik çalışmalarla onaylanmıştır. Fedratinib, ruksolitinibten farklı olarak, trombosit sayısı 50.000/µL üzerinde olan hastalarda doz azaltımı gerektirmeden uygulanabilmektedir. Bu çalışmalarda, fedratinibin %30-50 oranında dalak hacmini küçültmede ve %35-40 oranında iyi tolere edilmede etkili olduğu gösterilmiştir.

Olgu Sunumu: 59 yaşındaki erkek hasta, 6 yıl önce anemi (Hemoglobin: 10.7 g/dL) ve splenomegali (Dalak: 183x85 mm) ile başvurdu. Lökosit sayısı 14.9 K/µL idi. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrositler ve %2.6 blast hücresi mevcuttu. Fizik muayenede lenfadenopati saptanmadı; ancak dalak kostal kenarın 18 cm altına kadar palpe ediliyordu. Klinik olarak hematolojik bir neoplazm şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde retikülin fibrozisi (2+) ile birlikte hiperhücreli kemik iliği, trilinear maturasyon ve lökosit-eriitrosit prekürsör hücreleri görüldü (Şekil 1). Bulgular fibrotik evrede primer myelofibrozis (PMF) tanısı ile uyumluydu.

JAK2 V617F mutasyonu ve JAK2 ekson 12 genetik testi negatif, ancak MPL-1 gen mutasyonu %55.48 oranında W515K pozitif saptandı. DIPSS plus risk sınıflamasına göre hasta "orta-1 risk" olarak değerlendirildi. Bu süreçte hasta hidroksiüre ile tedavi edildi ve 3 yıl sonra dalakta büyüme nedeniyle ruksolitinib tedavisine başlandı.

Son 6 ayda hastalık agresifleşti; haftada iki kez eritrosit süspansiyonu ve periyodik trombosit transfüzyonları gereksinimi oluştu. 30 mg ruksolitinib tedavisine rağmen dalakta 36 cm boyutunda belirgin splenomegali gelişti. Son dönemde trombosit <20.000, hemoglobin ise 4 g/dL seviyelerine düştü. Artan transfüzyon ihtiyacı ve performans durumu göz önünde bulundurularak fedratinib tedavisine başlandı.

Fedratinib dozu hastanın klinik durumu nedeniyle kademeli olarak artırıldı: ilk hafta 100 mg, ikinci hafta 200 mg ve dördüncü haftaya kadar 400 mg'a çıkıldı. PLT değeri 34.000/µL seviyesinde seyretti ve bu süreçte trombosit transfüzyonu gereksinimi olmadı. Yalnızca 1 kez eritrosit süspansiyonu verildi. Bu süre zarfında dalak boyutunda minimal bir azalma (360 mm'den 320 mm'ye) gözlendi. Şu anda tedavi, hastanın kan değerleri temel alınarak 400 mg fedratinib ile sürdürülmektedir. Fedratinib tedavisine profilaktik tiamin desteği de eklendi.

Tartışma ve Sonuç: Fedratinib'in yakın zamanda onaylanması, özellikle nakil için uygun olmayan ve orta-yüksek riskli myelofibrozis (MF) hastaları için mevcut olan sınırlı tedavi seçeneklerine önemli bir katkı sağlamıştır. Hem daha önce JAK inhibitörü kullanmamış hem de ruxolitinib tedavisi almış hastalarda fedratinib, splenomegaliyi azaltmış ve MF'ye bağlı semptom yükünü hafifletmiştir.

Özetle, derin trombositopeni ve anemisi olan bir hastada Fedratinib tedavisine başlamak, trombositopeninin kötüleşme riskini artırsa da, bu olgumuzda kısa sürede olumlu klinik yanıt gözlemlenmiştir. Bu olguyu yazmaktaki amacımız, ruxolitinib tedavisinden artık fayda görmeyen, nakil adayı olmayan, masif splenomegali, ileri düzey trombositopeni ve ciddi anemiye sahip bir hastada Fedratinib'in kısa vadeli faydasını rapor etmektir.

Fedratinib tedavisinin 4. haftası sonunda dalak boyutunda 360 mm'den 320 mm'ye azalma saptanmış; anemi ve trombositopenide klinik olarak olumlu seyir gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Fedratinib Hidrochlorid, Splenomegali, Janus Kinase 2(JAK2)

Kaynaklar

1. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond M, Jourdan E, ve ark. Orta-2 veya yüksek riskli myelofibrozis hastalarında fedratinib ile yapılan plasebo kontrollü faz III JAKARTA çalışmasının güncellenmiş sonuçları. Br J Haematol. 2021;195:244–248.
2. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, ve ark. Ruksolitinib ile daha önce tedavi görmüş myelofibrozis hastalarında fedratinib: ruksolitinib başarısızlığı için katı kriterlerin kullanıldığı JAKARTA2 çalışmasının güncellenmiş analizi. Am J Hematol. 2020;95:594–603.
3. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, ve ark. Ruksolitinib ile daha önce tedavi edilmiş myelofibrozis hastalarında fedratinibin etkinliği ve güvenliği: Faz 3 randomize FREEDOM2 çalışmasının sonuçları. Blood. 2023;142:3204–3204.
4. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, ve ark. Ruksolitinib ile daha önce tedavi edilmiş myelofibrozis hastalarında fedratinibin etkinliği ve güvenliği (FREEDOM2): çok merkezli, açık etiketli, randomize, kontrollü, faz 3 çalışma. Lancet Haematol. 2024;11:e729–e740.
5. Tefferi A. Primer myelofibrozis: tanı, risk sınıflandırması ve tedaviye yönelik 2019 güncellemesi. Am J Hematol. 2018;93:1551–1560. doi: 10.1002/ajh.25230.
6. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, ve ark. Ruksolitinib ile daha önce tedavi görmüş myelofibrozis hastalarında Janus kinaz-2 inhibitörü fedratinib (JAKARTA-2): tek kollu, açık etiketli, randomize olmayan, faz 2, çok merkezli çalışma. Lancet Haematol. 2017;4:317–324. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30088-1.
7. FDA, Fedratinib'in myelofibrozis tedavisinde kullanımını onayladı. Kasım 2023. İlk yayımlanma: 2019.

8. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, ve ark. Primer veya sekonder myelofibrozis hastalarında fedratinibin güvenliği ve etkinliği: randomize klinik çalışma. JAMA Oncol. 2015;1:643–651. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1590.
9. Tefferi A. Primer myelofibrozis: 2021 tanı, risk sınıflandırması ve yönetim güncellemesi. Am J Hematol. 2020;96(1):145–162.
10. Vainchenker W, Constantinescu SN. Hematolojik malignitelerde JAK/STAT sinyal yolakları. Oncogene. 2013;32(21):2601–2613.
11. Myeloproliferatif neoplazmlar için NCCN Klinik Uygulama Kılavuzları (NCCN Guidelines), Sürüm 1.2025. NCCN'in izniyle kullanılmıştır.

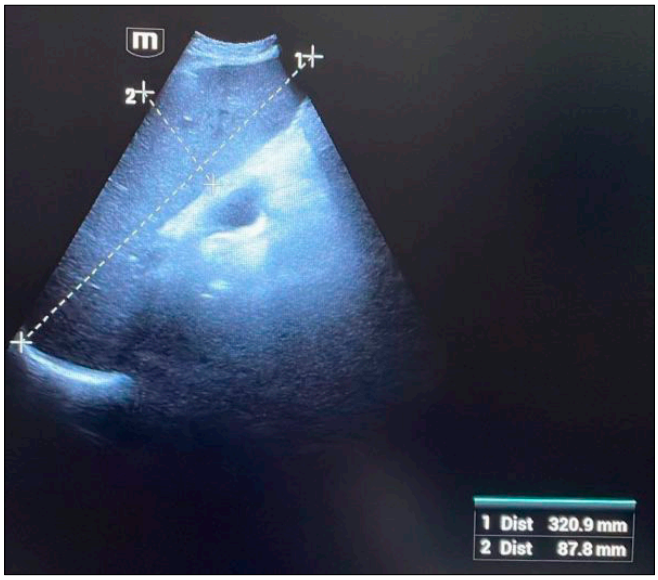


Fig 3



Fig 1

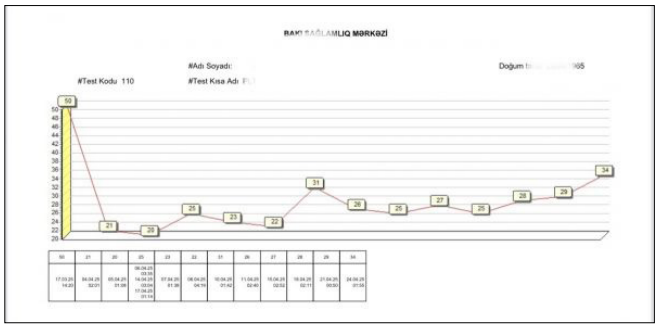


Fig 2

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-05 **Referans Numarası: 27**

VAKA SUNUMU HBA2 YÜKSEKLİĞİ İLE SEYREDEN VE AVN İLE BAŞVURAN BİR HASTADA β-TALASEMİ VARYANTI: C.151C>T MUTASYONU

Şengül Baran Yerlikaya[1], **Halis Yerlikaya**[2]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
[2]*Diyarbakır Özel Batı Hastanesi*

Avasküler nekroz (AVN), kemik dokusunun kanlanmasının bozulması sonucu gelişen, ilerleyici seyirli bir patolojidir. Etiyolojisinde kortikosteroid kullanımı, travma, alkolizm ve bazı hematolojik hastalıklar yer alır. Talasemi taşıyıcılığı ile AVN arasındaki ilişki oldukça nadir bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, bilateral femur başı AVN ile başvuran 28 yaşındaki erkek hastada, hemoglobin elektroforezinde HbA2 düzeyinin %3.7 olarak saptanması üzerine yapılan genetik incelemede β-globin geninde c.151C>T (p.Pro51Ser) mutasyonu belirlenmiş; bu varyantın AVN gelişimi ile olası ilişkisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Avasküler nekroz, Talasemi minör, HbA2 yüksekliği, c.151C>T, β-talasemi varyantı.

Giriş: Avasküler nekroz (AVN), özellikle femur başında ortaya çıkan, uzun kemiklerde sık rastlanan ve genellikle ilerleyici bir seyir izleyen ciddi bir ortopedik sorundur. Genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkan bilateral AVN olgularında, altta yatan sistemik ya da hematolojik nedenlerin araştırılması klinik açıdan önem taşır. β-talasemi taşıyıcılığı, sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte, bazı genetik varyantlar daha belirgin klinik etkiler gösterebilir. Bu vaka, klasik β-talasemi minör fenotipi olmaksızın saptanan HbA2 yüksekliği ve izole c.151C>T mutasyonunun eşlik ettiği bir AVN olgusunu içermektedir.

Olgu: Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, iki yıl önce kalça ağrısı şikayeti ile başvurduğu sağlık kuruluşunda yapılan manyetik rezonans görüntülemede bilateral femur başı avasküler nekrozu saptanarak takibe alındı. Özgeçmişinde sigara ve alkol kullanımı, geçirilmiş travma, kortikosteroid kullanımı ve romatolojik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı.

Etiyolojik araştırmalar kapsamında yapılan hematolojik değerlendirmede hemoglobin 14.2 g/dL, MCV 81 fL, ferritin 68 ng/mL olarak saptandı. Hemoglobin elektroforezinde HbA2 düzeyi %3.7 idi. Talasemi taşıyıcılığı ön tanısıyla yapılan genetik analizde β-globin geninde c.151C>T (p.Pro51Ser) mutasyonu heterozigot olarak tespit edildi. Bu varyant daha önce sınırlı sayıda bildirildiğinden, hasta β-talasemi varyantı olarak değerlendirildi.

Hasta ortopedi kliniği tarafından konservatif yaklaşımla izlenmiş ve cerrahi dışı tedavi yöntemleriyle takip edilmiştir.

Tartışma: HbA2 düzeyinin %3.5'in üzerinde olması, klasik olarak β-talasemi taşıyıcılığına işaret eder. c.151C>T (p.Pro51Ser) mutasyonu ise literatürde nadir bildirilen ve fenotipik etkisi değişkenlik gösteren bir varyanttır. Bazı çalışmalarda bu mutasyonun hafif hipokrom-mikrositer anemiye neden olabileceği, bazı olgularda ise asemptomatik kalabildiği belirtilmiştir.

Talasemi taşıyıcılığı ve AVN arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, hemoglobinopatilerde izlenen mikrovasküler disfonksiyon, kronik doku hipoksisi ve vasküler inflamasyon gibi patofizyolojik süreçler AVN'ye zemin hazırlayabilir. Bu olguda c.151C>T varyantının AVN gelişimindeki katkısı net olmamakla birlikte, hastada bilinen diğer risk faktörlerinin olmaması dikkate değerdir.

Sonuç: Bilateral AVN ile başvuran genç hastalarda hemoglobinopati taraması ve gerekirse genetik analiz yapılması tanısal açıdan önemlidir. Bu olgu, β-talasemi taşıyıcılığının nadir varyantlarının da AVN gibi ciddi komplikasyonlara eşlik edebileceğini düşündürmekte; HbA2 yüksekliği saptanan her hastada detaylı moleküler genetik değerlendirme yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Anahtar Kelimeler: Avasküler nekroz, Talasemi minör, HbA2 yüksekliği, c.151C>T, β-talasemi varyantı.

Kaynaklar

Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassaemia Syndromes. 4th ed. Blackwell Science; 2001.
Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Insight into the management of β-thalassemia major: a review. Blood Transfus. 2014;12(1):1-9.

Karimi M, Rachmilewitz EA. Thalassemia intermedia: an update. MedGenMed. 2005;7(3):17.

Tezuka M, et al. Pathogenesis and management of osteonecrosis of the femoral head: a review. J Orthop Translat. 2016;6:28–36.

Giardine B, Borg J, Higgs DR, et al. Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the IthaGenes database. Blood Adv. 2017;1(4):240–249.

Old JM, et al. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2005;240:103-109.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-06 **Referans Numarası: 28**

SPONTAN DALAK RÜPTÜRÜ İLE SEYREDEN DALAK ENFARKTÜSÜ VE HEMOGLOBİN S TAŞIYICILIĞI: NADİR BİR VAKA

Şengül Baran Yerlikaya[1], Mehmet Ali Çelik[1], Sema Tanrıkulu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ve Hematoloji Kliniği, Diyarbakır

Özet: Dalak enfarktüsü, çoğu zaman hematolojik veya vasküler bozukluklara bağlı gelişen, klinik olarak karın ağrısı ile prezente olabilen nadir bir tablodur. Splenik enfarkt sonrası spontan rüptür ise daha da nadirdir ve acil cerrahi gerektirir. Bu yazıda, karın ağrısı ile başvuran, görüntüleme tetkiklerinde dalakta enfarkt ve hilus kollateralleri saptanan, kısa süre içinde rüptür gelişerek splenektomi uygulanan 33 yaşında erkek hasta sunulmaktadır. Yapılan ileri tetkiklerde trombofili, JAK2 ve PNH açısından negatif sonuç alınırken, hemoglobin elektroforezinde HbS (%40.8) saptanarak hemoglobin S taşıyıcılığı tanısı konmuştur. Bu olgu, asemptomatik HbS taşıyıcılığının ciddi komplikasyonlara neden olabileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: Dalak enfarktüsü, hemoglobin S taşıyıcılığı, splenektomi, spontan rüptür, hemoglobinopati

Giriş: Dalak enfarktüsü, splenik arterin ya da dallarının tıkanması sonucu gelişen, nadir görülen ve çoğunlukla sessiz seyreden bir klinik tablodur. Enfarkt etiyolojisinde kardiyoembolik olaylar, koagulopatiler, hematolojik maligniteler ve hemoglobinopatiler rol oynayabilir. Hemoglobin S (HbS) taşıyıcılığı yani sickle cell trait, genellikle klinik olarak asemptomatik olmakla birlikte, nadiren hipoksi, yüksek rakım, şiddetli egzersiz veya enfeksiyon gibi stres durumlarında mikrovasküler tıkanıklıklarla ilişkili komplikasyonlar gösterebilir. Bu yazıda, HbS taşıyıcılığı dışında risk faktörü olmayan ve dalak enfarktüsü ile başlayıp spontan rüptürle seyreden bir olgu sunulmaktadır.

Olgu: 33 yaşında erkek hasta, acil servise ani başlayan, sol üst kadranda lokalize şiddetli karın ağrısı ile başvurdu. Özgeçmişinde bilinen sistemik hastalık, travma, alkol kullanımı veya medikal tedavi öyküsü yoktu.

Fizik muayenesinde sol kadranda belirgin hassasiyet, defans ve rebound alındı. Vital bulgularında taşikardi ve hafif hipotansiyon mevcuttu. Yapılan batın BT'de dalak boyutu 14 cm olarak ölçüldü, parankim homojen olmakla birlikte hilus düzeyinde belirgin venöz kollateraller ve inferior kısımda hipovasküler, infarkt ile uyumlu alanlar saptandı. Her iki böbrek ve mesane normaldi.

Hasta izlemde hemodinamik olarak bozulmaya başladı, yapılan kontrol görüntülemede dalakta infarkt alanlarında progresyon ve pelvik bölgede 54×28 mm boyutunda serbest mayii (muhtemel hemoperitoneum) saptandı. Spontan dalak rüptürü düşünülerek acil laparotomi kararı verildi. Operasyonda dalakta yaygın enfarkt alanları ve kapsül altı hematom izlendi, splenektomi yapıldı.

Etyoloji araştırması kapsamında JAK2 V617F mutasyonu, trombofili paneli (protein C/S, antitrombin III, faktör V Leiden), PNH flow sitometrisi ve ANA/anti-dsDNA tetkikleri yapıldı; tümü negatifti. Hemoglobin elektroforezinde HbA %55.6, HbS %40.8, HbA2 %3.3, HbF %0.3 olarak saptandı. Bu sonuçlar hemoglobin S taşıyıcılığı (sickle cell trait) ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Postoperatif dönemde hasta stabil seyir gösterdi ve splenektomi sonrası aşı takvimi başlatılarak taburcu edildi.

Tartışma: Dalak enfarktüsü, genellikle embolik olaylar, maligniteler ve hemoglobinopatilerle ilişkilidir. HbS taşıyıcılığı olan bireylerde çoğunlukla klinik belirti gözlenmez; ancak hipoksi, dehidratasyon, enfeksiyon gibi durumlar mikrosirkülatuvar oklüzyonlara yol açarak infarkt gelişimini tetikleyebilir. Dalakta enfarkt alanı gelişimi sonrasında kapsül gerginliği ve parankim zedelenmesine bağlı olarak rüptür oluşabilir. Literatürde HbS taşıyıcılığının splenik infarkt ve rüptüre neden olduğu olgu sayısı sınırlıdır.

Bu hastada, HbS dışında enfarktı açıklayabilecek başka risk faktörü saptanmamış, koagülopati dışlanmıştır. İnferior dalak segmentinde saptanan enfarkt alanı ile başlayan süreç, kısa sürede spontan rüptüre ilerlemiş ve splenektomi gerektirmiştir.

Sonuç: Dalak enfarktüsü ile başvuran genç erişkin hastalarda, hemoglobin elektroforezi mutlaka değerlendirilmelidir. HbS taşıyıcılığı, nadir de olsa ciddi komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Bu olgu, asemptomatik HbS taşıyıcılığının spontan dalak rüptürü gibi ağır tablolarla sonuçlanabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: Dalak enfarktüsü, hemoglobin S taşıyıcılığı, splenektomi, spontan rüptür, hemoglobinopati

Kaynaklar

Tsokos GC et al. Splenic infarction and its complications. J Clin Gastroenterol. 1986;8(5):519–24.

Naik RP et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2013;122(3):343–50.

Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. Semin Hematol. 1994;31(3):181–225.

Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. Br J Haematol. 2014;166(2):165–76.

HbVar database: http://globin.bx.psu.edu/hbvar

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-07 **Referans Numarası: 33**

KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ BİR ERKEK HASTADA İMATİNİB'E BAĞLI JİNEKOMASTİ: BİR OLGU SUNUMU

Orkhan Humbatov[1], Oksana Abbasova[2]

[1]Gence Uluslararası Hastanesi
[2]Ulusal Hematoloji Ve Transfüzyoloji Merkezi

Arka Plan: Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL1 füzyon geni ile karakterize edilen ve sürekli aktif bir tirozin kinaz üretimiyle sonuçlanan bir miyeloproliferatif neoplazm olarak sınıflandırılır.[1-3] BCR-ABL'yi hedefleyen birinci nesil tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan imatinibin ortaya çıkması, KML tedavisini kökten değiştirmiş ve hastalıksız sağkalım oranlarını anlamlı düzeyde artırmıştır.[3, 4] İmatinib genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, ödem, bulantı, kas krampları ve döküntü gibi yaygın yan etkilere sahiptir,[3, 5] ayrıca jinekomasti gibi nadir endokrin yan etkiler de görülebilir.[1, 3-8]

Vaka Özeti: Kronik miyeloid lösemi (KML) tanısı konulan ve imatinib tedavisi gören 40'lı yaşlarında erkek bir hasta, ağrı ve şişlik ile karakterize sol taraflı jinekomasti geliştirdi. Yapılan incelemelerde östradiol düzeylerinin yüksek olduğu, diğer üreme hormonlarının ise normal seviyede olduğu görüldü. Jinekomasti, imatinib dozunun günde 600 mg'a çıkarılmasının ardından gelişti ve dozun 400 mg/gün'e düşürülmesinden sonraki üç ay içerisinde tamamen geriledi. Bu vaka, imatinib'in doz bağımlı advers bir etki olarak cinsiyet hormonu dengesinde değişikliklerle sıkça ilişkilendirilen jinekomastiye neden olabileceğine dikkat çekmekte ve jinekomasti yönetiminde doz ayarlamasının etkinliğini vurgulamaktadır.

Sonuç: İmatinib dozunun azaltılmasını takip eden üç ay boyunca, hastada sol meme ağrısı ve şişliği tamamen geriledi. Jinekomasti, ek tıbbi veya cerrahi müdahale gerekmeksizin düzeldi. Mayıs 2025'te yapılan en son takipte, hasta halen imatinib 400 mg/gün kullanırken tam majör moleküler yanıt (BCR/ABL1 %0,000) sergilemeye devam etmektedir; bu da, yan etkinin çözülmesiyle birlikte tedavi etkinliğinin sürdüğünü göstermektedir.

Tartışma: Bu vaka, KML tedavisi gören erkeklerde nadir görülen ancak bilinen bir yan etki olan imatinib kaynaklı jinekomastiye örnek teşkil etmektedir.[1, 4-8] Hasta, imatinib dozunun artırılmasını takiben ağrılı tek taraflı jinekomasti yaşamış ve dozun azaltılmasıyla birlikte bu durum düzelmiştir.

İmatinib'e bağlı jinekomasti, öncelikle c-KIT ve PDGFR tirozin kinazlarının istenmeyen şekilde inhibisyonu ile ilişkilidir.[1, 3-8, 10, 11] Testislerdeki

Leydig hücrelerinde bulunan bu reseptörler, testosteron sentezi ve Leydig hücrelerinin gelişimi için gereklidir.[1, 3-5, 7, 8, 10-12] İmatinib bu reseptörleri inhibe ettiğinde, testosteron düzeylerinde azalmaya yol açabilir ve böylece meme dokusunda östrojen-androjen dengesini değiştirerek glandüler proliferasyonu teşvik eder.[3, 5, 8, 9, 13]

Hastamızın hormonal profili, östrojen seviyelerinde artış olduğunu gösterdi (53,77 pg/ml); bu bulgu, imatinib tedavisi sırasında jinekomastinin artmış östrojen seviyeleriyle ilişkili olduğunu belirten mevcut literatürle uyumludur.[5, 8, 13] Dikkat çekici olarak, hastanın serbest testosteron düzeyleri normal aralıktaydı (8,66 pg/ml), ancak alt sınırda yer almaktaydı. Bu gözlem, jinekomastinin normal testosteron seviyelerine rağmen ortaya çıkabileceğini belirten çalışmalarla uyumlu olup, belirleyici faktörün doku düzeyinde değişen bir östrojen:androjen oranı olabileceğini, testosteronda mutlak bir azalma olmayabileceğini düşündürmektedir. FSH, LH ve prolaktin düzeylerinin normal olması da, temel sorunun muhtemelen birincil gonadal yetmezlikten veya hiperprolaktinemiden ziyade lokalize bir dengesizlik ya da değişmiş periferik metabolizma olduğu hipotezini desteklemektedir.[5, 13, 14]

Bu vakadaki kritik unsurlardan biri, jinekomastinin doz bağımlılığıdır. Hasta, imatinib dozunun 600 mg/gün'e yükseltilmesinin ardından semptomlar gösterirken, dozun 400 mg/gün'e düşürülmesiyle şikayetler gerilemiştir. Bu gözlem, mevcut literatürle de desteklenmektedir; literatürde, daha yüksek imatinib dozları (600–800 mg/gün) ile hormonal anormallikler, özellikle jinekomasti gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir; buna karşın, daha düşük dozlarda (400 mg/gün) bu risk daha düşüktür.[1, 3, 4, 7, 11, 12, 14] Bu kanıtlar, bazı durumlarda yan etkinin imatinib dozunun ayarlanmasıyla etkili şekilde yönetilebileceğini ve böylece tamoksifen veya testosteron replasmanı gibi ek tıbbi tedavilere ya da cerrahi işlemlere gerek kalmayabileceğini göstermektedir.[4, 11]

Bu hastada jinekomastinin göreceli olarak gecikmeli başlaması, imatinib tedavisinin başlatılmasından ve sonraki doz artırımından yaklaşık üç yıl sonra ortaya çıkması, kronik miyeloid lösemi (KML) tanılı erkek hastalarda tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisi sırasında sürekli ve kapsamlı takibin gerekliliğinin altını çizmektedir. Başlangıçtaki testosteron düzeyleri normal görünebilse de, özellikle doz değişiklikleriyle zaman içinde değişiklikler ortaya çıkabilir.[2-4, 7, 12, 14] Hastaların bu potansiyel yan etki konusunda bilgilendirilmesi, erken tanı ve yönetimi kolaylaştırarak tedaviye uyumu sağlamak ve genel yaşam kalitesini artırmak açısından gereklidir.[4, 7, 11, 14]

Anahtar kelimeler: Jinekomasti, İmatinib, Kronik Miyeloid Lösemi

Kaynaklar

1. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, Rossi P, Pecori-Giraldi F, Mariani L, Cambiaghi N, Pogliani E, Corneo G, Gnessi L. İmatinib sonrası kronik miyeloid lösemi erkeklerinde jinekomasti. Lancet. 7 Haziran 2003;361(9373):1954-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13554-4. PMID: 12801741.
2. Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, Dahiya K, Dokwal S, Ghalaut PS, Bala M, Dhankhar R. İmatinibin BCR-ABL pozitif kronik miyeloid lösemi hastalarında erkek üreme hormonları üzerindeki etkisi: Ön rapor. J Onkol Pharm Pract. Ağustos 2014;20(4):243-8. doi: 10.1177/1078155213500686. Epub 21 Ağustos 2013. PMID: 23966360.
3. Li XL, Li M, Tu SK, Fan HJ, Shi ZW, Wang LZ, Tian J, Song K. İmatinib kaynaklı jinekomasti: Olgu sunumu. Exp Ther Med. 11 Eylül 2024;28(5):425. doi: 10.3892/etm.2024.12714. PMID: 39301253; PMCID: PMC11412099.
4. Zhao D, Wang G, Li C, Meng L. İmatinib mesilat ile ilişkili bilateral erkek tipi göğüs büyümesi: Olgu raporu ve literatür incelemesi. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. Şubat 2011;31(1):145-146. doi: 10.1007/s11596-011-0167-z. Epub 19 Şubat 2011. PMID: 21336741.
5. Liu H, Liao G, Yan Z. Gastrointestinal stromal tümörü için imatinib mesilat tedavisi sırasında gelişen jinekomasti: Nadir bir yan etki. BMC Gastroenterol. 2 Kasım 2011;11:116. doi: 10.1186/1471-230X-11-116. PMID: 22047550; PMCID: PMC3217900.
6. Kim H, Chang HM, Ryu MH, Kim TW, Sohn HJ, Kim SE, Kang HJ, Park S, Lee JS, Kang YK. Gastrointestinal stromal tümörün imatinib mesilat tedavisi sonrası eşzamanlı erkek jinekomastisi ve testiküler hidrosel: Olgu raporu. J Korean Med Sci. Haziran 2005;20(3):512-5. doi: 10.3346/jkms.2005.20.3.512. PMID: 15953881; PMCID: PMC2782215.
7. Tanriverdi O, Unubol M, Taskin F, Meydan N, Sargin G, Guney E, Barutca S. Metastatik gastrointestinal stromal tümörlü erkek hastada imatinib ilişkili bilateral jinekomasti ve tek taraflı testiküler hidrosel: Literatür incelemesi. J Onkol Pharm Pract. Haziran 2012;18(2):303-10. doi: 10.1177/1078155211424629. Epub 18 Ekim 2011. PMID: 22009701.
8. Gupta P, Cherian KE, Kapoor N, Fouzia NA, Paul TV. İmatinib kaynaklı jinekomasti. Indian J Endocrinol Metab. Kasım-Aralık 2019;23(6):648. doi: 10.4103/ijem.IJEM_566_19. PMID: 32042704; PMCID: PMC6987781.
9. Eckman A, Dobs A. İlaç kaynaklı jinekomasti. Expert Opin Drug Saf. Kasım 2008;7(6):691-702. doi: 10.1517/14740330802442382. PMID: 18983216.
10. Yelamanchi, Raghav, Gupta, Nikhil, Gupta, Dhruv ve Durga, C.. (2021). İmatinib mesilat kaynaklı meme hastalıkları: Nadir ancak önemli. Indian Journal of Surgery. 84. 1-2. 10.1007/s12262-021-02814-1.
11. Luan C, Zhu Y, Zhao H. İmatinibden Flumatinibe geçiş sonrası kronik miyeloid lösemili hastada jinekomasti. Patient Prefer. Adherence. 21 Eylül 2024;18:1961-1964. doi: 10.2147/PPA.S481333. PMID: 39323606; PMCID: PMC11423840.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-08 **Referans Numarası: 38**

NADİR BİR OLGU: PRİMER KEMİK LENFOMASI

Fadime Nurcan Alhan[1]

[1]*Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi*

GİRİŞ: Primer kemik lenfoması, nadir görülen bir durum olup ,tüm Non-Hodgkin Lenfomaların %1inden azını oluşturur. Vakaların çoğu DBBHL alt tipindedir. ilk başvuru sırasında sistemik hastalık bulgusu olmaksızın kemik veya kemik iliğine sınırlı lenfoma tipi olarak tanımlanmaktadır .Sık etkilenen yaş grubu 20-50 yaş olup erkek üstünlüğü vardır. En yaygın klinik prezentasyonu lokal kemik ağrısı olup , şişlik, patolojik kırık ve nadiren kitle lezyonu ile başvurudur .Tüm iskelette görülebilmekle birlikte, en sık femur, humerus, tibia, omurga ve pelviste görülür. Hastalığın tanısı, nonspesifik klinik sunumu nedeniyle sıklıkla gecikir. Görüntüleme bulguları oldukça değişken ve spesifik değildir. Kesin tanı biyopsi ile konulur ve tedavi kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiden oluşan yaklaşımı içerir.Anahtar kelimeler: Primer kemik lenfoması, Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, eksizyonel biyopsi, KemoterapiVAKA: Bilinen bir hastalığı olmayan 20 yaşında kadın hasta 4-5 aydır ağrı kesicilere yanıtsız ve acile başvurusunu gerektirecek şiddette uyluk ve bacak ağrısı şikayeti ile Ortopedi polikliniğinde değerlendirildi. MR görüntülerinde Sol femur distal metadiafizer bileşkesinde yumuşak doku komponenti de olan, periost reaksiyonuna neden olmuş, sınırları net olarak seçilemeyen lezyon, sağ femur medial kondil anterior kesiminde, sağ tibia proksimal ve distal 1/3 düzeyinde silik hiperdens sınırları net ayırt edilemeyen lezyonlar saptanması üzerine metastaz şüphesi ile Tüm Vücut BT taraması ve MR sonrası , opere edildi. Sol femur lezyon biyopsisi DBBHL olarak raporlanması üzerine Hematoloji polikliniğine refere edildi. Hastanın sistemik sorgusu olağan ve B semptomları yoktu. Biyokimya ve hemogram tetkiklerinde patoloji saptanmadı, LDH normal sınırlarda izlendi. Patoloji raporunda neoplastik hücrelerin, CD 20 ve BCL 6 ile diffüz pozitif, BCL2, CD 3, MUM1, TdT negatif, Kİ 67 indexi %40-50 olarak saptanması üzerine ,yapılan ek genetik tetkiklerde MYC, BCL 2, BCL 6 genlerini içeren translokasyon gözlenmedi. PET CT incelemesinde , Sağ radius proksimalinde (SUVmax: 4.4), sol ulna proksimalinde birden fazla odakta (SUVmax:6.1), sol femur 1/3 distalinde (SUVmax: 24.1), sağ femur distalinde diz eklemi bölgesinde geniş alanda (SUVmax: 21.2), sağ tibiada birkaç odakta (SUVmax: 8.2) ve sağ femur1/3 orta kesiminde fokal (SUVmax: 6.1) olmak üzere iskelet sisteminde birden fazla odakta patolojik aktivite birikimleri ,Kemik iliğinde nonhomojen aktivite dağılımı(SUVmax: 4.3) izlenmiş olup,başka bölgeler ve dokularda patolojik tutulum saptanmadı .(şekil 1) Kemik iliği biyopsisi yapılan hastada kemik iliği tutulumu saptanmadı. Hastaya kemoterapi olarak R-CHOP rejimi başlandı.3 kür R-CHOP sonrası interim PET -CT DS :2-3 olarak izlendi. 6 kür R-CHOP sonrası PET CT de patolojik aktivite artışı gözlenmemiş olup, multıpl kemik lezyonlarının aktivitesi azalmış ve hipometabolik olarak saptandı Hastanın aylık kontrol planı ile Hematoloji polikliniğinde izlemine devam edilmektedir. TARTIŞMA: Primer kemik lenfoması, ilk başvuru sırasında sistemik hastalık bulgusu olmaksızın, kemik veya kemik iliğine sınırlı , iskelet bulgularının başlangıcından sistemik hastalık gelişinceye kadar en az 4-6 aylık bir süre geçen lenfoma olarak tanımlanmaktadır. En yaygın semptomu, etkilenen bölgede dinlenmeyle geçmeyen sinsi, aralıklı ve giderek kötüleşen lokal kemik ağrısıdır. Spesifik bir radyolojik görünümü olmaması nedeni ile , tanısı klinik muayene -görüntüleme ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Primer kemik lenfomasının tedavisi sistemik tedaviye dayanır ve mevcut modaliteler radyoterapi ile birlikte veya radyoterapi olmaksızın kemoterapi içerir ve 5 yıllık genel sağkalım (OS) yaklaşık %70'tir. Cerrahi müdahale 'kırık 'gibi komplikasyonları olan vakalarla sınırlıdır. Şu anda bu malignitenin gelişimiyle ilgili net bir şekilde tanımlanmış bir risk puanlaması bulunmamaktadır . Hastalığın prognozu için ileri yaş, yüksek LDH, düşük ECOG performansı,yüksek IPI , multifokalite ve yumuşak doku genişlemesi kötü prognostik belirteçlerdir.

Sonuç olarak , kemikte görülen destrüktif patolojilerin altında Lenfoma çıkabileceği düşünülmeli ,klinik bulguların sistemik olmaktan çok lokal olduğu hatırlanmalı , tanı koydurucu biyopsi ile tedavi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Primer kemik lenfoması, Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, eksizyonel biyopsi, Kemoterapi

Kaynaklar

1- 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 Mar 2;11(1):42. doi: 10.3390/diseases11010042. PMID: 36975591; PMCID: PMC10047712.

2- Fyllos A., Zibis A., Markou A., Karantanas A. Clinical and Imaging Features of Primary Bone Lymphoma: A Pictorial Essay. Hell. J. Radiol. 2021;6 doi: 10.36162/hjr.v6i2.425

3- Müller, A., Dreyling, M., Roeder, F., Baur-Melnyk, A., Knösel, T., Klein, A., Birkenmaier, C., Jansson, V., & Dürr, H. R. (2020). Primary bone lymphoma: Clinical presentation and therapeutic considerations. Journal of bone oncology, 25, 100326. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100326

4- Jain A., Alam K., Maheshwari V., Khan R., Nobin H., Narula V. Primary Bone Lymphomas-Clinical Cases and Review of Literature. J. Bone Oncol. 2013;2:132–136. doi: 10.1016/j.jbo.2013.07.003

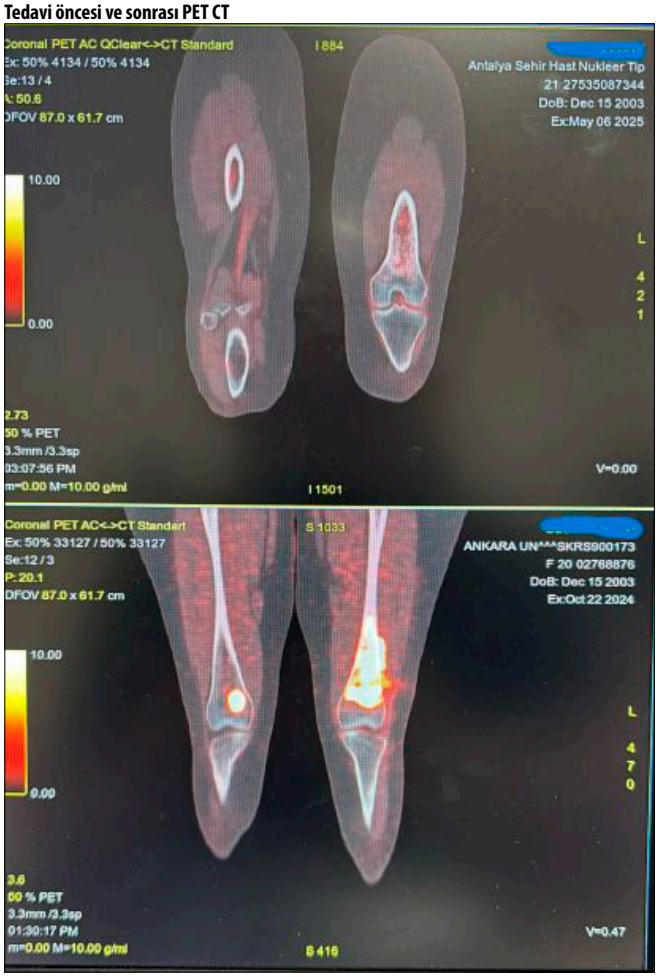
5- Messina C., Christie D., Zucca E., Gospodarowicz M., Ferreri A.J.M. Primary and Secondary Bone Lymphomas. Cancer Treat. Rev. 2015;41:235–246. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.02.001

6- Zinzani PL, Carrillo G., Ascani S., Barbieri E., Tani M., Paulli M., Stefoni V., Sabattini E., Alinari L., Binazzi R., ve diğerleri. Primer Kemik Lenfoması: 52 Hastayla Deneyim. Hematolojik. 2003;88:280–285.

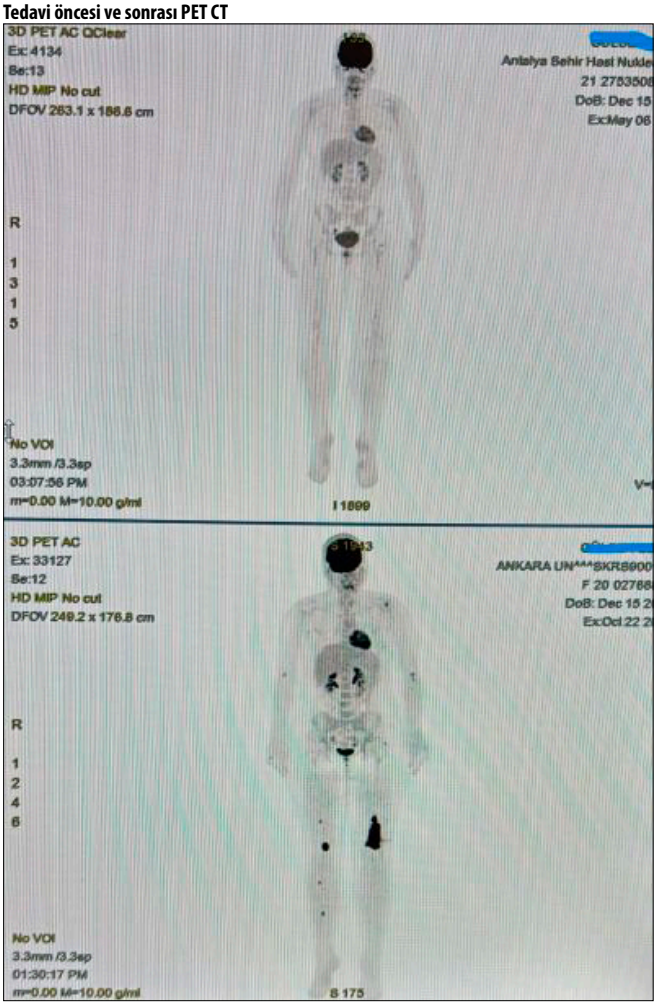
7- Reddy, N., & Greer, J. P. (2010). Primary bone lymphoma: a set of unique problems in management. Leukemia & lymphoma, 51(1), 1–2. https://doi.org/10.3109/10428190903470877

8- 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

Tedavi öncesi ve sonrası PET CT



Tedavi öncesi ve sonrası PET CT



■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-09 **Referans Numarası: 39**

"MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TRANSPLANTASYON ÖNCESİ CONUT SKORUNUN TRANSPLANTASYON SONRASI ENGRAFTMAN KİNETİĞİ VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ"

Süleyman Arslan[1], Ahmet Sarıcı[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1]

[1]İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği

Giriş: Malnütrisyon, otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanan multipl miyelom (MM) hastalarında sonuçları önemli ölçüde etkiler. CONUT skoru, beslenme durumunu değerlendirmek için basit ve objektif bir araçtır. Bu çalışma, OKHN uygulanan MM hastalarında CONUT skorunun prognostik değerini araştırmakta, özellikle hematolojik iyileşme ve genel sağkalım (OS) ile olan ilişkisini incelemektedir.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya OKHN uygulanan 314 MM hastası dahil edilmiştir. Nakil öncesi beslenme durumu CONUT skoru ile değerlendirilmiş ve hastalar normal, hafif, orta ve şiddetli malnütrisyon gruplarına ayrılmıştır. Nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ile genel sağkalım gibi klinik parametreler analiz edilmiştir. Yaş ve CONUT skorunun OS üzerindeki etkisi Kaplan-Meier yöntemiyle değerlendirilmiş, hematolojik iyileşme açısından gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunun ortalama yaşı 59.5 ± 9.2 yıl olup, medyan OS 5.98 yıl (95% GA: 4.76–7.21) olarak bulunmuştur. Yaşı ≤65 olan hastalar, >65 yaş grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi OS göstermiştir (p = 0.013). CONUT skorunun OS üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamış olsa da (p = 0.446), malnütrisyon şiddeti arttıkça medyan sağkalım süresi azalmıştır. Nötrofil engraftmanı CONUT grupları arasında benzerdi (p = 0.968); ancak trombosit engraftmanı şiddetli malnütrisyon grubunda anlamlı şekilde

gecikmişti (p = 0.048), özellikle normal grupla karşılaştırıldığında bu fark belirgindi (p = 0.045).

Sonuç: CONUT skoru, OKHN uygulanan MM hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesinde pratik bir araçtır. Her ne kadar OS ile anlamlı ilişkili olmasa da, trombosit engraftmanındaki gecikme ile ilişkilidir ve bu da malnütrisyonu olan hastalarda beslenme desteğinin önemini vurgulamaktadır. İleriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom, CONUT Skoru, Otolog Kök Hücre Nakli

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, CONUT Skoru, Otolog Kök Hücre Nakli

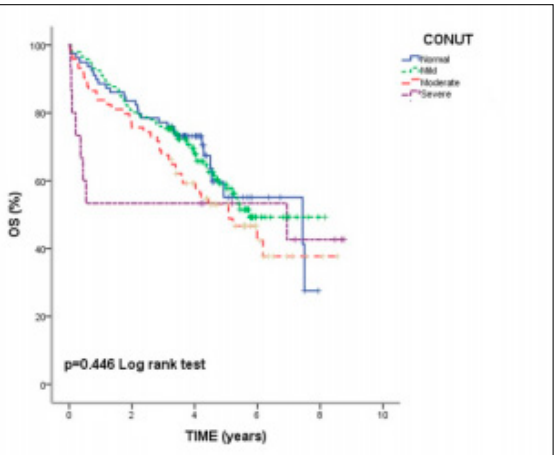


Figure 1. Overall survival curves according to CONUT score categories
This figure shows overall survival stratified by nutritional status based on the CONUT score (Normal, Mild, Moderate, and Severe). No statistically significant differences were observed among the groups (p = 0.446, Log-rank test).

Şekil 1.

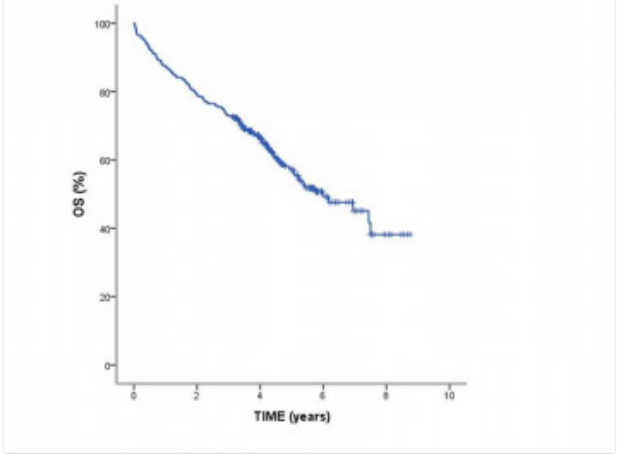


Figure 2. Kaplan-Meier overall survival (OS) curve for the entire patient cohort. The median OS was 5.98 years (95% CI: 4.76–7.21). The 2-year and 5-year OS rates were 79.0% and 57.4%, respectively. Censored patients are indicated by tick marks on the curve. According to the log-rank test, patients aged ≤65 years had significantly longer OS compared to those aged >65 years (p=0.013).

Şekil.2

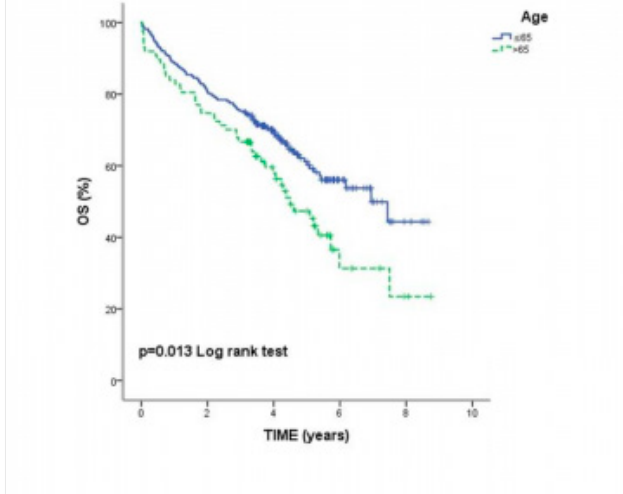


Figure 3. Overall survival curves according to age groups
This figure demonstrates overall survival according to age at transplantation (≤65 vs. >65 years). Patients older than 65 years had significantly inferior survival outcomes (p = 0.013, Log-rank test).

Şekil.3

Tablo 1. Hastaların Başlangıç Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	*n (%) / Ortalama ± SS*	*Medyan (min–maks)*
Yaş	59.50 ± 9.24	60.0 (25–80)
≤ 65 yaş	227 (72.3%)	—
> 65 yaş	87 (27.7%)	—
CONUT Skoru	—	—
Normal	79 (25.2%)	—
Hafif	146 (46.5%)	—
Orta	74 (23.6%)	—
Ağır	15 (4.8%)	—
Nötrofil Engraftmanı (gün)	12.58 ± 2.05	12.0 (9–26)
Trombosit Engraftmanı (gün)	13.72 ± 3.36	13.0 (8–32)
Albümin (g/dL)	3.50 ± 0.56	3.5 (1.0–4.8)
Lenfosit (/µL)	1382.55 ± 782.38	1250.0 (70–5230)
Kolesterol (mg/dL)	179.24 ± 49.58	180.0 (56–444)
Sağkalım Durumu	—	—
Sağ	180 (57.3%)	—
Ex	134 (42.7%)	—
Takip Süresi (yıl)	3.82 ± 1.97	3.95 (0.1–8.76)

Tablo 2. Yaş ve CONUT Skoruna Göre Genel Sağkalım Karşılaştırmaları

Değişken	*2-yıllık GS (%)*	*5-yıllık GS (%)*	*Medyan GS (95% GA)*	*p-değeri*
Genel	79.0	57.4	5.98 (4.76–7.21)	—
Yaş ≤65	80.6	61.2	6.94 (5.08–8.80)	0.013
Yaş >65	74.7	47.3	4.49 (3.49–5.49)	—
CONUT Skoru	—	—	—	0.446
Normal	83.5	55.1	7.43 (2.63–12.24)	—
Hafif	80.8	59.0	5.72 (—)	—
Orta	75.7	53.0	5.09 (3.50–6.68)	—
Ağır	53.3	53.3	6.94 (0.00–17.26)	—

Tablo 3. CONUT Kategorilerine Göre Nötrofil ve Trombosit Engrafman Süreleri

CONUT Grubu	*n*	*Nötrofil Engrafman (gün) Ortalama ± SS*	*Trombosit Engrafman (gün) Ortalama ± SS*
Normal	79	12,64 ± 2,18	13,30 ± 2,82
Hafif	146	12,52 ± 2,04	13,57 ± 3,55
Orta	74	12,61 ± 1,98	14,08 ± 3,29
Şiddetli	15	12,75 ± 1,91	16,09 ± 3,93
p-değeri	—	0,968	0,048
Post-hoc (anlamlı)	—	—	1 vs. 4

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-10 Referans Numarası: 40

PRİMER MEDİASTİNAL BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Güzin Oğuz[1], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Beyhan Durak Aras[2]

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

Giriş: Primer Mediastinal Büyük B hücreli Lenfoma (PMBBHL), diffüz büyük B hücreli lenfomanın bir alt tipi olarak kabul edilen, özellikle genç erişkinlerde görülen, agresif ve lokalize bir lenfoma alt grubudur. Genellikle anterior mediastinal bölgede büyüyen kitlelerle prezente olur ve sıklıkla vena cava superior sendromu semptomlarıyla kendini gösterir. Morfolojik olarak sklerotik ve sıkı yapılı olup, genetik olarak klasik diffüz büyük B hücreli lenfomadan ayrışır. Optimal birinci sıra tedavisi tartışmalı olup en sık kullanılan tedavi rejimleri R-EPOCH ve R-CHOP'dir. Bu çalışmada, kliniğimizde tanı almış 10 hastanın retrospektif verileri analiz edilmiştir.

Yöntem: Çalışmamızda 2016–2025 yılları arasında PMBBHL tanısıyla tedavi edilen 10 hastanın elektronik hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demografik veriler, kemoterapi rejimleri, tedavi yanıtları, komplikasyonlar, tam kan sayımı parametreleri, LDH, CRP, B2 mikroglobulin, genetik, tanı anı, ara dönem ve tedavi sonu PET-BT sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın 5'I kadın, 5'I erkekti. Ortalama yaş 46.2 yıl olarak hesaplandı. En genç hasta 24 ve en yaşlı hasta 70 yaşındaydı. Tanı anı laboratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlendi.

Üç hastanın hastanemizde yapılan genetik analizi yoktu. Hastaların FISH İLE bakılan genetik analiz sonuçlarında 1 hastada mutasyon yoktu. Birer hastada BCL6 + MYC yeniden düzenlenmesi, IGH yeniden düzenlenmesi+BCL2 polizomisi, BCL6 trizomisi+ MYC polizomisi ve amplifikasyonu+BCL2 polizomisi+IGH trizomisi+trizomi 3, BCL6 monozomi ve polizomisi+, BCL2 monozomisi+ MYC kismi delesyonu, BCL6 monozomisi, MYC monozomi ve polizomisi, BCL2 monozomisi ve MYC kayıp ve kazancı, BCL2 kayip ve kazanci, BCL6 kazancı saptandı.

Tanı PET-BT'de en büyük kitle boyutu ortalama 10.1 cm (8–15 cm), ortalama SUVmax: 14.7 idi. Üç ya da dört kür kemoterapi sonrası PET-BT değerlendirmesi yapılan 8 hastanın 5'inde ortalama SUV max 2.54'tü. İki hastada tam metabolik yanıt elde edilmişti.

Hastaların aldıkları tedaviler 6 kür R-EPOCH (n=5), 2 kür R-CHOP sonrası 4 kür R-EPOCH (n= 4), 6 kür R-EPOCH sonrası 1 kür R-DHAP (n=1) şeklindeydi. Daha sonra dış merkez takibine giren hastaya orada nivolumab, pembrolizumab+gemsitabin+vinorelbin+ lipozomal doksorubisin sonrası otolog kök hücre nakli ve takiben glofitamab verildiği öğrenildi. Tedavi yanıtları 6 hastada tam yanıt şeklindeydi. Bir hastada primer dirençli hastalık saptandı. Komplikasyon gelişen hasta sayısı 5 olup en sık komplikasyonlar nötropeni ve pnömoniydi. İki hastada hafif tümör lizis sendromu gelişti. Primer dirençli hastalık gözlenen hasta sepsis nedeniyle kaybedilmişti ve sağkalım süresi tanıdan itibaren 24 aydı. Diğer hastalar halen remisyonda takip edilmekteydi.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda gözlenen %70 tam yanıt oranı, literatürde bildirilen %70–90 oranlarıyla uyumludur. [1,2]. Komplikasyon oranı (%40), benzer hasta serilerinde bildirilen oranlara yakındır [3]. Bu gerçek yaşam verilerine dayalı küçük olgu serisi, primer mediastinal non-Hodgkin lenfoma tedavisinde R-EPOCH rejiminin etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir. Gelecekte daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmalar, optimal tedavi ve takip algoritmalarının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Primer mediastinal lenfoma, tedavi, yanıt

Kaynaklar

1] Savage KJ, et al. 'The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas.' Blood, 2003.

2] Dunleavy K, et al. 'Dose-adjusted EPOCH-R therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma.' N Engl J Med, 2013.

3] Shah NN, et al. 'Primary mediastinal B-cell lymphoma: Current approach and future directions.' Hematol Oncol Clin North Am, 2020.

4] El-Galaly TC, et al. 'PET/CT in lymphoma: current use and future directions.' Eur J Haematol, 2020.

Tablo 1. Tanı Anı Laboratuvar Parametreleri

Parametre	Ortalama	Ortanca	Min	Max	SD
HB (g/dl)	13.27	13.45	9.60	18.10	2.56
PLT (/mm3)	308000	308500	187000	460000	85043.78
WBC (/mm3)	8859	8585	5970	15730	2637.93
ANS (/mm3)	6423	5920	3590	14240	2922.49
ALS (/mm3)	1405	1395	100	2710	822.24
Beta 2 M (mg/L)	1.87	1.80	0.18	3.20	0.81
LDH (U/L)	362.90	350.50	175	661	151.82
CRP (mg/L)	23.07	16.55	0.21	70.90	26.10

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-11 Referans Numarası: 45

LENFOMALI HASTALARIN REMİSYON SONRASI TAKİPTE POLİSİTEMİ GELİŞİMİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büşra Çelik Gök[1], Cengiz Bal[2], Eren Gündüz[3]

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

Giriş ve Amaç: Tümörler ve sekonder polistemi arasındaki ilişki iyi bilinmekle birlikte bildirilen vakaların hemen hepsi solid tümörlerle ilişkilidir. ALL ve KLL'de polistemia vera tanımlanmıştır, lenfoma ve miyelomda ise nadirdir. Çalışmamız lenfoma hastalarının takiplerinde sık polistemi saptandığının gözlenmesi üzerine tasarlanmıştır.

Hastalar ve Metod: Çalışmamızda merkezimizde 2012-2022 yılları arasında Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı almış 113 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar tanıda polisitemik olanlar, remisyon sonrası takipte polistemik olanlar ve polisitemik olmayanlar şeklinde 3 ayrı grupta incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ile tanı ve tedavisine ilişkin veriler kaydedilmiştir. Bakılan hastalar için JAK2V617F mutasyonu, JAK2 ekzon 12 mutasyonları ile eritropoietin düzeyleri kaydedilmiştir. Takipte polisiteminin durumui, relaps ve/veya ölüm oranları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen 45 hasta, tanıda polisitemik olan 14 hasta ve polisitemik olmayan 54 hasta karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 113 hastanın 72'si (%63.7) erkek, 41'i (%36.3) kadındı. Erkek hastaların 38'i (%52.8) takipte polisitemi gelişen grupta, 20'si (%27.8) polisitemi gelişmeyen grupta, 14'ü (%19.4) ise tanıda polisitemik olan grupta yer almaktaydı. Yedi (%17.1) hasta takipte polisitemi gelişen grupta, 34'ü (%82.9) gelişmeyen grupta yer aldı. Erkeklerde hem tanıda hem de remisyon sonrası takipte polisitemi gelişme oranı daha yüksek saptandı (p=0.000). Hastaların yaş ortalaması remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen grupta 51.04±15.521, gelişmeyen grupta 52.71±14,41, tanıda polistemik olan grupta 46.57±17.051 yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 72'si (%63.7) NHL, 41'i (%36.3) HL tanısı almıştı. HL tanılı hastaların 15'i (%36.6) remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen grupta, NHL tanılı hastaların ise 30'u (%41.7) remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen gruptaydı. Hastalık alt tiplerine göre gruplar arası dağılım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.222).

Histolojik alt tiplere göre yapılan değerlendirmede mikst sellüler HL'li hastalarda remisyon sonrası takipte polisitemi gelişme riski en yüksek, mantle

hücreli lenfoma tanılı hastalarda remisyon sonrası takipte polisitemi gelişme riski en düşüktü (p=0.031) (Şekil 1).

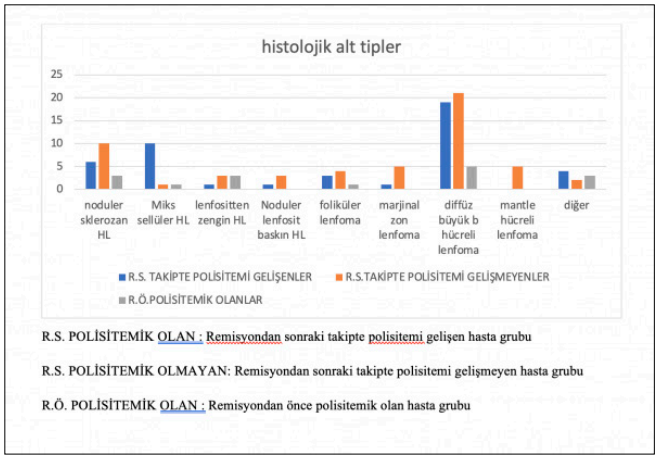
Hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri incelendiğinde; remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen 45 hastanın %44'ünün ABVD, %44'ünün R-CHOP ve %11'inin R-EPOCH aldığı belirlendi. Tedavi protokolleri ile remisyon sonrası polisitemi gelişimi arasında ilişki saptanmadı (p=0.396). Kemoterapi kür sayısı açısından analizde, takipte polisitemi gelişen hasta grubunun daha fazla kemoterapi kürü aldığı görüldü (p=0.000). Hastaların remisyondan sonra kaçıncı ayda polisitemik oldukları değerlendirildiğinde, median süre 16 (4.5–36.5) aydı.

Hastalar sigara açısından aktif kullanıyor, kullanıp bırakmış ve hiç kullanmamış olarak 3 ayrı şekilde değerlendirildi. Yirmi dört (%48) hasta kullanıp bırakmıştı. Sigara kullanıp bırakmış hastalarda remisyon sonrası takipte polisitemi gelişme oranı daha yüksek bulundu (p=0.005).

Hastaların en yüksek HB düzeyine remisyondan kaç ay sonra ulaştıklarına bakıldığında remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen hasta grubunda bu süre median 29.5 (17.75-57.25) aydı. Takipte 22 hastanın polistemisinin düzeldiği görüldü. Bu hastaların 19'u remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen hasta grubunda iken 3'ü tanıda polisitemi olan hastaydı. Remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen hasta grubunda yer alan toplam 54 hastanın 19'unda (%42.2) polisitemi düzelmişti. Toplam 113 hastanın 10 tanesinde (%8.8) relaps gözlendi. Relaps olan hastaların 8'i (%80) remisyon sonrası takipte polisitemi gelişen hasta grubunda yer almaktaydı (p=0.036).

Tartışma ve Sonuç: Lenfomada eritrositozun patogenezi spekülasyona açıktır. Olasılıklardan biri neoplastik lenfoid hücrelerin aşırı EPO üretmesi ya da bu lenfositlerin bilinmeyen mekanizmalarla eritropoezi etkilemesi olabilir ancak insanlarda neoplastik mononükleer hücrelerin eritroid proliferasyonu arttırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamız lenfoma hastalarının takiplerinde sık polistemi saptandığının gözlenmesi üzerine tasarlanmış olup sonuçlarımız bunu doğrulamıştır. Relaps ile ilişki saptanması ve polisteminin tedavi ile düzeldiğinin gösterilmesinin patogenetik mekanizmaların açıklanmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, polisitemi, remisyon



Şekil 1. Hasta Gruplarının Histolojik Alt Tiplere Göre Dağılımı

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-12 **Referans Numarası: 50**

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

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

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

Amaç: Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen otoimmün hemolitik anemi (OİHA) tanılı hastaların etyolojik nedenleri, klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi yanıtları değerlendirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, 1 Ocak 2017 - 1 Ocak 2025 tarihleri arasında OİHA tanısı konulmuş 91 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Veriler hasta dosyalarından elde edilmiş; demografik bilgiler, serolojik alt tip dağılımları, komorbiditeler, laboratuvar değerleri, tedavi protokolleri ve klinik sonuçlar analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %63,7'si kadın olup, medyan yaş 57,3±18,5 yıl olarak saptanmıştır. Serolojik alt tip dağılımı sıcak tip OİHA %46,2, soğuk aglütinin hastalığı (SAH) %17,6 ve karma tip OİHA %36,3 şeklindedir. Hastaların %62,6'sı sekonder OİHA olup, en sık etyolojik nedenler lenfomalar (%13,2), SLE (%11) ve KLL (%11) olarak belirlenmiştir. Hastaların hemoglobin değeri sıcak tip OİHA hastalarında 6,5 gr/dl (5,4-8,8), SAH hastalarında 7,4 gr/dl (6,3-9,6), karma tip hastalarda 6,9 gr/dl (5,4-8,3) olarak bulundu Hastaların tanı anındaki eritrosit süspansiyonu tranfüzyon gereksinimleri incelendiğinde medyan değer 2,1 adet (min-max:0-11) olarak bulundu. 32(%35,2) hastada transfüzyon ihtiyacı oluşmazken, 59(%64,8) hastada bir veya birden fazla transfüze edildiği görüldü. Relaps oranı %19,8 olup, en sık karma tip OİHA' da görülmüştür. Tromboembolik olay oranı %11 olup, özellikle ileri yaş hastalarda daha sık saptanmıştır. Primer OİHA hastalarının %61,8'i birinci basamakta steroid tedavisi almış, %82,4'ünde tam yanıt elde edilmiştir. İkinci basamakta rituksimab kullanılan hastalarda ise %60'lık yanıt oranı gözlenmiştir.

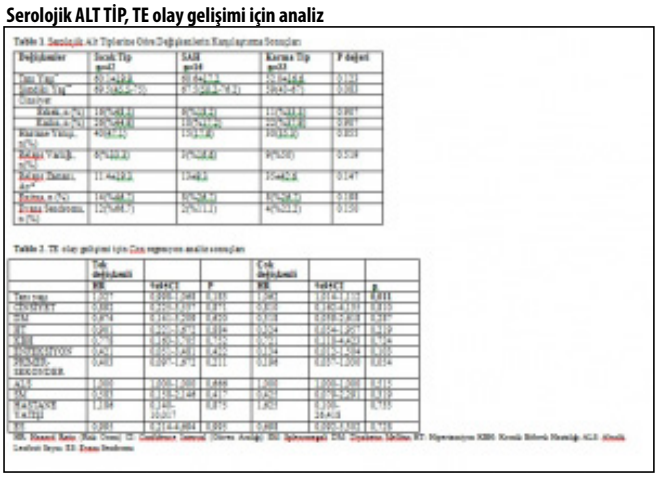
Sonuç: OİHA heterojen yapıda bir hastalık olup, özellikle sekonder nedenlerin ve serolojik alt tiplerin belirlenmesi, tanı ve tedavi sürecinde büyük önem taşımaktadır. Sıcak tip OİHA en sık görülen alt tip olmakla birlikte, karma tip olgular daha dirençli seyretmektedir. Etkin tedavi ve yakın izlem, relaps ve tromboembolik olayları azaltmada kritik rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün hemolitik anemi, sıcak OİHA, soğuk aglütinin hastalığı, tedavi yanıtı, tromboz, relaps

Kaynaklar

1. Berentsen, S. and W. Barcellini, Autoimmune Hemolytic Anemias. N Engl J Med, 2021. 385(15): p. 1407-1419.
2. Murakhovskaya, I., Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. J Clin Med, 2020. 9(12).
3. Fattizzo, B. and W. Barcellini, Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. Expert Rev Clin Immunol, 2022. 18(7): p. 731-745.
4. Barcellini, W., J. Giannotta, and B. Fattizzo, Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. Expert Rev Hematol, 2020. 13(6): p. 585-597.
5. Jäger, U., et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev, 2020. 41: p. 100648.
6. Berentsen, S., New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. Front Immunol, 2020. 11: p. 590.
7. Fattizzo, B., et al., Intravascular hemolysis and multitreatment predict thrombosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. J Thromb Haemost, 2022. 20(8): p. 1852-1858.
8. Jäger, U., et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood reviews, 2020. 41: p. 100648.

Serolojik ALT TİP, TE olay gelişimi için analiz



Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-13 **Referans Numarası: 55**

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİYİ TAKLİT EDEN B12 EKSİKLİĞİ

Ayşe Kaya[1]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi

Giriş: B12 vitamini eksikliği, genellikle hematolojik ve nörolojik bulgularla ilişkilendirilen bir durumdur. Ancak, daha az sıklıkta psödotrombotik mikroanjiyopati (TMA) de görülebilir. Bu durum, hemolitik anemi, trombositopeni ve şistositoz ile karakterizedir ve B12 eksikliği olan hastaların %2,5'unda görülebilir. Psödo-TMA, sıklıkla trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile karışabilir ve yanlış tedaviye yol açabilir. Burada hemoliz ile başvuran ve TMA'yı taklit eden B12 eksikliği sunulması amaçlandı.

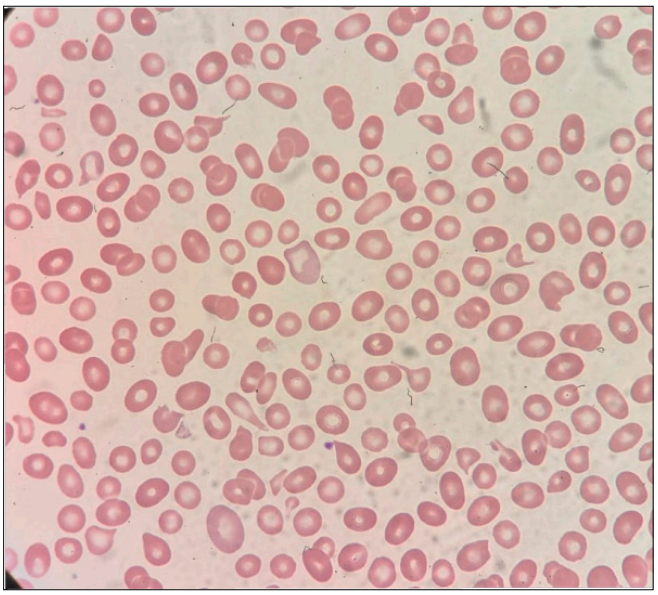
OLGU Sunumu: Bilinen hastalığı olmayan, iç hastalıklarına halsizlik, gözlerde sararma şikayeti ile başvuran hastanın hemoglobin 6,5 gram/dL, laktat dehidrogenaz(LDH): 6900 U saptanması üzerine eritrosit replasmanı yapıldıktan sonra hematolojiye yönlendirildi. Hastanın ilaç kullanımı, bakla yeme öyüsü, madde kullanımı ve böcek ısırma öyküsü yok. Fizik muayenede skleralar ikterik, ele gelen lenfadenomegali yok, traube kapalı saptandı. Hemoglobin: 7,6 g/dL, MCV: 97,8 fL, lökosit: 4960/mm^3, nötrofil: 1770/mm^3, trombosit: 84000/mm^3, düzeltilmiş retikülosit:%0,7, B12: 50 mcg/L, folat: 3,1 mcg/L , ferritin: 323 mcg/L, kreatinin: 0,72 g/dL, AST: 146 U/L, ALT 59U/L, LDH: >7463 U/L, direkt bilirubin: 2,82 mg/dL, direkt bilirubin: 0,52 mg/dL, hepatit belirteçleri: negatif, INR- aPTT ve fibrinojen normal, direkt coombs negatif görüldü. Periferik yaymada; atipik hücre yok, göz yaşı hücresi ve şistosit, makrozitoz, anizositoz, poikilositoz mevcut, trombosit sayısı hemogram ile uyumlu saptandı(Resim 1). Bisitopeni, LDH, bilirubin ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ile servise kabul edilen hastadan paroksismal nokturnal hemoglobinüri(PNH) açısından akım ölçer, pirüvat kinaz ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz düzeyi, ozmotik fragilite gönderildi. LDH 7500 olması nedeniyle burkitt lenfoma gib agresif lenfomalar açısından batın tomografisi çekildi. Tomografide dalak 175 mm görüldü, lenfadenopati ve kitle saptanmadı. Periferik yaymada atipik hücre görülmeyen fakat LDH: >7463 U/L, ürik asit 12 saptanan hastaya kemik iliği infiltrasyonu açısından kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonda blast artışı görülmedi. PNH flow negatif saptandı. B12 ve folat düşüklüğü olan hastaya vitamin tedavileri verildi. Takibinde pansitopeni olması ve trombositopenisi derinleşmesi nedeniyle ADAMTS 13 düzeyi gönderildi. Normal saptandı. Hastanın B12 ve folat replasmanı ile LDH gerileme eğiliminde olduğu görüldü. İndirekt bilirubin yüksekliği devam eden hastadan hemoglobin varyant analizi istendi. Hba2:%4 saptandı. B12 eksikliği nedeniyle gönderilen anti pariyetal antikor 1/320 pozitif sonuçlandı. Hastanın beta talasemi taşıyıcılığına eşlik eden pernisiyöz anemi olması nedeniyle şiddetli hemolizi olduğu düşünüldü. B12 ve folat replasmanı sonrası 2. ayda hemogram, bilirubin ve LDH normal saptandı.

Tartışma: B12 vitamini eksikliği, genellikle klasik hematolojik bulgularla ortaya çıksa da, daha az bilinen bir durum olan psödo-TMA da klinik olarak görülebilmektedir. Bu durum, bazen trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile karışarak hastaların yanlış tedavi almasına yol açabilir. Psödo-TMA'nın, B12 eksikliğinin nadir ancak önemli bir belirtisi olduğunu unutmamak gerekir. B12 vitamini eksikliği nedeniyle ortaya çıkan şiddetli hemolitik anemi, erken tanı konması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Hastaların yaklaşık %50'sinde MCV değeri normal olabilir, çünkü şistositlerin varlığı, makrositozu maskeleyerek MCV'yi yanlışlıkla düşürebilir. Hemoliz belirteçlerinin yüksek olması ve düşük B12 seviyesiyle birlikte düşük retikülosit sayısının varlığı, mikroanjiyopatik hemolitik aneminin B12 eksikliği kaynaklı olabileceğini gösteren güçlü işaretlerdir. Bu nedenle, psödo-TMA gibi klinik bulgularla başvuran hastalarda, doğru tanı ve tedavi için B12 eksikliğinin göz önünde bulundurulması, gereksiz ve yanlış yönlendirilmiş tedavilerin önüne geçilmesine yardımcı olacaktır. Erken müdahale, tedaviye olumlu yanıt almayı sağlar ve şiddetli hemolizle ilişkili bulguların hızla düzelmesine olanak tanır.

Anahtar kelimeler: B12 Eksikliği, Trombotik mikroanjiyopati, Hemoliz

Kaynaklar

1. Sabry, Waleed, et al. "Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA)." Transfusion and Apheresis Science 59.1 (2020): 102717.
2. Fahmawi, Yazan, et al. "Vitamin B12 deficiency presenting as pseudo-thrombotic microangiopathy: a case report and literature review." Clinical Pharmacology: Advances and Applications (2019): 127-131.
3. Tran, Phu Ngoc, and Minh-Ha Tran. "Cobalamin deficiency presenting with thrombotic microangiopathy (TMA) features: a systematic review." Transfusion and Apheresis Science 57.1 (2018): 102-106.
4. Rao, Swathi, et al. "Et Tu, B12? Cobalamin deficiency masquerading as pseudo-thrombotic microangiopathy." Cureus 12.7 (2020).
5. Noël, N., et al. "Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency."QJM: An International Journal of Medicine 106.11 (2013): 1017-1022.
6. Akpan, Inemesit, et al. "Vitamin B12 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura-like cases." European Journal of Case Reports in Internal Medicine 11.10 (2024): 004714.



Resim 1

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-14 **Referans Numarası: 56**

YAPAY ZEKANIN HEMATOLOJİDE KULLANIMI: PSÖDOTROMBOSİTOPENİ

Muzaffer Keklik[1], Şerife Emre Ünsal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

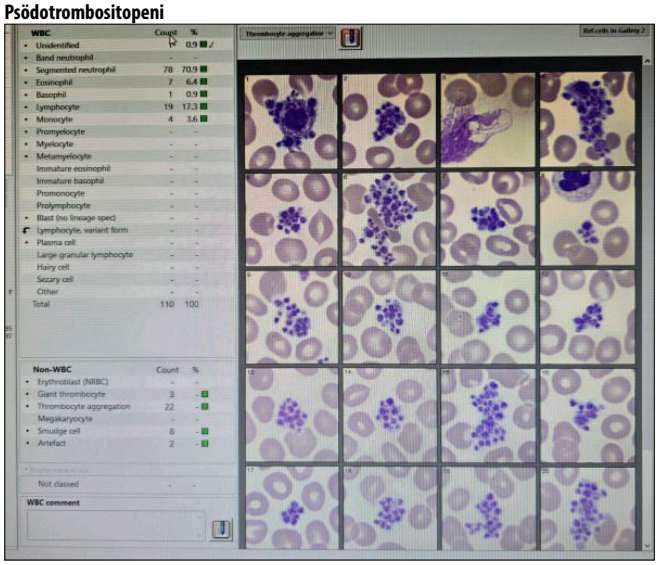
Giriş ve Amaç: Psödotrombositopeni, EDTA ile inkübe edilen kan örneklerinde meydana gelen in vitro trombosit kümelenmesine bağlı sahte trombosit düşüklüğü olup, tanıda periferik yayma ile morfolojik değerlendirme önemlidir. Son yıllarda bu olguların değerlendirilmesinde yapay zeka uygulamaları giderek artan kullanım alanı bulmuştur. Söz konusu uygulamalardan biri olan CellaVision sistemi, trombosit kümelenme parametrelerini analiz ederek tanıya yardımcı olabilmektedir. Bu çalışmada, CellaVision ile tanı konulan bir psödotrombositopeni görselini sunmayı amaçladık.

Olgu: 68 yaşında erkek hasta, Diayabetes Mellitus tanısı ile takipte iken rutin alınan tetkiklerde platelet düşüklüğü saptanması üzerine Hematoloji'ye yönlendirilmiş. Herhangi bir kanama öyküsü olmayan ve fizik muayenede özellik bulunmayan hastanın tam kan sayımında plt: 101 x10^3 /µL olup, diğer tetkikler normal sınırlarda idi. Periferik yayma yanı sıra CellaVision ile değerlendirilen hastaya, yaygın trombosit kümeleşmesine ait görüntüler neticesinde psödotrombositopeni tanısı konuldu (Resim).

Tartışma: Tam kan sayımı işlemi sırasında EDTA gibi antikoagülanlar bazı hastalarda trombositlerin in vitro kümeleşmesine neden olabilir. Otomatik hematoloji sayaçları bu kümeleri tek hücre dışında bırakır ve trombosit sayısını yanlış şekilde düşük gösterebilir. Yapay zeka uygulamalarından biri olan CellaVision, periferik kan yaymalarını tarayıp trombosit agregatlarını ve büyük trombosit kümelerini görüntüleyebilir. Olgumuzda elde edilen görsel de bu sistemin giderek kullanılabilir hale geleceğini göstermektedir. Ancak, dijital analiz sistemi ne kadar gelişmiş olursa olsun, alanında uzman kişilerin kontrolünde yönetilmesinin uygun olacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: cellavision, psödotrombositopeni, yapay zeka

Psödotrombositopeni



Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-15 **Referans Numarası: 57**

VEXAS SENDROMLU OLGU SUNUMU

Duran Canatan[1], Rumeysa Şen[2], Erdal Gilgil[3], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[4]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Alaaddin Keykubat Üniversitesi- Genetik Mühendisliği-alanya-türkiye
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ad. Antalya -türkiye
[4]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Giriş ve amaç: VEXAS sendromu (vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoinflamatuar, somatik), UBA1 genindeki somatik mutasyonların neden olduğu, erişkin başlangıçlı nadir ve kompleks bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi, hematopoietik kök ve progenitör hücrelerde mutant klonların çoğalması ve miyeloid farklılaşmanın tetiklenmesi ile doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonuna dayanmaktadır. Klinik olarak inflamatuar bulguların yanı sıra hematolojik anormallikler de sıklıkla gözlenmektedir; makrositik anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni veya bisitopeni ile birlikte miyelodisplastik sendrom (MDS) önemli ilişkili durumlardandır. Vexas sndromunda hematolojik ve romatolojik bulgular birlikte seyretmektedir. Merkezimize genetik tanı için yönlendirilen, tüm genom analizi ile nadir görülen VEXAS Sendromu tanısı konan olguyu sunmak ve literatür ile karşılaştırma yapmak amacı ile bu olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu: 67 yaşındaki erkek hasta ellerinde, ayaklarında ve göz çevresinde şişlik, eklem ağrıları, tekrarlayan ateş atakları yakınmaları ilgili doktora başvurmuştur. Hastanın aile öyküsünde babasında siroz, annesinde Non-Hodgkin lenfoma (NHL), erkek kardeşinde anemi, kız kardeşlerinin birinde sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer kız kardeşinde Addison hastalığı bulunmaktadır.

Hastanın fizik muayenesinde el ve ayaklarda belirgin ödem, göz çevresinde şişlik ve eklemlerde ağrı ile hassasiyet tespit edilmiştir. Hematolojik değerlendirmelerde, periferik kanda bi sitopeni, kemik iliği incelemesinde; hipersellüler kemik iliği, eritroid seride azalma, granülositer seride artış ve megakaryositer seride displastik değişiklikler saptanmıştır. Akım sitometri analizleri miyeloid hücre artışı ve T-lenfoid hücre oranında yükselme göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda hastaya miyelodisplastik sendrom (MDS) ön tanısı konulmuştur.

Hastanın kesin tanısı için yapılan tüm genom analizinde UBA1 geninde p.(Met41Thr) missense mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon, VEXAS sendromuna özgü somatik bir varyant olup, hastalığın hematolojik ve inflamatuar tablosunda belirleyici rol oynamaktadır.

Tartışma: VEXAS sendromunda görülen hematolojik anormallikler genellikle tedaviye dirençli olup, mevcut immünosüpresif tedavilere yanıt sınırlıdır. Bu nedenle, hastalığın tanı ve tedavi sürecinde hematolojik bulguların dikkatle değerlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi önemlidir. Ayrıca, aile öyküsündeki çeşitli hematolojik ve otoimmün hastalıklar, genetik yatkınlık ve hastalığın fenotipik heterojenitesine işaret etmektedir; bu durum, VEXAS sendromunun kompleks patogenezinin anlaşılmasında kritik bir unsur teşkil etmektedir.

Sonuç olarak, VEXAS tanısı konulan hastalarda ayrıntılı aile öyküsünün değerlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi, tanı ve tedavi süreçlerinin etkinliğinin artırılması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, yeni nesil dizileme (YND) teknolojilerinin, özellikle tüm genom analizinin kullanımı, somatik mutasyonların yüksek çözünürlükle tespitini mümkün kılmaktadır ve hastalığın genetik heterojenitesinin kapsamlı biçimde ortaya konulmasına olanak sağlamaktadır. Bu durum, tanısal kesinliği artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hastaya özgü hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

Anahtar kelimeler: VEXAS Sendromu, Otoimmünite, Miyelodisplastik sendrom (MDS), UBA1 Gen, somatik mutasyonu,

Kaynaklar

1. Uğurlu, S., & Kılıç, B. (2025). VEXAS Syndrome: An Overlooked Threat. Balkan medical journal, 42(3), 185–187. https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025-170425
2. Nakajima, H., & Kunimoto, H. (2024). VEXAS syndrome. International journal of hematology, 10.1007/s12185-024-03799-9. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s12185-024-03799-9
3. Beck, DB., Ferrada, MA., Sikora, KA., et.al Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. The New England journal of medicine, (2020). 383(27), 2628–2638. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834
4. Huang H, Zhang W, Cai W et al. VEXAS syndrome in myelodysplastic syndrome with autoimmune disorder. Experimental hematology & oncology, (2021). 10(1), 23. https://doi.org/10.1186/s40164-021-00217-2
5. Kobak Ş. VEXAS syndrome: Current clinical, diagnostic and treatment approaches. Intractable & Rare Diseases Research. 2023; 12(3):170-179. DOI: 10.5582/irdr.2023.01020

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-16 **Referans Numarası: 61**

YENİDOĞAN HEREDİTER SFEROSİTOZ OLGUSUNDA SPTB NONSENSE MUTASYONU

Nihan Bayram[1], Duran Canatan [2]

[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi Kliniği ,
[2]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Antalya

Amaç: Herediter sferositoz, fenotipi asemptomatik olgulardan transfüzyon bağımlı formlara kadar çok geniş spektrumda seyreden bir eritrosit membran hastalığıdır. Eritrositler membran proteinlerinden ankrin, alfa ve beta-spektrin, band-3 ve protein 4,2 proteinlerindeki mutasyonlar sonucunda membran kırılganlaşır ve dalakta yıkılır. Tanı fenotipin ağırlığına göre herhangi bir yaşta konulabilir. Biz bu raporda yenidoğan döneminde sarılık ve derin anemi ile bulgu veren ve SPTB geninde saptanan mutasyon ile tanısı konulan bir yenidoğan herediter sferositoz olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu: 2 ay 10 günlük hasta, solukluk şikayeti ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde ilk gebeliği olan annenin 36 gestasyonel hafta 2300 gram C/S ile doğum öyküsü alındı. Yenidoğan sarılığı nedeni ile 3 defa fototerapi için yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmıştı ABO Rh uyuşmazlığı olmadığı, annenin 35 yaşında sağ ve sağlıklı, babanın 46 yaşında sağ ve sağlıklı olduğu, akraba evliliği olmadığı, ailede anemi öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde solukluk, ikter ve taşikardi mevcuttu. Tam kan sayımında Hb 5,2 g/dl, MCV 78 fl, MCHC 34,5 g/dl, diğer seriler normaldi. Retikülosit sayımı 250.000/mm^3 (%12), periferik yaymasında polikromazi, sferositller ve akantositik sferositler izlendi (Resim 1) Serum biyokimyasında total bilirubin 3,11 mg/dl, direkt bilirubin 0,6 mg/dl , LDH 342 U/L idi. Coombs testi negatif sonuçlandı. Hastadan eritrosit enzim düzeyleri ve hemoglobin elektroforezi için de kan ayrılarak cross match uygun 15ml/kg eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon planlandı ve 1 gün sonra kontrol hemoglobinin 6,7 g/dl olduğu görüldü. Hidrasyon ile takip edildi ve ikinci defa 15ml/kg eritrosit süspansiyonu ile transfüze edildi. Kontrol hemoglobini 9,4 g/dl, retikülosit %6, total bilirubini 2,5 mg/dl olan hasta, folik asit ve 2mg/kg demir profilaksisi başlanarak ayaktan izleme alındı. Hastanın takiplerinde hemoglobin 8-9 g/dl arasında seyrettiği anemisi, %6-10 aralığında retikülositozu ve 2-3 mg/dl aralığında indirekt hiperbilirubinemisi devam etti. Hastanın NGS yöntemi ile yapılan genetik analizinde SPTB geninde otozomal dominant herediter sferositoz

açısından anlamlı heterozigot nonsense mutasyon saptandı. Hasta 6 aylık olduğunda EMA (Eozin-5-meleimide) boyası kullanılarak eritrositler üzerinde yapılan flow sitometrik analiz sonucu da herediter sferositoz ile uyumlu sonuçlandı (Hasta / kontrol oranı: 0,73; herediter sferositoz <0,8). Demir profilaksisinin 1 yaşına kadar devam edildikten sonra kesilmesi planlandı. Splenomegalisi gelişmedi. Hemoglobin 8-9 g/dl aralığında seyreden hastanın tekrar transfüzyon ihtiyacı olmadı. Boy ve vücut ağırlığı 50. persantilde seyretti. Hasta şu anda 10 aylık olup takiplerine devam etmektedir.

Tartışma: Neonatal dönemde bulgu veren herediter sferositozların yönetiminde sıklıkla ciddi hemoliz nedeni ile transfüzyon gereksinimi doğar. Ancak hastaların büyük kısmı ilk yaş içerisinde transfüzyon bağımsız hale gelir. Herediter sferositoz olgularının yaklaşık 2/3ünde ankrin, beta-spektrin veya band-3 proteininde otozomal dominant kalıtımlı mutasyon saptanırken; 1/3'ünde alfa-spektrin ya da protein 4,2'nin otozomal resesif kalıtılan ya da de novo mutasyonları söz konusudur. Olgumuzun anne ve baba mutasyonlarına bakılamadığı için, mutasyonun de novo mu otozomal resessif mi veya dominant mı olduğunu bilmiyoruz.

Sonuç: Özet olarak bu çalışmada bir neonatal herediter sferositoz olgusu sunulmuştur. Hastada anemi ve hiperbilirubinemi semptomları vardı ancak MCHC ya da başka göstergelerde anormallik, veya aile öyküsü yoktu. Tanı genetik çalışma ile kondu. Neonatal sferositozlarda doğru tanıyı güçleştiren non-spesifik laboratuvar ve klinikten dolayı, genetik çalışmalar önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, herediter sferositozis, genetik tanı

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-18 **Referans Numarası: 70**

TEDAVİYE BAĞLI MDS TANILI HASTADA ELTROMBOPAG DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Şükrü Tansuhan Çetiner[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Hastanesi

Giriş: Tedaviye bağlı miyelodisplastik sendrom (t-MDS), kanser tedavisinin ciddi bir komplikasyonudur. Daha önce sitotoksik kemoterapi (kt) veya radyasyon tedavisi (rt) gibi DNA'ya zarar veren ajanlarla tedavi görmüş hastalarda ortaya çıkar. t-MDS'nin prognozu kötüdür ve yaşam beklentisi tipik olarak bir yıldan azdır. (1) Tedaviye bağlı miyelodisplastik sendromlu (t-MDS) hastalarda şiddetli trombositopeninin tedavisi, karşılanmamış ciddi bir ihtiyaçtır. Eltrombopag uygulaması, düşük riskli MDS hastalarında trombosit sayılarında kalıcı iyileşmeler sağlamakta ve bugüne kadar kabul edilebilir toksisitelerle iyi tolere edildiği görülmektedir. (2)

Olgu:74 yaşında kadın hastaya, Kasım 2024'te evre 4 glioblastome multiforme tanısı konuluyor. Sonrasında radyoterapi(rt) ile eş zamanlı temozolamid tedavisi başlanıyor. Yaklaşık 5 hafta boyunca hem radyoterapi hem temozolamid tedavisi alıyor. Tedavi sonunda hastanın hemogramında 50 bin/mm3 altında seyreden trombositopenileri gelişiyor. Hastanın kontrol görüntülemesinde hastalık nüks olarak değerlendiriliyor ancak yeni kemoterapi(kt) trombositopenisi olduğu için başlanamıyor. Hematoloji polikliniğine konsülte edilen hasta öncelikle periferik yayma ile psödotrombositopenisi ekarte ediliyor. Trombositopeni etyolojisi için ek tetkikler (viral markerlar,romatolojik testler,batın usg vb.) de incelenip en sonunda tedavi ilişkili mds açısından kemik iliği biyopsisi planlanıyor. Biyopsi sonucu megakaryositer seride displazi içeren hiposelüler kemik iliği şeklinde raporlanıyor ve tedaviye bağlı mds tanısı konuluyor. Hasta onkoloji- hematoloji konseyinde değerlendirilip onkolojik tedavisine yeniden başlanması amacıyla kar zarar oranı göz önünde bulundurularak endikasyon dışı onam ile eltrombopag başlanması planlanıyor. İlk olarak hastaya 50 mg ile eltrombopag tedavisi başlanıyor. 2 haftalık aralıklarla trombosit düzeyi kontrol edilen hastanın trombopenisi düzelmeyince bir üst doza sırasıyla 75,100 ve 150 mg'a geçiliyor. Ancak trombopenisi 150 mg'ı da 1 ay kullanmış olmasına rağmen düzelme görülmezken ve 50 bin/mm3 altında seyri devam etmektedir. Bu yüzden onkolojik tedavisi de aksamıştır ve ilaçsız izleme alınmıştır. Hastaya yeniden endikasyon dışı başvurusu yapılmış ve eltrombopag tedavisinin 300 mg ile devamı planlanmıştır.

Tartışma: Onkoloji hastalarında aldıkları tedavi (rt,kt) sonucunda gelişen tedaviye bağlı mds çok sık gözlenen bir problemdir. Bu durum bazen tedavilerin aksamasına da yol açmaktadır. Trombositopeniler (100 000 /mm3 altı) genellikle onkolojik tedavilerin verilmesinde önümüzde duran bir engeldir. Trombosit reseptör agonistleri de son zamanlarda tedaviye bağlı mds hastalarında trombositopenileri düzeltmek için kullanılan ajanlardır. Literatürde başarılı sonuçlar elde edilmişse de her hastada aynı sonuçları elde etmek mümkün olmamaktadır. Bunun altında hastanın yaşı, genetik özellikleri, kullanılan kemoterapi ilaçları etkileri ve kullanım miktarı gibi birçok faktör etkilidir.Bu da her hastanın trombopoetin reseptör agonistlerine vereceği yanıt oranını değiştirmektedir. Bu olgu ışığında daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: tedaviye bağlı mds,eltrombopag

Kaynaklar

1. Ravi Bhatia , H Joachim Deeg Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome – Molecular Characteristics and Therapy
2. Dr. Charles F. Craddock Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes WithThrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-ControlledClinical Trial (EQOL-MDS)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-19 **Referans Numarası: 73**

MARJİNAL ZON LENFOMA İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI: GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Şerife Emre Ünsal[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Marjinal zone lenfomalar(MZL) B lenfositlerden türetilen, çoğunlukla yavaş ilerleyen malignitelerdir. Tüm Nonhodgkin lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturur.Üç hastalık alt tipi mevcuttur; ekstranodal, nodal ve spleniktir.Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi Kliniği ve Polikliniğine 2015-2024 yılları arasında başvuran MZL tanılı hastaların klinik değerlendirilmesi ve hastalık surveyini araştırmayı amaçladık.

Bulgular: Retrospektif olarak çalışmaya aldığımız 79 hastanın 47'si kadın(%59,5), 32'si erkek(%40,5) idi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 62±12,1 yıldı. %75,9 hastanın kronik ek hastalığı mevcuttu. Bunların yarıdan fazlasında iki ve üzeri ek hastalık vardı(%40,5)(Şekil-1). %46,8 hastada B semptomu mevcuttu. Çoğu hastada (n=67) nodal ve ekstranodal MZL tipi görülmüş olup oranları sırasıyla %44,3 ve %40,5 idi(Tablo-1).

Hastaların kan parametreleri incelendiğinde bir kısım hastada lenfopeni (%6,3) görülmüş olup %45,6 oranında lenfositoz mevcuttu. %12,5 oranında hastada anemi tespit edilmiş olup hemoglobin artışının sağkalımı artırdığı görülmüştür(p= 0.030). B2-mikroglobulin(p= 0.006), CRP(p= 0.040) ve IGM(p= 0.015) artışının sağkalımı azalttığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir(Tablo-2). Hasta grubunun yaklaşık üçte birinde LDH yüksekliği mevcuttur.LDH yüksekliği olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresince nüks riski yaklaşık 2,25 kat daha fazladır(p = 0,076).

Akım flowsitometri sonuçlarına göre %20,3 oranında kappa monoklonalite, %10,1 oranında lambda monoklonalite mevcut olup hastaların %24,1 oranında da CD5 pozitifliği tespit edildi. Monoklonalite olan 15 hastanın 2'sinde IGG yüksekliği varken 13 hasta da IGM yüksekliği ön plandadır.

EMZL tanılı hastalarımızda OS 71,5 ay olup 10. Yılda bile %60'lara varan sağkalım oranına sahiptir. NMZL tanılı hastalarımızda OS 51 ay, SMZL tanılı hastalarımızda ise OS 68,5 aydır(Şekil-2).

IPI skoru 3 ve üzeri olan hastaların sayısı 30 olup %38 oranındadır. IPI skoru 3'ün altında olan hastalarda OS 73 ay, 3 ve üzerinde olan hastalarda ise OS 31 ay olarak tespit edildi. IPI skorunun 1 birim artması ölüm riskini 2.2 kat, IPI skorunun 3 ve üzeri olması da ölüm riskini 3.5 kat arttırmıştır(p= 0,026). IPI skorları tek tek analiz edildiğinde ise IPI skoru 4 ve IPI skoru 2 arasında anlamlı fark saptanmıştır(p=0.004)(Şekil-3).

Çalışmamızda 12 hasta(%15.2) ilaçsız takibe alınmış, 43 hastaya(%54.4) kemoterapi tedavisi uygulanmıştır.İlk iki sıra tedavi alan hastaların oranı %54.4 olup ilk sıra kemoterapi tedavilerden monoterapi rituksimab uygulanmasını(%20.3) sırasıyla R-CVP(%17.7) ve R-CHOP (%15.2) tedavileri izlemiştir(Şekil-4). İkinci sıra tedavilerde ise en fazla R-Bendamustin %12.7 oranında ilk sırada yerini alımıştır. %27.8 hasta H.Pilori eradikasyon tedavisi almıştır.

Hastalarımızın %17'sinde nüks gelişmiş olup en fazla nüks gelişen tip ise %50 oranında nodal tipti. En az nüks splenik marginal zon lenfomada görülmüştür. Nüks olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 89,57 ay,

nüks olmayanlarda ise 59,51 ay olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır(p = 0.021).

Komplet remisyon elde edilen hasta oranı %53.2 (n=42), progrese olan hasta oranı ise %12.7'dir(n=10). EMZL komplet remisyon oranı diğer tiplere göre daha fazla olup oranı %50 olarak tespit edilmiştir(Tablo-3). En fazla progresyon görülen tip ise %50 oranla nodal tiptir.

%30.4 hasta ex olup %62.5 oranı hastalık dışı nedenle ex olmuştur. ENMZL, NMZL, SMZL mortalite oranları sırasıyla %28.1, %31.4, %33.3 oranlarıyla en fazla SMZL görülmüştür.

Tartışma: MZL; Ekstranodal Marginal Zon Lenfoma (EMZL), Splenik Marginal Zon Lenfoma (SMZL) Ve Nodal Marginal Zon Lenfoma (NMZL) olmak üzere 3 alt tipe ayrılır. Çalışmamızda en az görülen alt tip SMZL en kötü prognozlu alt tip ise literatür ile uyumlu olarak NMZL alt grubuydu.

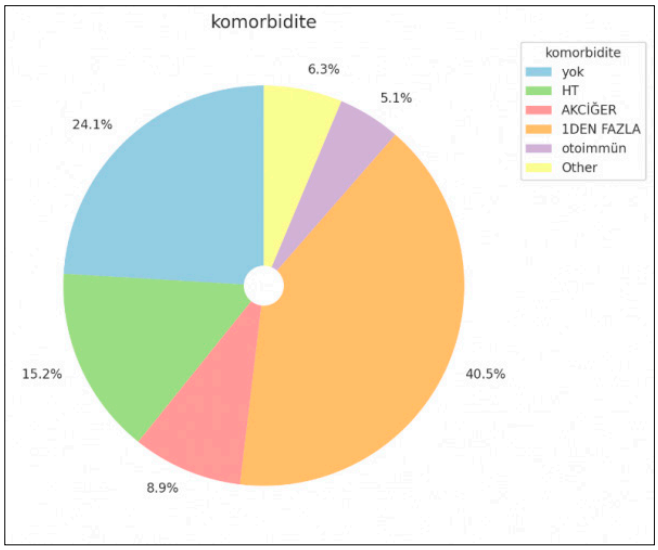
2023 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, MZL hastalarında tanı anında monoklonal protein varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, %32 oranında M-protein tespit edilmiştir(1).Çalışmamızda %30 oranında monoklonalite tespit edilmiş olup alt grup olarak en fazla %20,3 oranı ile kappa monoklonalite izlenmiştir.

2023 yılında yapılan bir çalışmada tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 22 (%61.1) hastada tam yanıt, 9'unda (%25) stabil hastalık, 5'inde (%13.9) kısmi yanıt saptanmıştır(2). Tedavilere rağmen %20 oranında hastada da nüks gelişimi söz konusudur(3). Özellikle diğer tiplere göre nodal hastaların %27'sinde ilk 24 ayda nüks ve progresyon oranı daha fazla görülmüştür(4). Hastalarımızda ise %53.2 hastada tam yanıt, %12.7 hastada stabil hastalık, %8.9 hastada kısmi yanıt, %12.7 hastada progresyon, %17.7 hastada nüks görülmüştür. 199 MZL hastasının dahil edildiği bir çalışmanın bulgularına göre nüks-progresyon oranı %38 olarak kaydedilmiştir. Nonrelaps mortalite(NRM) oranı ise %9 olarak bulunmuştur(5). Bizim çalışmamızda NRM oranı %15.2'dir.

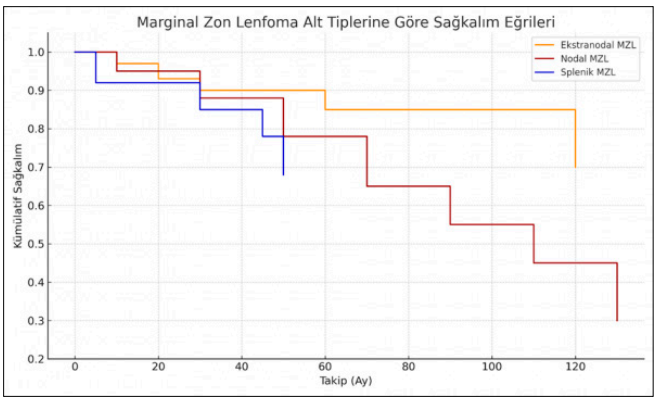
Anahtar kelimeler: Marginal zon lenfomalar, IPI, ortalama sağkalım

Kaynaklar

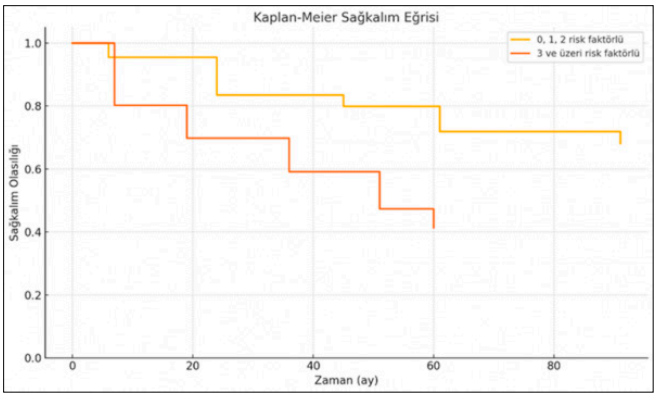
1. Epperla N., Zhao Q., Karmali R., Torka P. Impact of detectable monoclonal protein at diagnosis on outcomes in marginal zone lymphoma: a multicenter cohort study Blood Adv. 2023 Jun 17;7(17):5038–5046. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010133
2. Yaman F., Oguz Davutoglu N., Yavaşoğlu F., Andıc N., ve ark. Marjinal Zon Lenfomalı Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi Yıl 2023, Cilt: 45 Sayı: 2, 259 - 268, 15.03.2023
3. Wang H., Wan X., Zhang Y., Guo J. et all. Advances in the treatment of relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Frontiers in Oncology. 2024 Jan 25:14:1327309.doi: 10.3389/fonc.2024.1327309.
4. Epperla N., Li Welkie R., Torka P., Shouse G et all. Impact of early relapse within 24 months after first-line systemic therapy (POD24) on outcomes in patients with marginal zone lymphoma: A US multisite study. Journal of Hematology & Oncology volume 16, Article number: 49 (2023).
5. Alessandro Broccoli and Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? Indolent Lymphomas: Answers To Smoldering Questions. (2020) 2020 (1): 295–305.



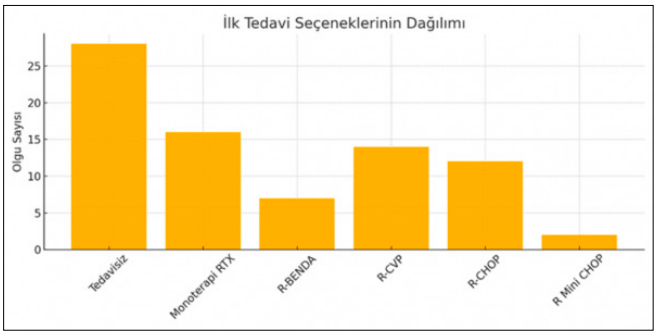
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbidite yüzdeleri



Şekil 2. MZL Alt Tiplerine Göre Sağkalım Analizi Gösteren Kaplan Meier Grafisi



Şekil 3. IPI skoruna göre sağkalım analizi



Şekil 4. Çalışmada Yer Alan Hastalara Uygulanan İlk Tedavi Seçenekleri

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Ve Demografik Verileri

Değişken	Alt Grup	n	%
Cinsiyet	Kadın	47	59,5
	Erkek	32	40,5
B Semptomu	Var	37	46,8
	Yok	42	53,2
Marjinal Zon Tipi	Ekstranodal	32	40,5
	Nodal	35	44,3
	Splenik	12	15,2
Bulky Kitle	Var	11	13,9
	Yok	68	86,1
Splenomegali	Var	33	41,8
	Yok	46	58,2
Hepatit Pozitifliği	HBV	4	5,1
	HCV	2	2,5
	Yok	73	92,4
H.Pilori	Var	15	27,3
	Yok	40	72,7
CD5 Pozitifliği	Var	47	59,5
	Yok	28	35,4
Son Durum	Sağ	55	69,6
	Ex	24	30,4
Ex Nedeni	Hastalık İlişkili	9	37,5
	Hastalık Dışı Neden	15	62,5

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların kan parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametre	N	Mean	Median	Min	Max	p-değeri
WBC	79	15.76	8.46	1.32	193.0	0.423
HG	79	12.4	12.2	8.1	17.5	0.030
PLT	79	230.28	224.0	3.8	565.0	0.412
NEU	79	4.4	4.02	0.26	10.2	0.800
LYM	79	8.66	2.5	0.42	138.61	0.503
Kreatinin	79	1.62	0.76	0.45	65.0	0.255
LDH	79	245.18	218.0	85.0	718.0	0.245
B2_globulin	47	3.0	2.4	0.19	9.3	0.006
Ürik Asit	79	5.49	5.1	2.9	9.9	0.593
IGG	58	1271.45	1050.0	193.0	7300.0	0.084
IGA	43	119.04	96.1	18.1	336.0	0.212
IGM	43	821.52	75.4	16.8	9321.0	0.015
SEDİM	71	29.74	20.0	2.0	140.0	0.291
CRP	71	25.69	8.2	0.8	571.0	0.040

Tablo 3. MZL Alt Tipleri İle Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

MZL Tipi	*Komplet Remisyon*	*Parsiyel*	*Stabil*	*Progresyon*	*Toplam*
Ekstranodal	21 (72.4%)	3 (10.3%)	1 (3.4%)	4 (13.8%)	29
Nodal	13 (46.4%)	4 (14.3%)	6 (21.4%)	5 (17.9%)	28
Splenik	8 (66.7%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	12
Toplam	42 (60.9%)	7 (10.1%)	10 (14.5%)	10 (14.5%)	69

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-20 Referans Numarası: 75

KRONİK FAZ KML TANILI HASTALARDA TEDAVİSİZ REMİSYON (TFR): TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), sağkalımı belirgin ölçüde artırmıştır. Son yıllarda tedavisiz remisyon (TFR), özellikle derin ve sürdürülebilir moleküler yanıt (DMR) elde eden hastalarda yeni bir hedef olarak gündeme gelmiştir. DMR (≥MR4.5) elde edilen hastalarda TKİ tedavisinin kesilerek TFR sağlanması mümkündür. Bu çalışmada merkezimizde TFR denemesi yapılan hastaların klinik özellikleri ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya merkezimizde kronik faz KML tanısıyla takipli, TKİ ile ≥MR4.5 yanıt elde edilmiş ve en az 3 yıl TKİ tedavisi sonrası gönüllü olarak TFR denemesi yapan 8 hasta dahil edildi. Tedavi yanıtları bcr/abl IS değerlerine göre ELN (European LeukemiaNet) 2020 önerileri doğrultusunda belirlendi. Hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemleri kullanılarak verileri incelendi.

Sonuçlar: Çalışmaya TFR amacıyla TKI kesilen 8 kronik faz KML hastası dahil edildi. Tanıda ortanca yaş 46 yıl (aralık, 33–66) saptandı. 5 hasta (%62,5) kadın ve 3 hasta (%37,5) erkekti. Tanıda ortalama Sokal skoru 0,72 idi. Risk sınıflamasına göre hastaların %75'i düşük risk, %25'i ise orta risk grubundaydı; yüksek riskli hasta bulunmamaktaydı (Tablo-1).

TFR öncesinde tüm hastalarda derin moleküler yanıt (MR4.5) elde edilmişti. TKİ tedavi süresinin ortancası 85 ay (aralık, 66–118 ay) olarak hesaplandı. TFR sonrası takip süresi ortanca 10 ay (aralık, 1–15 ay) idi. Moleküler relaps 2 hastada (%25) gözlenmiş olup, bu hastalarda tedaviye yeniden başlanmış ve her iki hastada da yeniden moleküler yanıt sağlanmıştır. Diğer 6 hastada moleküler ya da hematolojik relaps saptanmadı. İzlem süresince hematolojik relaps ya da tedaviye bağlı ciddi advers olay izlenmemiştir. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı yaşı, TKI süresi, TFR sonrası takip süresi ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma: Çalışmamız LALNET önerileriyle uyumlu şekilde seçilmiş KML hastalarında TFR'nin gerçek yaşam pratiğinde uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Moleküler relaps oranı (%25), STIM ve EURO-SKI gibi çalışmalardaki verilerle benzerdir. Kronik faz KML hastalarında, derin ve sürdürülebilir moleküler yanıt sağlanması halinde TKI kesilmesiyle tedavisiz remisyon mümkün olabilmektedir. TFR başarısında tedavi süresi, DMR süresi ve hasta uyumu belirleyici faktörlerdir. Bulgular, TFR'nin ülkemizde güvenli şekilde uygulanabileceğini desteklemekte olup bu konuda daha geniş prospektif serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, kronik faz, derin moleküler yanıt, tedavisiz remisyon

Kaynaklar

1. Pavlovsky C, Etienne G, Milone J, Garcia-Gonzalez P, Jootar S, Kim D, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: LALNET recommendations. Blood Adv. 2021;5(23):4855-63.
2. Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Treatment-free remission for chronic myeloid leukemia patients. Fact Sheet FS34. 2018.
3. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini FE, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010;11(11):1029-35.
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018;19(6):747-57.

Tablo 1. Vaka Özellikleri

Vaka	Yaş	Cinsiyet	Sokal Skoru	Sokal Risk Grubu	TKI Süresi (ay)	TFR Takibi (ay)	Moleküler Relaps	Tekrar Tedaviye Yanıt
Vaka 1	43	Kadın	0.7	Low	118	13	Yok	Yok
Vaka 2	34	Erkek	0.7	Low	72	12	Var	MMR
Vaka 3	60	Kadın	0.7	Low	95	10	Yok	Yok
Vaka 4	33	Erkek	0.54	Low	80	15	Yok	Yok
Vaka 5	49	Erkek	0.8	Intermediate	66	6	Yok	Yok
Vaka 6	45	Kadın	0.7	Low	108	3	Yok	Yok
Vaka 7	48	Kadın	0.75	Low	71	11	Var	MMR
Vaka 8	66	Kadın	0.9	Intermediate	90	3	Yok	Yok

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-21 Referans Numarası: 76

ENFEKSİYONA BAĞLI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ: VAKA SERİSİ

Sinem Özyurt Bulgan[1], Erinç Sarıkulak Aşcı[1], Onuralp Ertören[2], Yüsra Kula[2], Samet Yaman[3], Abdulkerim Yıldız[3], Aysel Kocagül Çelikbaş[1]

[1]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye
[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum, Türkiye
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

Giriş: İmmün trombositopeni (İTP), izole trombositopeni ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Primer ITP genellikle altta yatan etiyolojik bir neden bulunmaksızın anti-trombosit otoantikorları ve T hücresi aracılı sitotoksisitenin bir sonucu olarak gelişmektedir. Sekonder İTP ise ilaçlar, otoimmün hastalıklar veya enfeksiyonlar gibi dış etkenlere bağlı gelişebilmektedir. Enfeksiyonlara bağlı gelişen İTP olgularında, doğru tanı ve yönetim büyük önem taşımaktadır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma, kliniğimizde enfeksiyona bağlı gelişen dört İTP olgusunu sunarak bu duruma dikkat çekmeyi ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçlamıştır. Kliniğimizde 2024-2025 yılları arasında trombositopeni ile başvuran ve altta yatan enfeksiyona bağlı sekonder İTP tanısı alan dört erişkin hasta analiz edildi.

Bulgular: Üç hastada solunum yolu paneli ile viral etkenler (İnfluenza A/H1N1, Rhinovirüs, Respiratuar Sinsityal Virüs) saptanırken bir hastada toplum kökenli pnömoni tablosu mevcuttu. Hiçbir olguda altta yatan başka bir İTP etiyolojisi (otoimmün veya neoplastik hastalık, ilaç kullanımı vb.) tespit edilmedi. Bütün hastalara pnömoni ve/veya viral enfeksiyonlarına yönelik uygun antimikrobiyal tedaviler başlandı; İTP'ye yönelik kortikosteroid, intravenöz immünglobulin gibi immunsupresif tedaviler verilmedi. Tüm olgularda enfeksiyon tedavisi ile trombosit değerlerinde kademeli düzelme görüldü. Takiplerde üç hastada trombositopeninin tam düzelerek>100.000/μL seviyelerine ulaştığı, bir hastada ise hafif trombositopeninin devam ettiği gözlemlendi. Hiçbir hastada ciddi kanama komplikasyonu gelişmedi.

Sonuç: Enfeksiyonlar, İTP gelişimine yol açabilen önemli tetikleyiciler arasındadır. Enfeksiyon bulguları ile başvuran ve trombositopeni saptanan hastalarda sekonder İTP olasılığı akılda tutulmalı, gereksiz ve potansiyel olarak riskli immunsupresif tedavilerden önce altta yatan enfeksiyonun tedavisine öncelik verilmelidir. Böylece hem altta yatan neden ortadan

kaldırılacak hem de İTP'nin klinik seyri düzelerek hastaların gereksiz tedavilere maruz kalması engellenebilecektir.

Anahtar kelimeler: İmmün Trombositopeni,Enfeksiyon

Pediatrik Akut Lösemiler

P-22 **Referans Numarası: 80**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cihan Önder[1], Veysiye Hülya Üzel[2]

[1]Ege Üniversitesi
[2]Dicle Üniversitesi

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Son yıllarda lösemiden sağ kalım oranları çok artmıştır. Sağkalım arttığı için uzun dönem yan etkilerin görülme oranı da artmıştır. Kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalma sık görülen etkilerden olup kemik ağrısı ve patolojik kırıklara yol açmaktadır. Tedavide kullanılan kemoterapotiklerin kemik yoğunluğu üzerine yaptığı etkiler direkt X-Ray grafilerde değerlendirilemediğinden hasta takiplerinde Dual energy x-ray absorptiometri (DEXA)kullanılmaktadır. Bu çalışmada; lösemi tedavisi bitmiş hastaların kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya ALL tedavisi en az bir yıl önce biten 50 hasta (26 erkek, 24 kız) dahil edildi. Tanı anında osteoartralji şikâyeti olan hastalar ile osteoartralji şikâyeti olmayan hastaların tedavi sonrası bakılan PTH değerlerinde anlamlı fark tespit edildi. (p=,020).Ayrıca tedavi sonrası bakılan kalsiyum değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi(p=,036). Ancak tedavi sonrası bakılan kemik mineral yoğunlukları arasında bir fark tespit edilmedi (p= ,497).Hastaların % 80'inde (n=40 hasta) vitamin D eksikliği tespit edildi. Vitamin D ortalama değeri 18,91 µg/L tespit edildi. Tedavi risk grupları arasında vit. D seviyeleri karşılaştırıldığında, HRG grubundaki hastalarda D vitamin düzeyi daha düşük olup anlamlı farklılık saptandı (p=,001

Tartışma ve Sonuç: Bazı çalışmalarda ALL'li hastalarda tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğunda (KMY) düşüklük olduğu ve kırık riski arttığı bildirilmektedir. Biz çalışmamızda hastalarımızda tedavi sonunda kırık ve KMY'de azalma gözlemlemedik. Ancak tedavide kullanılan ilaçların uzun dönemde yan etkileri, D vitamin eksikliği yönünden hastaların yakın takip edilmeleri çok önemlidir. Hastalara D vitamini desteği ve kalsiyumdan zengin beslenme önerilmelidir. Tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmeleri hastaların morbiditelerini engelleyecektir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi(ALL),Kemik mineral yoğunluğu(KMY), D vitamini, DEXA

Tablo 1.

	Referans aralığı	*Normal(n=40) Mean+SD*	*Osteoatralji (n=10) Mean+SD*	*P*
DEXA Z skoru	-1< Z skoru	-,83±1,21	-1,02±0,65	,497
PTH tedavi sonu	4-72 pg/ml	53,09±21,55	84,09±34,48	,020
ALP tanı anı	104-345 U/L	135,32±69,80	111,80±33,50	,134
ALP tedavi sonu		244,24±110,44	201,75±75,73	,167
Mg tanı anı	1,8-2,6 mg/dL	2,02±0,17	1,98±0,19	,536
Mg tedavi sonu		1,97±0,19	2,09±0,16	,083
Ca tanı anı	8,8-10,4 mg/dL	9,31±0,68	9,13±0,47	,339
Ca tedavi sonu		9,32±0,51	9,01±0,34	,036
Fosfor tanı anı	2,5-4,5 mg/dL	5,07±0,72	4,83±0,89	,439
Fosfor tedavi sonu		4,38±0,63	4,10±0,53	,178
Vit.D tedavi sonu	10-60 ug/L 20-120 ug/L (Kış-yaz mevsimi)	20,10±12,92	14,15±8,38	,090

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-23 **Referans Numarası: 81**

UZATILMIŞ YARI ÖMÜRLÜ FAKTÖR VIII KULLANIMI İLE 14 HASTADA KANAMA BULGULARI VE HASTA MEMNUNİYETİ

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

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd, Trabzon

Giriş: Hemofili A, Faktör VIII eksikliğine bağlı, X'e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Tüm hemofili vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturur ve yaklaşık her 5000 erkek doğumda bir görülür. En sık görülen klinik bulgular arasında hemartroz ve kas içi hematomlar yer alır. Bu kanamalar, yaşam kalitesini ciddi biçimde etkileyebilir ve uzun dönemde eklem hasarına yol açabilir. Uzatılmış yarı ömürlü (EHL – extended half-life) Faktör VIII ürünleri, tedavi sıklığını azaltma ve hasta konforunu artırma potansiyeli nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır [1].Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde izlenen ve EHL-Faktör VIII kullanan 14 hemofili A hastasında kanama sıklığı ve hasta memnuniyeti değerlendirildi.

Tartışma: Uzatılmış yarı ömürlü Faktör VIII ürünleri, geleneksel kısa etkili ürünlere kıyasla daha seyrek enjeksiyon gerektirmeleri sayesinde hasta uyumunu ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Bu çalışmada, EHL-Faktör VIII kullanan 14 hastanın yaklaşık %85'inin tedaviden memnuniyet belirttiği, %29'unun ise hiç kanama yaşamadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, mevcut literatürle uyumludur. Mahlangu ve arkadaşlarının yürüttüğü faz III A-LONG çalışmasında, EHL formunda olan rekombinant Faktör VIII Fc füzyon proteini (rFVIIIFc) ile bireyselleştirilmiş profilaksi uygulanan ağır hemofili A hastalarında yıllık kanama oranlarının anlamlı düzeyde azaldığı ve enjeksiyon sıklığının haftada 1–2 kez gibi daha seyrek bir düzeye indirilebildiği rapor edilmiştir [2]. Ayrıca, Almanya'daki retrospektif gerçek dünya verilerinde, klasik FVIII ürünlerinden (SHL) rFVIIIFc'ye geçiş yapılan hastalarda enjeksiyon sayısında %33,7 oranında azalma yanında yıllık kanama oranında da iyileşme gözlenerek hem etkinlik hem de kullanım kolaylığı açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir [3]. Bizim hasta grubumuzda hayatı tehdit edici kanama EHL-Faktör VIII sonrası gözlenmemiş olup bu durum, tedavinin etkinliğine dair önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Özellikle inhibitör negatif hasta grubunda etkinliğin daha yüksek olması beklenir ve çalışmamızda tüm hastalar inhibitör negatiftir. Ayrıca aktif eklem kanamalarının büyük kısmı EHL-Faktör VIII tedavi öncesi döneme ait olup, tedavi sonrası yeni hemartroz gelişme oranı oldukça düşüktür. Bu veriler, Türkiye'den bildirilen hasta bazlı gözlemsel çalışmalara katkı sunmakta; EHL-Faktör VIII kullanımının hem güvenli hem de etkili bir profil sunduğunu desteklemektedir.

Sonuç: Uzatılmış yarı ömürlü Faktör VIII kullanımı, hemofili A hastalarında enjeksiyon sıklığını azaltarak tedaviye uyumu artırmakta, memnuniyet düzeyini yükseltmekte ve kanama sıklığını azaltmaktadır. Kliniğimizde izlenen 14 hasta üzerinde yapılan değerlendirme, EHL ürünlerinin etkinlik ve güvenlik açısından başarılı bir profil sunduğunu göstermiştir. Türkiye'ye özgü daha geniş hasta serileri ile yapılacak prospektif çalışmalar, bu bulguları destekleyecektir.

Anahtar kelimeler: Hemofili A, Faktör VIII, Hasta memnuniyeti

Kaynaklar

1. Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158.
2. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014 Jan 16;123(3):317-25.
3. Oldenburg, J. ., Goldmann, G. ., Marquardt, N., Horneff, S., Klein, C. ., Albert, T., & Perera, R. (2021). Real-world clinical experience of extended half-life recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in comparison to conventional factor products in patients with severe hemophilia A . Journal of Current Medical Research and Opinion, 4(05), 950–960.

Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktor VIII kullanımı sonrası hasta memnuniyeti



Tablo 1. Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör VIII Kullanan 14 Hastanın Klinik Özellikleri ve Gözlemler

Ortalama Faktör VIII seviyesi	% 1.2
Hasta sayısı	14
Ortanca yaş (yıl)	43
İnhibitör durumu	Tüm hastalarda negatif
Profilaksi rejimi	EHL Faktör VIII ile düzenli profilaksi
Kullanım süresi (ortalama)	2 yıl (24 ay)
Doz aralığı (IU/hafta)	4000–4500 IU
Hasta memnuniyeti	%50 çok memnun, %35 memnun, %15 aynı
Hayatı tehdit edici kanama (geçmişte)	3 hasta (%21), ancak EHL sonrası görülmemiştir
Aktif eklem kanaması	10 hasta (%72)
Kanamasız geçen hasta sayısı (EHL sonrası)	4 hasta (%29)

Erişkin Akut Lösemiler

P-24 **Referans Numarası: 82**

PHİLADELPHİA KROMOZOMU POZİTİF ALL OLGUSUNDA PONATİNİB VE BLİNATUMUMAB KÖPRÜ TEDAVİSİ SONRASI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE REMİSYONDA İZLEM

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

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Philadelphia kromozom pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL), erişkin hastalarda akut lenfoblastik löseminin yaklaşık %25'ini oluşturan ve en kötü prognostik alt tiplerinden biri olarak kabul edilen bir hastalıktır. BCR-ABL1 füzyon onkogeninin yol açtığı hücre içi sinyal iletim yolakları, lösemik hücre proliferasyonunu, apoptoz direncini ve genetik instabiliteye yol açarak hastalık progresyonunu hızlandırır. Son iki dekatta, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile hedefe yönelik tedaviler, klasik kemoterapi rejimlerine kıyasla sağkalım oranlarını belirgin şekilde iyileştirmiştir. Ponatinib, üçüncü nesil bir TKİ olup, özellikle T315I mutasyonu taşıyan veya önceki nesil TKİ'lere dirençli Ph+ ALL olgularında yüksek etkinlik göstermektedir. Blinatumumab ise CD19'a karşı geliştirilmiş bispesifik T-hücre engajer (BiTE) antikoru olup, minimal rezidüel hastalık (MRD) negatifliği sağlamada kemoterapiye kıyasla üstünlük göstermiştir. Son dönemde, bu iki ajanın ardışık veya kombine kullanımı, yoğun kemoterapi gereksinimini azaltan, daha iyi tolere edilen ve yüksek yanıt oranları sağlayan bir köprü tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. MRD negatifliği, allo-HKHN sonrası düşük relaps riski ve daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. Ancak Türkiye'de MRD ölçüm altyapısının sınırlı olması nedeniyle tedavi yanıtı çoğunlukla klinik ve hematolojik parametrelerle değerlendirilmektedir. Bu raporda, ponatinib ve blinatumumab tedavisi sonrası allojenik hematopoietik kök hücre nakli ile remisyonda seyreden bir Ph+ ALL olgusu sunulmaktadır.

Olgu: Hastamız 44 yaşında kadın olup, boyunda şişlik şikâyeti ile dış merkezde başvurmuş, ampirik antibiyotik tedavisine rağmen yakınmalarında düzelme olmayınca ileri tetkik amacıyla merkezimize yönlendirilmiştir. Başvuru esnasında yapılan laboratuvar incelemelerinde şiddetli anemi (Hb: 5,7 g/dL), lökositoz (WBC: 50.750/µL) ve belirgin trombositopeni (Plt: 9.000/µL) saptanmıştır. Kemik iliği değerlendirmesinde blastik hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Akım sitometri analizinde CD19 (%88,9), CD10 (%71,3), CD34 (%88), TdT (%82), HLA-DR (%90,7) ve CD45 (%100) pozitif bulunmuş; ayrıca aberan sitoplazmik CD3 ekspresyonu (%91,2) saptanmıştır. Yüzey immünoglobulin M negatif olup olgun B hücre fenotipi dışlanmıştır. Bu bulgular ile olgu Philadelphia pozitif erken pre-B hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak sınıflandırılmıştır.Moleküler sitogenetik incelemede t(9;22)(q34;q11) BCR-ABL1 füzyonu (%90) ve ek olarak monozomi/trizomi 7 (%90) pozitifliği gösterilmiş, bu durum hastayı yüksek risk grubuna sokmuştur. Tedavi sürecinde hastaya indüksiyon tedavisi olarak Hyper-CVAD 1A protokolü uygulanmış, ikinci kür öncesi persistan hastalık tespit edilmesi üzerine salvage tedavi olarak FLAG-IDA protokolü verilmiştir. Ardışık olarak blinatumomab monoterapisi ve blinatumomab + ponatinib kombinasyonu uygulanmıştır. Tedavi yanıtı sonrası uygun verici bulunarak kardeş donörden allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) gerçekleştirilmiştir. Hasta nakil sonrası 4. ayında remisyonda olup komplikasyonsuz olarak takip edilmektedir.

Tartışma: Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) ALL tedavisinde temel hedef, en kısa sürede derin moleküler yanıt sağlanarak hastanın allo-HKHN'ye optimal koşullarda ulaştırılmasıdır. MRD negatifliği, nakil sonrası relaps riskini belirlemede en güçlü prognostik parametrelerden biridir. Ponatinib + blinatumumab kombinasyonu ile yüksek oranda MRD negatifliği sağlanabildiği, kemoterapisiz stratejilerde dahi yüksek sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir (1). Ülkemizde MRD ölçümünün yaygın olarak yapılamaması, tedavi başarısının moleküler düzeyde belgelenmesini engellemektedir. Bu nedenle klinik remisyon, hematolojik iyileşme ve laboratuvar parametreleri tedavi yanıtı değerlendirmesinde öne çıkmaktadır. Bizim vakamızda da MRD düzeyi moleküler olarak teyit edilememekle birlikte, tedavi sonrası klinik ve hematolojik tam remisyon sağlanmış, nakil sonrası takipte nüks gözlenmemiştir. Ponatinib, özellikle T315I mutasyonu varlığında benzersiz etkinlik sunmakta (2), ancak kardiyovasküler olay riski nedeniyle dikkatli izlem gerektirmektedir. Blinatumumab ise sitokin salınım sendromu ve nörotoksisite riski taşımaktadır (3). Uygun hasta seçimi, yan etki yönetimi ve tedaviye uyum, uzun süreli remisyon olasılığını artıran temel faktörlerdir.

Sonuç: Ponatinib ve blinatumumabın ardışık kullanımı, yüksek riskli Ph+ ALL hastalarında allo-HKHN öncesi etkili, tolere edilebilir ve potansiyel olarak kemoterapisiz bir köprü tedavi stratejisi sunmaktadır. MRD ölçümünün yapılamadığı klinik ortamlarda bile, klinik ve hematolojik remisyon ile başarılı nakil sonuçları elde edilebilir. Türkiye'de MRD analiz altyapısının geliştirilmesi, bu tedavi stratejisinin etkinliğini daha net değerlendirmeye ve hasta seçim kriterlerini optimize etmeye olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Philadelphia kromozomu pozitif ALL, Ponatinib, Blinatumumab

Kaynaklar

1. Jabbour E, Short NJ, Sasaki K, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(1):e24-e34.
2. Kantarjian HM, Shah NP, Kim DW, et al. Ponatinib in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitors. N Engl J Med. 2013;369:1783-96.
3. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847.

Tablo 1. Tanı anında hastanın laboratuvar, sitogenetik ve immünfenotipik bulguları

Parametre:	***Sonuç:***
Hemoglobin (Hb)	5.7 gr/dL
Beyaz küre (WBC)	50.750 /µL
Trombosit (Plt)	9.000 /µL
Kemik iliği değerlendirmesi	Blastik hücre infiltrasyonu
Moleküler Sitogenetik	t(9;22)(q34;q11) BCR-ABL1: %90
Moleküler Sitogenetik	Monozomi/Trizomi 7: %90
CD19	%88,9
CD10	%71,3
CD24	%88
TdT	%82
HLA-DR	90,7
CD45	%100
cCD3	%91,2
Surface IgM	Negatif

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-25 **Referans Numarası: 84**

ABO UYUMSUZ TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARININ GÜVENLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Abdulkerim Yıldız[1], Samet Yaman[1], Rafiye Çiftçiler[2], Serhat Çelik[3], Büşra Kasım Yaman[1], Sedat Acar[1], Bilge Zihar[1]

[1]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Trombosit konsantrelerinin (TK) kısa raf ömrü ve her zaman kolayca temin edilememesi gibi nedenlerle, her zaman ABO uyumlu TK'lara erişim mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, kan merkezlerinin ABO uyumsuz TK kullanımıyla ilgili stratejiler geliştirmesi gerekmektedir. Ancak, özellikle transfüzyon reaksiyonları açısından ABO uyumsuz trombosit transfüzyonlarının güvenliğiyle ilgili veriler çelişkilidir.

Yöntemler: ABO uyumsuz TK transfüzyonuna izin verilen üç hastanenin transfüzyon merkezlerinden elde edilen 9 yıllık (2016-2024) trombosit transfüzyon verileri analiz edildi. Transfüzyon reaksiyonu (TR) insidansı odak alınarak, ABO uyumlu ve uyumsuz TK'ların transfüzyon sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: 12.305 hastaya toplam 21.470 TK transfüze edildi. TR, 17 olguda görüldü ve insidansı 1000 TK başına 0.79 olarak saptandı. Bu reaksiyonların 7'si febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, 10'u ise alerjik reaksiyondu. Çalışma süresince, 1248 hastaya 2791 ABO uyumsuz TK (%12,9) transfüze edildi. ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında TR oranı açısından anlamlı fark bulunmadı (1000'de 0.80 vs 1000'de 0.71, p=0.88). TR tiplerinin dağılımı da gruplar arasında benzerdi (p=0.787). Hemolitik reaksiyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, ABO uyumsuz trombosit transfüzyonlarının transfüzyon reaksiyonlarında artışa neden olmadan güvenle uygulanabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların, kan merkezlerinin TK ürünlerini daha doğru ve etkili şekilde yönetmesine katkı sağlayacağı umulmaktadır. Bununla birlikte, bu bulguların daha kapsamlı biçimde doğrulanması ve hem güvenliğin hem de etkinliğin değerlendirilmesi için daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Trombosit Transfüzyonu, ABO Kan Grubu, Transfüzyon Reaksiyonları

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-26 **Referans Numarası: 89**

POLİSİTEMİA VERA İLE TAKİP EDİLEN OLGUDA MULTİPLE MYELOM GELİŞİMİ: NADİR BİR VAKA SUNUMU

Hilal Nur Kotan[1], Rafiye Çiftçiler[1], Cem Selim[1]

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

GİRİŞ: Polisitemia Vera (PV), eritroid, megakaryositik ve granülositik öncül hücrelerin sayısında artış ve hematokritte mutlak artışla sonuçlanan hiperselüler kemik iliği durumuyla karakterize, splenomegalinin eşlik ettiği, en sık görülen Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazdır. Yılda 100.000 kişide 2,8 oranında görülür. Tanı, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016'da revize edilen kılavuzunda tanımlanan kriterlere göre konulmaktadır. PV'li hastaların %95'ten fazlası JAK2 gen mutasyonu gösterir. Başlıca komplikasyonlar arasında arteriyel ve venöz tromboz, kanama ve lösemik dönüşüm riski bulunur (1, 2).

Multiple miyelom (MM), kemik iliği mikroçevresinde plazma hücresi klonal proliferasyonu, monoklonal protein oluşumu ve ilişkili organ disfonksiyonu ile karakterize neoplastik bir plazma hücre bozukluğudur. MM tanısı, kemik iliği incelemesinde %10 veya daha fazla klonal plazma hücresi veya biyopsiyle kanıtlanmış plazmasitom ve bir veya daha fazla miyelom tanımlayıcı olayın varlığını gerektirir. Miyelom tanımlayıcı olaylar, bir veya daha fazla CRAB özelliğinin veya bir veya daha fazla malignite biyobelirtecinin varlığını içerir. Bunlar, %60 veya daha fazla klonal kemik iliği plazma hücreleri, 100 veya daha yüksek serum serbest hafif zincir (FLC) oranı veya manyetik rezonans görüntülemede birden fazla fokal lezyondur (2, 3).

PV çeşitli tiplerde malignitelerin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. En sık ilişkili hematolojik maligniteler kronik miyeloid lösemi, miyelofibrozis ve akut lösemidir. Multiple miyelom gelişimi yalnızca nadiren geliştiği görülmüştür (4).

Biz de bu vakamızda 8 yıldır PV ile takipli hastamızda MM gelişmesini tartışacağız.

Olgu: 82 yaşında erkek, 2017 de JAK2 mutasyonu + gelen ve polisitemisi olan hasta WHO 2016 kriterlerine göre PV tanısı aldı. O dönemden beri hidroksiüre 2x500 mg ile takip edilmekteyken Eylül 2024 tarihinde hastada pansitopeni gelişmesi nedeniyle hidroksiüre tedavisi kesildi. Myelofibrozis ön tanısıyla kemik iliği biyopsisi yapılan hastanın kemik iliği biyopsisi %20 CD38, MUM-1, BCL-2, CD56 immunopozitif, kappa monoklonalitesi gösteren atipik plazma hücre infiltrasyonu içeren hipersellüler kemik iliği; kemik iliği, biyopsi olarak raporlandı. CRAB bulgusu da olan hasta MM olarak kabul edilip bortezomib siklofosfamid deksametazon (VCD) kemoterapisi başlandı. Hasta takibinde bortezomib lenlidomid deksametzon tedavisi planlandı fakat hasta lenalidomidi tolere edemedi.

4. kür VCD sonrası kontrol kemik iliği aspirasyon/biyopsisi: %90 atipik anaplastik plazma hücreleriyle infiltre kemik iliği aspirasyonu olarak değerlendirildi. Hasta daha önce lenalidomidi tolere edememesi nedeniyle daratumumab pomalidomid deksametazon tedavisi planlandı.

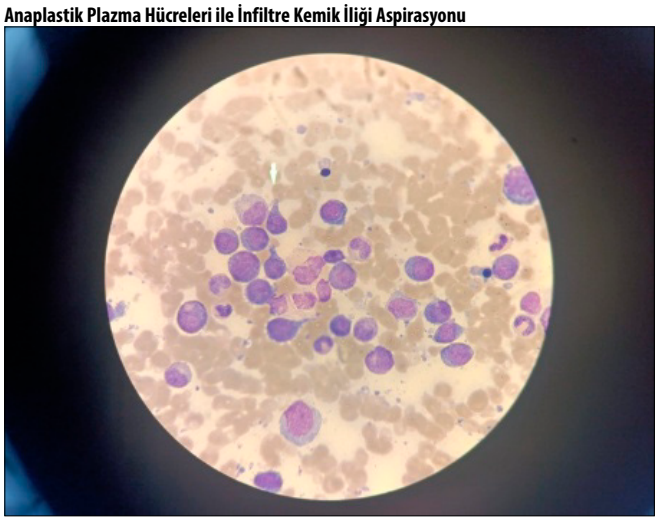
Tartışma ve Sonuç: Son zamanlarda, MM ve MPN klonları, MPN tanılı JAK2 mutasyonları olan hastalarda doğrudan analiz edilmiştir. Lee ve ark. JAK2 mutasyonu pozitif PV ile ilişkili, smoldering MM tanılı iki hastanın hem miyeloid hücrelerinde hem de CD138+ plazma hücrelerinde JAK2 mutasyonları göstermişlerdir ve MM ile PV'nin ortak kök hücre progenitörlerini önermişlerdir. Yapılan bir çalışmada MPN'li 61 hastanın %8,2'sinde monoklonal gammopati olduğu bildirilmiştir. Diğer bir çalışma bu oranların sırasıyla vakaların %3,1'i ve %9'u olduğunu bildirmiştir ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Böyle bir birlikteliğin tesadüfi olup olmadığı veya iki hastalığın ortak bir onkojenik faktörü paylaşıp paylaşmadığı henüz netlik kazanmamıştır ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (4, 5). MPN ile takip edilen hastalarda sitopeni gelişmesi durumunda, hastanın kliniğinin bozulması durumunda ya da yeni semptomlar ortaya çıktığında sadece myelofibrosis ya da akut myeloid lösemi açısından değil diğer maligniteler açısından da hasta değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera, Multiple myelom

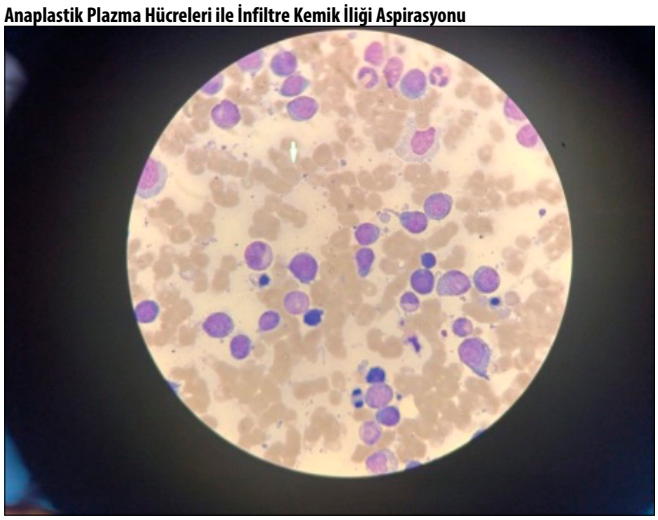
Kaynaklar

1. Silveira CFdSMPd, Vitali LBSL, Faustino FG, Maurício ADCV, Teixeira R, Bazan SGZ. Acute myocardial infarction as first onset of polycythemia vera. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020;114:27-30.
2. Yuan J, Liu X, Wang Z, Li L, Wang F. Concurrent polycythemia vera with newly diagnosed multiple myeloma: case report and literature review. Journal of Inflammation Research. 2023:4117-21.
3. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35(36):e418-23.
4. HEINLE EW, SARASTI HO, GARCIA D, KENNY JJ, WESTERMAN MP. Polycythemia vera associated with lymphomatous diseases and myeloma. Archives of Internal Medicine. 1966;118(4):351-5.
5. Kimura H, Furukawa M, Mori H, Shiga Y, Asai J, Satoh K, Kai T. Development of multiple myeloma after 15 years of treatment for polycythemia vera and successful treatment using bortezomib: A case report. Clinical Case Reports. 2022;10(11):e6614.

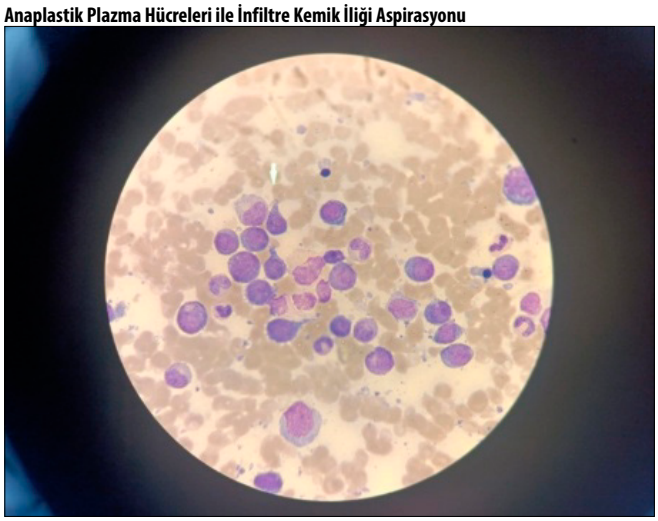
Anaplastik Plazma Hücreleri ile İnfiltre Kemik İliği Aspirasyonu



Anaplastik Plazma Hücreleri ile İnfiltre Kemik İliği Aspirasyonu



Anaplastik Plazma Hücreleri ile İnfiltre Kemik İliği Aspirasyonu



■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-27 **Referans Numarası: 95**

HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERDE RNA SEKANSLAMA RUTİNE GİRMELİ Mİ?

Sibel Berker Karaüzüm[1], Gülay Ceylaner[1], Harun Bal[1], Bora Ergin[1], Efe Dallı[1], Özlem Durukan[1], Serdar Ceylaner[1]

[1]İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi /ankara

Giriş: Hematolojik malignansilerin % 90'nında somatik genetik değişiklikler tanımlanmış olup, bu genetik değişiklikler arasında translokasyon, inversiyon, duplikasyon ve delesyonlar gibi klonal kromozomal yapısal abnormaliteler öne çıkmaktadır. Bu yapısal anomalilerin neden olduğu rekürrent gen füzyonları, tümörogenezde çok önemli rol oynamakta ve kanserden ölüm nedenlerinin de %20'sini yine gen füzyonları oluşturmaktadır. Günümüzde hematolojik malignansilerin karakterizasyonu ve ayırıcı tanısında, spesifik tedavinin düzenlenmesinde füzyon genlerinin hızlı ve doğru olarak belirlenmesi kaçınılmaz bir gereklilik haline gelmiştir. Bu çalışmada hematolojik maligansi tanısı alan olgularda, RNA sekanslama yöntemi kullanılarak bilinen ve yeni oluşmuş gen füzyonlarının belirlenmesi ve rutinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod :24'ü erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 32 hastadan kemik iliği örneği alınmıştır. 32 hastanın yaş dağılımına bakıldığında 20 yaş üstü üç erkek ve bir kadın hasta; geri kalan 28 olgunun ise çocukluk çağında olduğu görülmüştür. Çocuk hastaların yaş dağılımlarının 10 olguda 1-5 yaş ; 5 olguda 6-10 ; 7 olguda 11-15 ve 6 olguda 16-18 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir. 32 olgunun 18'i B-ALL; 3'ü T-ALL; 6'sı AML; 2'si Lenfoma; 1'i KML; 1'i trombositopeni, ve yine 1 tanesi splenomegali/ lenfositoz tanısı almıştır. Alınan kemik iliği örneğinden Qiagen RNA Blood Mini kiti (178041724) kullanılarak total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Örneklerin RNA kütüphaneleri sırasıyla Polaris rRNA/Globulin Depletion kiti (PDR6111) ve Watchmaker Library Prep kiti (PDR5241) kullanılarak MGI DNBSEQ-T7(Shenzehen,Çin) cihazında sekanslanmıştır. Sekanslanan verilerin kalitesi FastQC kullanılarak değerlendirilip, STAR (Splice-aware aligner) aracı ile insan genomu üzerine hizalanmıştır. Her örnek için füzyon tespiti, arriba arayüzü kullanılarak yapılmıştır.

Sonuçlar: 32 olgunun 7'sinde (%21.8) herhangi bir füzyon belirlenmezken, 12 olguda (%37.5) bilinen onkogenik füzyon, 5 olguda (%15.6) onkogenik potansiyeli olan yeni füzyonlar ve 8 olguda (%25) ise klinik önemi bilinmeyen yeni füzyonlar tanımlanmıştır. Bilinen füzyonlar FISH yöntemi ile doğrulanmıştır. Bilinen füzyonlardan *BCR/ABL1* füzyonu, 1 KML ve 2 B-ALL olgusunda saptanmıştır. Üç olguda da konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle Ph kromozomu gösterilmişken, KML olgusunda bu füzyon real-time PCR ile negatif bulunmuştur. Diğer en sık gözlenen füzyon *ETV6/RUNX1* füzyonu olup 3 B-ALL olgusunda gösterilmiştir. Bir olguda *CSF2RA/CRLF2/IGHM* füzyonu ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. Daha önce 2016 yılında t (4;4) translokasyonu ile ortaya çıkan *FGFRL1/CTBP1* füzyonu bildirilmiş ve gözlenen füzyonun onkogenik olup olmadığının bilinmediği vurgulanmıştır. Aynı füzyon bu çalışmada B-ALL tanılı bir olguda da inv(4)(p16.1p16.3) ile gösterilerek, *FGFRL1/CTBP1* füzyonunun, onkogenik yeni bir füzyon olabileceği desteklenmiştir. Ayrıca iki olguda RNAseq yöntemi ile belirlenen füzyonun MRD ile takibi sağlanabilmiştir.

Tartışma: Bu çalışma, bilinen füzyon genlerinin tanımlanmasının yanında, bu füzyonların farklı transkriptlerinin gösterilebilmesi ve yeni füzyonların tanımlanabilmesine olanak sağlaması nedeni ile RNAseq yönteminin rutin olarak kullanılması ve kılavuzlara dahil edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematolojik Malignansi, RNA Sekanslama, Gen Füzyonu

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-28 **Referans Numarası: 96**

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ VE KONJENİTAL DİSERİTROPOİETİK ANEMİLİ Olgu:

Duran Canatan[1], Zeynep Rana Aksoy[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Abdullah Gül Üniversitesi- Yaşam Ve Doğa Bilimleri Fakültesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad Kayseri-Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Giriş ve Amaç: Esansiyel trombositemi (ET), tromboz ve kanama riskinin artmasıyla ilişkili olan trombosit sayısındaki kalıcı artışla karakterize edinilmiş bir miyeloproliferatif bozukluktur. Trombosit sayısındaki artış, megakaryosit üretiminin artmasının bir sonucudur ve ET'nin çok potansiyelli bir kök hücreden türetilen klonal bir bozukluk olduğu genel olarak kabul edilmektedir.

Konjenital diseritropoietik anemi tip III (CDA III), CDA'nın son derece nadir görülen bir anemi türüdür. Eritroid gelişiminde farklılaşmayı ve çoğalmayı bozan heterojen kalıtsal bir anemidir CDA III'ün otozomal dominant versiyonu, KIF23 genindeki tek kopya mutasyonlardan kaynaklanır.

Bu olgu sunumunda, ET ile izlenen hastada gelişen makrositer anemi nedeniyle WES analizi yapılmıştır ve bunun sonucunda KIF23 genindeki mutasyon ile tanımlanan heterozigot varyant, otozomal dominant Konjenital diseritropoietik anemi III tip A (CDA III A) tanısı konmuştur. Bu iki nadir hastalığın birleşimi olan Konjenital Diseritropoietik Esansiyel Trombositozu literatürle karşılaştırmayı ve sendromun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı amaçlıyoruz.

Olgu sunumu: 70 yaşında hasta (RU), trombositoz, makrositer anemi ve ayaklarda yaralar ile merkezimize başvurdu. Hastanın Almanya'daki bir onkoloji ve hematoloji enstitüsünde esansiyel trombositemia tanısı ile hidroksiüre tedavisi aldığı, trombosit seviyelerinin 700 ile 2.900 K/ul arasında değişmekte olduğu öğrenildi.

Hastanın tam kan sayımında; Hb: 11.40 gr/dl, Hkt:%32.3, KK: 2.46 K/ul,EOV: 131.40 fL,EOH: 46.40 pg, BK: 4.80 K/ul ve Trombosit: 368 K/ul idi. Hemoglobin elektroforezinde, Hb A1:%86, Hb A2: %2.70, Hb F %11.30 olarak dikkat çekmekte idi.

Yapılan tüm ekzom analizinde, Hastanın JAK2 gen pozitifliği ile esansiyel trombositemi yanında otozomal dominant KIF23 geninde (NM_138555.3) heterozigot c.313A>Tp. (Asn105Tyr) mutasyon, konjenital Diseritropoietik Anemi Tip IIIA (CDA IIIA; OMIM 105600) tanısı ile uyumlu idi.

Tartışma: Esansiyel trombososite mi (ET) çoğunlukla JAK2, CALR veya MPL'deki mutasyonlardan kaynaklanan hematopoietik hücrelerin aşırı üretiminden kaynaklanır. Hastaların yaklaşık %80'inde miyeloproliferatif neoplazmlarla ilişkili sürücü mutasyonları- JAK2, CALR veya MPL- mevcuttur.

Kinesin Aile Üyesi 23 (KIF23), Kinesin Benzeri Protein 1'i (MKLP1) kodlar, hem mitoz hem de mayozun sonunda hücre sitoplazmasının son ayrılması için gereklidir. KIF23'teki (p.P916R) bir mutasyonun sitokinezisi bozduğu ve bunun sonucunda kemik iliğinde çok çekirdekli eritroblastların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu kusur, konjenital diseritropoietik anemi tip III (CDA III) adı verilen son derece nadir görülen kalıtsal bir kusurla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, olgumuz Esansiyel trombososite mi ve Konjenital Diseritropoietik ilişkili KIF23 geni olarak tanımlandı. Son derece nadir olan bu iki hematolojik hastalığın birlikte görüldüğü ilk olgu olarak sunduk.

Anahtar kelimeler: Trombositozis, Esansiyel Trombositemi, anemi, Konjenital Diseritropoietik, KIF23,

Kaynaklar

1. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2135–2144. doi:10.1056/NEJMcp1816082.
2. Brière JB. Essential thrombocythemia. Orphanet J Rare Dis. 2007 Jan 18;2:3. doi:10.1186/1750-1172-2-3.
3. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1274–1283. doi:10.1182/blood.2019000948.
4. Vikberg AL, Malla S, Golovleva I. Differential tissue specific expression of Kif23 alternative transcripts in mice with the human mutation causing congenital dyserythropoietic anemia type III. Blood Cells Mol Dis. 2020 Sep;85:102483. doi:10.1016/j.bcmd.2020.102483.
5. Méndez M, Moreno-Carralero MI, Peri VL, Camacho-Galán R, Bosch-Benítez JM, Huerta-Aragonés J, et al. Congenital dyserythropoietic anemia types Ib, II, and III: novel variants in the CDIN1 gene and functional study of a novel variant in the KIF23 gene. Ann Hematol. 2021 Feb;100(2):353–364. doi:10.1007/s00277-020-04319-5.
6. Sigler E, Shaft D, Shtalrid M, Shvidel L, Berrebi A, Resnitzky P. New sporadic case of congenital dyserythropoietic anemia type III in an aged woman: detailed description of ultrastructural findings. Am J Hematol. 2002 Jan;70(1):72–76. doi:10.1002/ajh.10086.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-29 **Referans Numarası: 97**

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE HOMOZİGOT HFE MUTASYONU SONUCU OLUŞAN TİP 1 HEREDİTER HEMOKROMATOZ

Duran Canatan[1], Aybüke Kaçar[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü- Fen Fakültesi- İzmir- Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Giriş ve Amaç: Hemokromatozis, başta karaciğer ve pankreas olmak üzere çeşitli organlarda hücre içinde aşırı demir birikimi ile karakterize edilen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hemokromatozis, dört farklı tipe ayrılır. Tip 1 Herediter Hemokromatozis, HFE genindeki mutasyonlar (C282Y ve H63D) sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Tip 1 Herediter Hemokromatozis genellikle erişkinlikte belirti verirken, bu vaka erken çocukluk döneminde tanı konulan homozigot HFE mutasyonu taşıyan nadir bir örnek olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmamızın amacı 11 aylık bu olgumuzda, nadiren bildirilen bir durum olan erken yaşta HFE geninde homozigot varyantın saptanması ve literatürle karşılaştırılmasını sunmaktır.

Olgu Sunumu: Olgumuz, 11 aylık Ukrayna kökenli bir kız çocuğudur. Özgeçmişinde, yeni doğan döneminde sarılık geçirdiği ve foto terapi tedavisi uygulandığı öğrenildi. Aile öyküsünde anne ve babanın akraba olmadıkları ve her ikisinin de HFE geni taşıyıcı olduğu öğrenildi. Aile çocuklarınında HFE geni şüphesiyle test için merkezimize başvurdu. Yapılan fiziki muayenede gelişimi normal, karnında 1x1 cm hipo pigmentasyon dışında başka herhangi bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar bulgularında, tam kan sayımı normal bulundu. Hastaya, hemokromatozis ön tanısıyla tüm genom analizi (WGS) yapıldı. Olgumuza ve diğer aile üyelerine yapılan tüm genom analizi sonucunda olgumuzda HFE geninde NM_000410.3:C.187C>G p.(His63Asp) homozigot varyantı tespit edildi. Aile bireylerinde de anne, baba ve kız kardeşinde taşıyıcılık (heterozigotluk) saptandı. Tüm genom analizi sonucu saptanan NM_000410.3:C.187C>G p.(His63Asp) homozigot varyantı, otozomal çekinik geçiş gösteren Hemokromatozis Tip 1 ile ilişkilidir.

Tartışma: Tip 1 Hemokromatozis, kromozom 6p21' e lokalize HFE gen mutasyonları sonucu oluşan bir hastalıktır. HFE proteininin mutasyonu sonucu, hücre yüzeyindeki ekspresyonu bozulmuştur. Mutant HFE intrasellüler bölgede kalır, transferrin ile demir alımı azalır. Villus hücreleri Divalent Metal Transporter (DMT-1) artığından dolayı, uygunsuz demir emilimi artar. HFE geninin tanımlanmasından önce, hemokromatoz tanısı büyük oranda karaciğer biyopsisine ve demir birikiminin histolojik değerlendirilmesine dayanıyordu. Yeni nesil dizileme yöntemlerinin gelişmesi ile, panel veya tüm ekzom analizi veya tüm genom analizi ile tanı koymak olanaklıdır.

Olgumuzda olduğu gibi, literatür incelendiğinde, çocuk hastalarda herhangi bir klinik bulgu olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, bu olgu, Tip 1 Herediter Hemokromatozisin yalnızca erişkinlerde değil, çocukluk çağında da klinik bulgularla ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Özellikle H63D homozigot mutasyonunun, literatürde genellikle düşük penetranslı ve geç yaşta semptom veren bir mutasyon olarak tanımlanmasına rağmen, olgumuzda erken yaşta belirti vermesi, bu mutasyonun klinik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk Dönemi, Herediter Hemokromatozis, HFE, H63D, WGS

Kaynaklar

1- Güler, M., Danacı, M., Belet, Ü., & Yalın, T. (2002). Hemokromatozis: radyolojik bulgular. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 8, 410-2.

2- Albayrak, O., & Çürük, M. A. (2009). Hemokromatozis. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 18(4), 268-275.

3- Pietrangelo, A. (2010). Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology, 139(2), 393-408.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.013

4- Hanson, E. H., Imperatore, G., & Burke, W. (2001). HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis: A HUGE review. American Journal of Epidemiology, 154(3), 193–206. https://doi.org/10.1093/aje/154.3.193

5- Girelli, D., Busti, F., Brissot, P., Cabantchik, I., Muckenthaler, M. U., & Porto, G. (2021). Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood, 139(20), 3018–3029. https://doi.org/10.1182/blood.2021011338

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-30 Referans Numarası: 98

ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE GLANZMANN TROMBASTENİSİ: GENETİK TANININ ÖNEMİ

Duran Canatan[1], Meriç Günaltay[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Bilkent Üniversitesi- Fen Fakültesi-moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad.-ankara Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Giriş ve Amaç: Glanzmann trombastenisi (GT), ilk olarak 1918 yılında tanımlanan ve nadir görülen kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Hastalık, trombosit zarında yer alan ve trombosit agregasyonu için gerekli olan IIb/IIIa glikoprotein kompleksinin eksilen veya azalan işlevine bağlı olarak gelişir. Otozomal çekinik olarak kalıtılan bu hastalığa, özellikle akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu yerlerde sıklıkla rastlanılabilir.

Bu olgu sunumunda amacımız, çocukluğunda klinik ve hematolojik yöntemlerle tanısı konan ve tedavisi uygulanan, eşinin gebeliği nedeni ile çocuğunun da durumunu merak eden, yapılan genetik test ile Glanzmann hastalığı homozigot olarak doğrulanan ve eşine yapılan genetik testi normal olan erişkin yaştaki erkek bir hastayı sunmaktır.

Olgu: 28 yaşında olan erkek hasta hem eşinin hamileliği hem de devam eden burun kanaması ve peteşi yakınmaları ile merkezimize başvurdu. Hastanın öyküsünde, yedi aylık iken epistaksis, peteşi ve ekimoz nedeni ile Antalya Devlet Hastanesi Pediatrik Hematoloji kliniğine başvurduğu öğrenildi. Tam kan sayımında; trombositlerinin, PT, aPTT ve Faktör düzeylerinin normal olduğu, periferik yaymada ise iri ve dev trombositler olması nedeni ile, trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülerek yapılan trombosit fonksiyon testinde, Glanzmann trombastenisi tanısı alarak takibe alındığı öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve babanın akraba olmadığı ve kanama sorunları olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde diş eti kanaması ve sol kubital bölgede büyüklüğünde bir ekimoza rastlandı.

Hastanın eşinin hamilelik durumu ve tanısının kesinleştirilmesi için, 216 gen içeren kan pıhtılaşma paneli yapıldı, panelde ITGB3 NM_000212.2:c.724C>T p.(Arg242*) non-sense homozigot patojenik bir varyant tespit edildi. Bunun sonucunda hastanın otozomal resesif Glanzmann trombastenisi tip 2 tanısı genetik olarak doğrulandı. Anne ve babaya bakılamadığı için, mutasyonun de novo mu yoksa kalıtsal mı olduğu belirlenemedi.

Tartışma: Glanzmann trombastenisi, GP IIb/IIIa'yı kodlayan ITGB3 ve ITGB2B genlerinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır ve bunun dışında bilinen çevresel bir faktörle ortaya çıkmaz. Hastalık glikoprotein düzeyine göre üçe ayrılır. Tip I'de GP düzeyi %5'in altındadır ve pıhtı reaksiyonu görülmez, Tip II'de GP düzeyi %10-20 arasındadır ancak pıhtı reaksiyonu azdır, varyant tipinde ise GP %50'nin üstündedir ancak yapısında bozukluk vardır.

Hastalığın ilk semptomları genellikle doğumdan kısa bir süre sonra ya da çocukluk döneminde ortaya çıkar ancak bazı durumlarda tanı ileri yaşlarda da konabilir. Glanzmann trombastenisi, bazı hastalarda hafif morluklar olarak gözlemlenirken bazılarında ise şiddetli kanamalar şeklinde görülebilir. Kanamalar, en yaygın; burun, diş eti ve aşırı regl kanamaları olarak görülürken nadir de olsa mide, bağırsak veya idrarla gelen kan şeklinde de kendini gösterebilir.

Hastalığın ayırıcı tanısında Glanzmann trombastenisine benzer olan Von Willebrand hastalığı ya da Bernard-Boulier Sendromu ve diğer daha nadir görülen kanama diyatezi hastalıkları için genetik olarak kanama diyatez paneli yapılmalıdır.

Sonuç olarak, erişkin yaştaki olgumuzun eşinin hamileliği üzerine yapılan genetik test sonucu ile hem tanısının kesinleşmiş olmasını hem eşinde testin normal bulunmasını ve genetik danışma verilmesini vurguluyoruz.

Anahtar kelimeler: Trombositopathi, Glanzman Trombastenisi, ITGB3 geni, Genetik danışma

Kaynaklar

1- Krause, K. A., & Graham, B. C. (2021). Glanzmann Thrombasthenia. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538270/

2- Glanzmann Trombastenisi. (2023). Hemofili.net. https://www.hemofili.net/iste-hemofili/glanzmann-trombastenisi.html

3- Apollo Hospitals. (2025, June 30). Apollohospitals.com. https://www.apollohospitals.com/tr/diseases-and-conditions/glanzmann-thrombasthenia

4- Kaptan, K. (n.d.). Türk Hematoloji Derneği -Temel Hemostaz Tromboz Kursu Trombosit Fonksiyon Bozuklukları. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/2007thtk_08.pdf

5- Nurden, A. T. (2006). Glanzmann thrombasthenia. Orphanet Journal of Rare Diseases, 1(1), 10. https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-10

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-31 Referans Numarası: 99

SHWACHMAN-DİAMOND SENDROMLU OLGULARIMIZ

Duran Canatan[1], Zeynep Savaş[2], Emel Altunsoy[1], Peter Bauer[3]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Antalya Türkiye
[2]Başkent Üniversietsi- Fen Fakültesi- Moleküler Biyoloji Ve Genetik Ad- Ankara Türkiye
[3]Centogene Nadir Hastalıklar Araştırma Merkezi -rostock-almanya

Giriş ve amaç: Shwachman-Diamond sendromu (SDS), otozomal resesif geçiş gösteren, görülme sıklığı 1/75.000 ile 1/168.000 arasında değişen; başlıca pankreas yetmezliği, kemik iliği yetmezliği ve kısa boy gibi belirtilerle karakterize bir kemik iliği hastalığıdır. SDS, genellikle SBDS genindeki iki farklı alelik mutasyonun birlikte bulunmasıyla ilişkilidir. Bu hastalık, kemik iliği, pankreas, iskelet sistemi ile birlikte, kalp ve böbrekleri de tutabilir. Bu hastalığa sahip çocukların büyük bir çoğunluğunda orta ile yüksek şiddetli nötropeni görülmektedir ve bunların yaklaşık olarak yarısı da kemik iliğinin verimsiz üretimi sebebiyle belirli derecelerde anemi ve trombositopeniye sahip olabilmektedir. SDS, karmaşık bir hastalık olup, hematolojik bulguların yönetimi; özel tedavi protokollerinin sınırlı olması nedeniyle çoğu zaman zorluk oluşturur. Bu sunumda amacımız, Shwachman-Diamond sendromuna ait iki olgu üzerinden sendromun genetik ve klinik farklılıklarını ortaya koymayı ve tanı sürecinde karşılaşılan yorumlama güçlüklerini sunmaktır.

Olgu sunumları: 1.Olgu: Dört buçuk aylık erkek bebek, solukluk ve halsizlik yakınmaları ile merkezimize başvurdu. Öyküsünden, yenidoğan döneminde sarılık geçirdiği ve 4 gün süreyle fototerapi uygulandığı, son bir ay içinde de Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde derin anemi ve RSV enfeksiyonu nedeniyle yatarak tedavi aldığı, hemoglobin düzeyinin 8.6 g/dL'ye kadar düştüğü ve kan transfüzyonu yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde mukozalarda solukluk ve 2 cm hepatomegali saptandı. Tam kan sayımında BK: 4.60 $\times 10^3$/µL, Hb: 7.40 g/dL, Hkt: %20.5, EOV: 78.30 fL, EOH: 28.60 pg, Trombosit: 164 $\times 10^3$/µL, olarak bulundu. Hemoglobinin elektroforezinde Hb A1: 89.20 %, Hb A2: 2.60 %, Hb F: 8.20 % olarak saptandı. Kesin tanı için 214 gen içeren kemik iliği yetmezliği ve anemi panelinde SBDS geninde NM_016038.2:c.258+2T>C, p.(?) patojenik ekson–intron birleşim bölgesi mutasyonu ve NM_016038.2:c.385A>G, p.(Thr129Ala) yanlış anlamlı mutasyon olmak üzere iki farklı heterozigot varyant saptandı. Bu bulgular hastanın birleşik heterozigot olduğunu gösterdi. Klinik ve genetik veriler birlikte değerlendirilerek hastaya Shwachman-Diamond Sendromu (SDS) tanısı konuldu.

2. Olgu: Dokuz buçuk yaşındaki erkek çocuk, giderek artan öksürük atağı nedeniyle merkezimize başvurdu. Öyküsünde, 1 yaşından itibaren konjenital nötropeni tanısı aldığı, sık enfeksiyon geçirdiği ve beş yıl önce de trombositopeni atağı nedeni ile, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde tonsiller ve farinkste hiperemi akciğerde yaygın ral ve ronkusla saptandı. Tam kan sayımında ***BK:*** 3.90 $\times 10^3$/µL ***H***b: 10.9 g/dL, Hkt: %31, EOV: 83.8 fL, EOH: 29.1 pg, ve Trombosit: 34 $\times 10^3$/µL olarak bulundu. Pansitopeni bulguları nedeniyle 214 gen içeren kemik iliği yetmezliği ve anemi paneli çalışıldı. SBDS

geninde, biri NM_016038.2:c.184A>T, p.(Lys62*) anlamsız mutasyon ve diğeri NM_016038.2:c.258+2T>C, p.(?) ekson–intron birleşim bölgesi mutasyonu olmak üzere iki farklı patojenik heterozigot varyant tespit edildi. Bu bulgular hastanın birleşik heterozigot olduğunu gösterdi. Klinik ve genetik veriler birlikte değerlendirilerek hastaya Shwachman-Diamond Sendromu (SDS) tanısı konuldu.

Tartışma: Literatürde yer alan 152 pediatrik SDS vakasının analizi, hastalığın farklı başlangıç belirtileri gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bazı hastalarda ilk belirti olarak ishal, büyüme geriliği veya tekrarlayan enfeksiyonlar gözlemlenirken; bazı hastalarda ise klinik belirti görülmeyebilir. Hastalıktan şüphelenilen durumlarda yapılan fizik muayene ve laboratuvar testleri tanı kesinleştirilebilir. Bu hastalığa sahip bireylerin yaşam süresi, hastalığın klinik olarak ortaya çıktığı zaman ve semptomların şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde bildirilen Shwachman-Diamond tanılı hastalar arasında en yaşlı sağ kalan kişi yaklaşık 60 yaşında bir erkektir. SDS ile bağlantılı klinik bulgular gösteren 152 çocuk arasında hastalığın kızlarda görülme oranı %39,4 iken erkeklerde %59,2'dir; sonuç olarak erkek/kız oranı 1,5:1 olarak bulunmuştur.

SDS hastalarında hematopoetik sistem bozuklukları, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) gibi maligniteler açısından yüksek risk oluşturur. Klinik çalışmalara göre, kemik iliği yetmezliği sendromlarının %18.8–36.1'inde MDS/AML dönüşümü gözlenmiştir. Bu nedenle SDS, ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve düzenli hematolojik takip ile izlenmelidir. Ayrıca otozomal resesif kalıtım modeli ve taşıyıcılık durumu nedeniyle genetik danışmanlık ve aile planlaması açısından yüksek önceliğe sahiptir.

Sonuç olarak, merkezimizde genetik tanısı konmuş iki SDS olgusunu sunarak ve literatür ile karşılaştırarak genetik tanının önemini vurguluyoruz.

Anahtar kelimeler: Sitopeni, Kemik iliği yetmezliği, Shwachman-Diamond Sendromu, SBDS geni

Kaynaklar

1) Tang, X., Ye, Y., Yang, Y., & Wen, X. (2023). Shwachman–Diamond syndrome: A case report. Asian Journal of Surgery, 46, 928. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.07.061

2) Bezzerri, V., & Cipolli, M. (2019). Shwachman–Diamond syndrome: Molecular mechanisms and current perspectives. Molecular Diagnosis & Therapy, 23(2), 281–290. https://doi.org/10.1007/s40291-018-0368-2

3) Naviglio, S., Grasso, A. G., Iacono, C., Zanella, G., Kiren, V., Giurici, N., Verzegnassi, F., Maximova, N., & Rabusin, M. (2023). Case report: Venetoclax therapy in a boy with acute myeloid leukemia in Shwachman Diamond syndrome. Frontiers in Pediatrics, 10, 1059569. https://doi.org/10.3389/fped.2022.1059569

4) Liu, Z., Tang, Q., Chen, X., Huang, L., Lan, L., Lv, Z., Yang, X., & Shan, Q. (2024). Shwachman–Diamond syndrome: A case report. Medicine, 103(36), e39210. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000039210

5) Nelson, A., & Myers, K. (2008). Shwachman-Diamond syndrome. In M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), GeneReviews®. University of Washington, Seattle.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-32 Referans Numarası: 100

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NADİR BİR KEMİK İLİĞİ BULGUSU: MİYELOFİBROZİS

Hatice Esra Durukan[1], Nihal Karadaş[1], Ayşe Gadaşova[1], Derya Demir[2], Elif Zeynep Gurup[3], Cihan Önder[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Miyelofibrozis çocukluk çağında nadir görülür ve çoğunlukla altta yatan bir duruma ikincil reaksiyon olarak ortaya çıkar.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize ilk başvurusunda miyelofibrozis tanısı konulan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 15 hastada (E=8, K=7) miyelofibrozis saptandı. Hastaların medyan yaşı 32 ay olup (9 ay–14 yıl), başvuru sırasında tüm hastalarda anemi (hemoglobin: 5,4–10,5 g/dL) mevcuttu ve 4 hastada ek olarak trombositopeni vardı.

Beş hastada Down sendromu tespit edildi. Altta yatan hastalıklar; Akut miyeloblastik lösemi (n=9), Miyelodisplastik sendrom (n=3) ve Kronik miyeloid lösemi (n=1) idi. Kalan 2 hasta kardeş olup Ghosal metafizer displazisi (GMD) tanısı aldı (her ikisinde de *TBXAS1* geninde homozigot mutasyon saptandı).

Tüm hastaların kemik iliği aspirasyonlarında retiküler lif derecesi 3–4 olan miyelofibrozis mevcuttu. On beş hastanın 7'sinde hiposellüler kemik iliği gözlendi.

Akut miyeloblastik lösemi (AML) tanılı tüm hastalara kemoterapi uygulandı. Miyelodisplastik sendrom (MDS) tanılı tüm hastalara 2–3 kür azasitidin verildi, ayrıca iki hastaya hematopoietik kök hücre nakline kadar venetoklaks tedavisi verildi. Sekiz hasta (n=6 AML, n=2 MDS) hematopoetik kök hücre nakli oldu. GMD tanılı iki hasta destek tedavisi aldı. Kardeşlerden birinde hematopoetik kök hücre nakli gereksinimi olmasına rağmen uygun donör bulunamadı, bu nedenle nakil yapılamadı ve hasta kaybedildi. Diğer kardeşe steroid tedavisi verildi ve klinik ile laboratuvar bulguları stabil hale geldi.

MDS'li bir hastada hematopoetik kök hücre nakli sonrası AML gelişti ve refrakter hastalık nedeniyle kaybedildi. Diğer bir MDS hastası ise hematopoetik kök hücre nakli öncesinde sepsis nedeniyle hayatını kaybetti.

Medyan 92 ay (54–114 ay aralığında) izlem süresi sonunda 6 hasta (n=1 GMD, n=5 AML) hayatta idi. Hayatta olan hastalardan 4'üne hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, ikisi ise yalnızca kemoterapi almıştı.

Tartışma: Sekonder miyelofibrozis, çocukluk çağında görülen altta yatan hastalıklara karşı gelişen reaktif bir kemik iliği yanıtıdır. Kesin tanı, ayrıntılı anamnez, dikkatli fizik muayene, kemik iliği incelemesi ve hedefe yönelik laboratuvar testleri ile altta yatan nedenin saptanması gerekmektedir. Tedavide yalnızca altta yatan hastalığın yönetimine odaklanılır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği fibrozisi, Miyelofibrozis, Akut Miyeloblastik Lösemi, Miyelodisplastik Sendrom

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-33 Referans Numarası: 102

AFİBRİNOJENEMİ/HİPOFİBRİNOJENEMİ İLE SEYREDEN FGG EXON8:C.898T>G:P.TRY300ASP MUTASYONU OLGULARI

Nergiz Öner[1], Gülcihan Özek[2], Marguerite Neerman Arbez[3]

[1]Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[3]Cenevre Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı

Fibrinojen bozuklukları nadir görülen faktör eksiklikleri olup *4. kromozomdaki FGA, FGB ve FGG* genleri tarafından kodlanan alfa (α), beta (β) ve gama (γ) adı verilen polipeptit zincirlerinde gelişen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Literatürde afibrinojenemi, hipofibrinojenemi ve disfibrinojenemi ile seyreden vakalar bulunmaktadır.

Göbek kordonundan doğumdan sonra kontrol edilemeyen kanama en sık görülen semptomdur; eklem, mukoza ve intraserebral kanama, dalak rüptürü veya düşük yaşam boyunca görülebilir.

Burada afibrinojenemi ile seyreden ve genetik analizinde FGG geninde exon8:c.898T>G:p.Try300Asp mutasyonu tespit edilen hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarını sunduk.

Olgu Sunumu: 7 günlük kız hasta, kan alınan yerden kanamanın durmaması şikayeti ile başvurdu. Anne babası akraba olan hastanın sağ sağlıklı 2 abisi vardı.

FM de iğne giriş yerinden aktif kanaması olan hastanın diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde kan sayımı normal sınırlarda, fibrinojeni ölçülemeyecek kadar düşük, PT, aPTT si ölçülemeyecek kadar yüksekti. Hastaya 10 cc/kg Taze Donmuş Plazma (TDP) verildi sonrasında kanaması durdu. Yapılan tetkiklerde anne, baba ve iki abisininin fibrinojenleri düşük geldi. Anne, baba ve her iki abide kanama semptomu yoktu. Hastanın ve ailesinin laboratuvar sonuçları tablo 1 de sunuldu. Yapılan genetik analizde FGG exon8:c.898T>G:p.Try300Asp mutasyonu tespit edildi. Altı yıl sonra bir kız kardeşi daha olan hastanın, kız kardeşinde de afibrinojenemi tespit edildi. Kız kardeşinde travma sonrası kas içi hematom, durdurulamayan burun kanamaları, kolay morarmalar, cilt altı hematomlar olması nedeni ile sık TDP/Kriyopresipitat ihtiyacı olyordu. TDP ile apendektomi oldu kanaması olmadı. Hastaya sık kanamaları olması nedeni ile 25 mg/kg/doz, haftada bir kez fibrinojen konsantresi ile proflaksi başlandı.

Proflaksi sonrası kanaması olmadı. Afibrinojenemili hastalar şu anda 11 ve 5 yaşlarında olup her ikiside yenidoğan döneminde tanı aldı.

Tartışma: *Doğuştan fibrinojen eksikliği, FGA*, *FGB* ve *FGG'deki* mutasyonların neden olduğu nadir bir kanama bozukluğudur. Burada FGG geninde afibrinojenemi/hipofibrinojenemi kliniği ile seyreden yeni bir mutasyon sunuldu.

Hastalarımızda fibrinojen gama zincirini kodlayan FGG geninde daha önce bildirilmemiş bir missens mutasyon tespit edildi. İlginç bir şekilde bu mutasyon hipo/afibrinojenemiden ziyade disfibrinojenemiye neden olan birkaç mutasyonun tanımlandığı bir bölgede yer almaktadır. Bizim hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulguları hipo/afibrinojenemi ile uyumlu olup literatürdeki diğer FGG mutasyonlarından farklı bir seyir göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Afibrinojenemi, Hipofibrinojenemi, kanama diyatezi

Tablo 1. Laboratuvar Sonuçları

	PT, sn	*APTT, sn*	*Fibrinojen, mg/dl*	*Fibrinojen Ag, %*	*Genetik*
Anne	12,3	30,4	91	çalışılmadı	çalışılmadı
Baba	13,1	25,2	92	çalışılmadı	çalışılmadı
Çocuklar					
1	13,7	32,6	62	çalışılmadı	heterozigot exon8:c.898T>G:p. Try300Asp
2	13,7	36,1	69	çalışılmadı	heterozigot exon8:c.898T>G:p. Try300Asp
3	ölçülemedi	ölçülemedi	ölçülemedi	0	Homozigot exon8:c.898T>G:p. Try300Asp
4	ölçülemedi	ölçülemedi	ölçülemedi	0	çalışılmadı

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-34 **Referans Numarası: 106**

KUPA TEDAVİSİ VE HACAMATA BAĞLI LENFADENOPATİ

İrfan Yavaşoğlu[1], Sencer Küçük[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın
[2]Karpuzlu İlçe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Aydın

Giriş ve amaç: Lenfadenopati; maligniteler, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar veya iyatrojenik nedenlerden kaynaklanabilir (1). Kupa ve hacamat, yaygın olarak uygulanan alternatif tıp yöntemleridir (2).

Olgu: Elli yedi yaşında kadın hasta, sırt ağrısı nedeniyle subskapular bölgeye uygulanan kupa ve hacamat tedavisinden iki hafta sonra her iki aksillada şişlik şikâyeti ile başvurdu (Şekil 1-Subskapular bölgede 8 cm uzunluğunda kupa ve hacamat alanı). Ultrasonografi, reaktif etiyoloji ile uyumlu özellikler gösteren 2×3 cm boyutlarında lenfadenopati saptandı. Hastanın ateşi yoktu. Laboratuvar bulguları; lökosit sayısı $10,5\times10^9$/L, hemoglobin 13 g/dL, trombosit sayısı 160×10^9/L ve C-reaktif protein 7 mg/L olarak bulundu. Tedavi alanlarında lokal enfeksiyon bulgusu izlenmedi. Hasta herhangi bir müdahale yapılmaksızın konservatif olarak takip edildi. Bir aylık izlemde, ultrasonografide lenf nodu boyutunun 1×1 cm'ye gerilediği ve reaktif özelliklerin devam ettiği görüldü.

Tartışma: Bildiğimiz kadarıyla, kupa ve hacamat sonrası gelişen lenfadenopati literatürde ilk kez rapor edilmektedir. Alternatif tedavilerin olası yan etkilerinin ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hacamat, kupa tedavisi, alternatif tıp, lenfadenopati

Kaynaklar

1. Longo DL, Fauci AS. Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2022:457-459.
2. Okumuş M. Cupping therapy and hijamah. Ankara Med J (Ankara Medical Journal). 2016;16(4):370–382. (Abstract in English)

Subskapular bölgede 8 cm uzunluğunda kupa ve hacamat alanı



Erişkin Akut Lösemiler

P-35 **Referans Numarası: 112**

AML'DE VENETOKLAKS + HİPOMETİLE EDİCİ AJAN: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[1], Korhan Kapucu[1], Berrin Şenkaya[1], Gökhan Sami Aydın[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML), daha çok yaşlı popülasyonu etkileyen agresif hematolojik hastalıktır. Yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda hipometile edici ajanlara (HMA) dayalı tedavilere rağmen prognoz kötüdür. VIALE-A çalışmasında anti-apoptotik protein BCL-2'nin seçici bir inhibitörü olan venetoklaks (VEN) ve hipometile edici ajan (HMA) azasitidin ya da desitabin kombinasyonu ile tam yanıt oranları ve genel sağkalımda önemli iyileşmeler sağlanmıştır. VEN ve HMA kombinasyonuyla tedavi edilmiş AML hastalarımızın verilerini sunmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 2019-2025 yılları arasında kliniğimizde AML tanısı alan 28 hasta dahil edildi. Hastaların tanı bilgileri laboratuvar ve klinik özellikleri, sağkalım verileri retrospektif olarak kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 26.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Ortama takip süresi 13,3 ay olarak belirlendi. Hastaların %42,9'u kadındı (n=12). Tanıda medyan yaş 70,5 (55-84) ve ECOG ortalaması 1,3 +/- 0,7 saptandı. Hastaların %39,3'ü (n=11) sekonder AML tanısı almıştı. Sekonder AML hastalarının (n=11; %39,3) dağılımı; tedavi ilişkili AML (meme kanseri sonrası) n=1, KMML'den dönüşüm n=1, esansiyel trombositemiden dönüşüm n=1 ve MDS sonrası AML n=8 idi. ELN 2022 AML risk sınıflamasına göre %85,7 hasta (n=24) orta riskli, %10,7 (n=3) kötü riskli ve %3,6 (n=1) iyi riskli olarak sınıflanmıştı. Ekstramedüller tutulum hiçbir hastada saptanmadı. VEN ve HMA tedavisi öncesinde 6 hastada tek ajan azasitidin ve 2 hastada 7+3 maruziyeti vardı. Tüm hastalar HMA ve VEN indüksiyon tedavisi sürecinde yatırılarak takip edildi. Hastaların %92,9'unda (n=26) posakonazol profilaksisi ile VEN tedavisi aldı, bu hastalarda venetoklaks dozu 70 mg/gün 28 gün olarak verildi olarak verildi. Tüm hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) profilaksisi için intravenöz hidrasyon ve allopurinol başlandı hiçbir hastada TLS görülmedi. VEN ve HMA ilk kür sonrası yanıt değerlendirilmesinde 5 (%17,9) hastada tam yanıt (CR), 20 (%71,4) hastada inkomplet tam yanıt (CRi) sağlanmış olup toplam CR+CRi %89,3'tü. Tek hastada 2.kür sonrası CR elde sağlandı. Bir hasta yanıt değerlendirilmesi yapılamadan eksitus oldu. Hastaların son vizit yanıt değerlendirilmesinde 2 hastada CR, 15 hastada CRi ve 10 hastada relaps/refrakter hastalık olarak değerlendirildi. Tedavi sürecinde tüm hastalarda grade 1-4 değişen derecelerde anemi, nötropeni ve trombositopeni görüldü. 15 hastada grade 4, 7 hastada grade 3 nötropeni saptandı. Tüm olgularda hematolojik remisyon sağlandıktan sonraki süreçte granülosit koloni stimülan faktör (GCSF) uygulandı VEN içerikli indüksiyon sonrası transfüzyon bağımlılığı olan tüm hastalarda transfüzyon ihtiyacı ortadan kalktı. Hastaların %42.8'inde (n=12) pnömoni görüldü, tek hastada grade 4 olması nedeniyle tedaviye ara verildi. Fungal enfeksiyon hiçbir hastada görülmedi. Başlıca mortalite nedenleri 10 olguda hastalık relapsı eşliğinde gelişen nötropenik sepsis, 5 olguda CRi yanıt sürerken gelişen

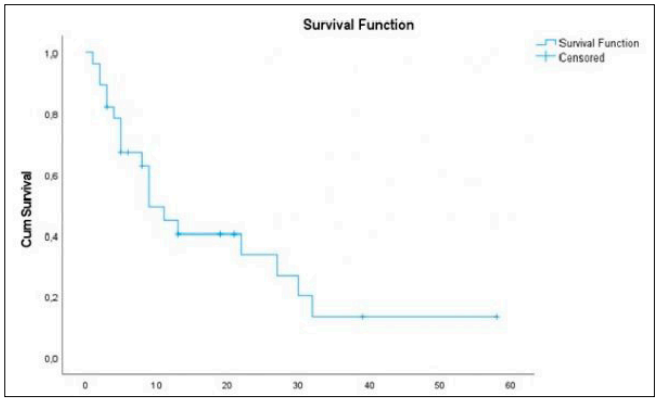
sepsis idi. Diğer relaps eşliğinde COVID-19 pnömonisi (n=1), diüretik ilişkili toksik epidermal nekroliz (n=1), ani kardiyak arrest (n=1) ve intrakranyal hemoraji (n=1). Yaşayan 9 hastanın 8'i CRi, 1'i CR ile izlenmektedir. Medyan OS 8,5 ay (1–58) olarak saptandı (Şekil-1).

Tartışma: Viale-A çalışmasında AZA+VEN ile 2.siklus öncesi CR+CRi oranı %66,4 toplam sağ kalım 14,7 aydı. Az sayıda hasta içeren serimizde 1.kurs sonrası CR+CRi oranımız daha yüksek iken genel sağ kalım daha kısa saptanmıştır. Hematolojik remisyon sağlanabilen hastalarımızda takipte febril nötropeni görülmemiştir. Yoğun tedavi için uygun olmayan AML hastalarında VEN bazlı tedavinin etkililiğini ve uzun vadede yönetilebilirliğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: AML, Venetoklaks, hipometilleyici ajan, indüksiyon tedavisi

Kaynaklar

1. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, 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):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867.
3. AbbVie Inc.; Genentech USA, Inc. VENCLEXTA (venetoclax) AML Dosing & Administration Guide. 2024.
4. Wei AH. How I treat patients with AML using azacitidine and venetoclax. Blood. 2025. Epub ahead of print. doi:10.1182/blood.2024024009



Şekil 1. Tüm olguların OS eğrisi

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-36 **Referans Numarası: 117**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA ADVERS ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ali Turunç[1], Yağmur Başak Çubukçu[1], Emel Gürkan[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid progenitör hücrelerin anormal klonal proliferasyonu ile karakterize edilen bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Uluslararası kılavuzlar, ilk basamak tedavi seçiminde hastalık riski, advers etki profili, maliyet ve komorbiditeler gibi çeşitli faktörlerin dikkate alınmasını önermektedir. Bu analizde, hematoloji kliniğimizde takip edilen KML tanılı hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) bağlı advers etkilere ilişkin merkezimizin deneyimi sunulmuştur.

Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda 2020–2025 yılları arasında kronik faz KML tanısı alan ve aktif takipte bulunan hastalar retrospektif olarak incelendi. TKI tedavisi almış toplam 127 hasta çalışmaya dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü toksisite derecelendirme kriterlerine göre yalnızca Grade 3–4 olarak sınıflandırılan advers etkiler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 127 hastanın %49'u (n=62) imatinib, %25'i dasatinib (n=32), %16'sı nilotinib (n=20), %7,5'i bosutinib (n=10) ve %2,5'i ponatinib (n=3) tedavisi almıştı. Hastaların %27'sinde (n=34) advers etki saptandı. 8 hastada perikardiyal efüzyon gelişti; bu olguların 7'si dasatinib, 1'i ise imatinib tedavisi altında idi. 8 hastada plevral efüzyon görüldü; bunların 6'sı dasatinib, 2'si imatinib kullanmaktaydı. 3 hastada ciddi kutanöz erüpsiyon izlendi; 2'si imatinib, 1'i nilotinib tedavisi almakta idi. 3 hastada toksik hepatit gelişti; 2'si imatinib, 1'i dasatinib kullanıyordu. 3 hastada periferal ödem görüldü ve bu hastaların tamamı imatinib tedavisi altındaydı. 2 hastada akut koroner sendrom raporlandı; her ikisi de nilotinib kullanmaktaydı. 2 hastada şiddetli bulantı ve kusma izlendi; her iki hasta da imatinib tedavisi görmekteydi. 2 hastada kardiyak aritmi gelişti; 1'i bosutinib, 1'i nilotinib kullanıyordu. Ek olarak, 1 hastada nilotinib tedavisi sırasında iskemik inme, 1 hastada dasatinib tedavisi sırasında pulmoner hipertansiyon ve 1 hastada bosutinib tedavisi sırasında şiddetli diyare görüldü.

Sonuç: KML'de TKI tedavisinin temel hedefi, antitümör etkinliği en üst düzeye çıkarırken tedaviye bağlı toksisiteleri en aza indirmektir. Potansiyel advers etkilerin farkında olunması, TKI'ların optimal kullanımının kritik bir bileşenidir. Düzenli takip, erken tanı ve özellikle sık karşılaşılan toksisiteler için uygun müdahale; uzun dönem tedavi başarısını kolaylaştırabilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir.

Anahtar kelimeler: KML, kronik miyeloid lösemi, tirozin kinaz inhibitörü, advers reaksiyon

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-37 **Referans Numarası: 118**

PANKREASA YERLEŞİK PLAZMASİTOM: NADİR BİR Olgu: Esra Geçgel[1], Mehtap Havare[1], Gökhan Pektaş[2]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Özet: Multiple miyelom (MM), post germinal lenfoid-B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin klonal proliferasyonuyla karakterizedir. MM'de ekstramedüller tutulum nadiren görülsede, prognozu olumsuz etkileyen bir faktördür. Ekstramedüller plazmasitom (EMP) MM vakalarının yaklaşık %2.3'ünü oluşturur. EMP %85 oranında üst solunum yollarında görülür ancak çok nadiren diğer yumuşak dokularda da görüldüğü bildirilmektedir. Bu yazıda bel ağrısı ile başvuran 75 yaşındaki kadın hastada gelişen atipik yerleşimli plazmasitom olgusu paylaşılacaktır.

Giriş: Multipl miyelom (MM) tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır (1). MM, kemik iliğinde klonal plazma hücre çoğalması veya plazmasitom şeklinde görülebilmektedir (2). Plazmasitomlar Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu tarafından üç tür şeklinde sınıflandırılır. Birincisi soliter plazmasitomlar (SP); en yaygın görülen ve aksiyel iskelet içinde litik veya kitle olarak oluşur, ikincisi ekstramedüller plazmasitomlar (EMP) genellikle üst solunum yollarını tutar (%85) ve üçüncü olarak tekrarlayan plazmasitomlardır (3). EMP, MM vakalarının yaklaşık %2.3 oranında bulunur ve hastalığın seyri boyunca %30'unda görülebilir (4, 5). Hastalık genellikle kemik ağrıları ve fraktürleri, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, böbrek yetmezliği ve anemi ile prezente olmaktadır (2). EMP tanısı için biyopsi gerekirken tespiti için günümüzde pozitron emisyon tomografisi (PET) önerilmektedir (6). Bu yazıda bel ağrısı ile başvuran ve nadir görülen ekstramedüller pankreas tutulumu saptanan bir vaka sunulmuştur.

Vaka: 75 yaşında kadın hasta bel ağrısı şikayeti ile poliklinik başvurusunda böbrek fonksiyon değerlerinde bozukluk fark edilmesi üzerine interne edildi. Etiyolojisine yönelik yapılan görüntülemelerinde klavikulasında patolojik kırık ve diğer kemiklerde multipl litik lezyonlar saptandı. MM'den şüphelenilen hastadan gönderilen serum ve idrar immünfiksasyon elektroforez sonucunda serbest kappa hafif zincir monoklonal gamopatisi ile uyumlu saptandı. Kemik iliği biyopsisi de MM ile uyumlu gelmesi üzerine otolog kök hücre nakli (OKHN) uygun olan hastaya 3 kür bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (VCD) sonrasında 2 kür bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRD) tedavisi sonrası OKHN yapıldı. Ağrıları olan hastanın bazı litik lezyonlarına radyoterapi uygulandı. Tedavisiz takip edilen hastada bel ağrısı gelişmesi üzerine (Tablo 1-Lab sonuçları) çekilen MR görüntülemesinde pankreas başı düzeyinde yaklaşık 33x24 mm boyutlarında T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde izointens, diffüzyon ağırlıklı görüntülerde ise yoğun diffüzyon kısıtlanması gösteren parankimal metastaz ile uyumlu lezyon izlendi (Şekil 1). Çekilen PET'te ise MR görüntüsüne uygun olarak pankreas başı düzeyinde 35x26 mm'lik SUV max'ı 21.8 olan kitlesel lezyon görüldü. Hastanın pankreastaki kitlesine endoskopik ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu: lenfoid hücrelerde LCA ve CD38 pozitif, panCK, CD79a, CD68, kappa ve lambda negatif; Ki67 proliferasyon indeksi %80, plazmasitom ile uyumlu olarak sonuçlandı. Hastaya karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRD)

tedavisi ile RT başlandı. 2 kür KRD verildi. Yaklaşık 3 ay sonra hastada septik bir tablo ve hematokezya gelişti. Kontrol görüntülemelerinde rektuma invaze, pelvik alana yayılım gösteren yumuşak doku dansiteleri izlendi. Rektosigmoidoskopi sırasında alınan biyopsi sonucu MM tutulumu ile uyumlu geldi. Verilen antibiyoterapiye rağmen kliniği septik şoka ilerleyen hasta takipte exitus oldu.

Tartışma: MM tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır (1). MM, post germinal lenfoid-B hücrelerinden köken alan plazma hücrelerinin klonal proliferasyonuyla gelişen bir neoplazmdır (7). MM 'nin median yaşı 65'tir, erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan fazladır (8).

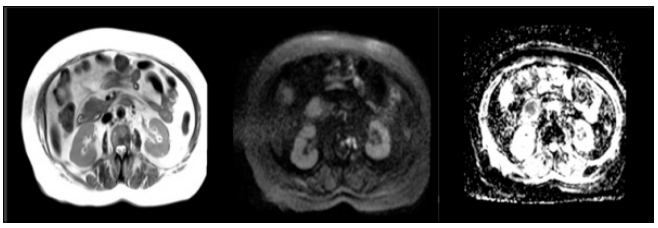
MM hastalarının yaklaşık %40'ında renal fonksiyon bozukluğu gelişir ve %10-15'inde diyalize ihtiyaç duyulur (9). Monoklonal immünoglobulin serbest hafif zincirlerinin tübülointerstisyel birikimi sonucunda akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefritler görülebilmektedir (10).

EMP hastalığın genel seyri boyunca MM hastalarının %30'una kadarında bulunabilir (4). Ekstramedüller tutulumlu multipl miyelomda ortalama sağ kalım süresi 36 aydır ve kötü prognostik göstergeler arasındadır. İlk olarak pankreasta saptanan vakalarda ise diğer ekstramedüller başlangıçlı olan vakalardan daha kötü prognozludur (11). Pankreatik tutulum nadir olmakla birlikte ekstrameduller tutulumlu MM vakalarının yaklaşık %2.3'ünü oluşturmaktadır (5). Vaka raporlarına göre, başlangıçta pankreas tutulumu olan MM hastalarında en uzun sağ kalım süresi 7 aydır (11). Nüks anında, ekstramedüller hastalığın prognozu daha da kötüdür ve genel sağ kalım <6 aydır (12). Bu yazıda sunduğumuz vakada da literatüre uygun olarak nüks sonrası takibinin 4. ayında ex olmuştur. MM tanılı hastaların takiplerinde mutlaka plazmasitom eşlik edebileceği akılda tutularak özellikle tüm vücut görüntülemelerinin yapılması akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, pankreas, plasmasitom

Kaynaklar

1) Robert A Kyle, S Vincent Rajkumar Multiple myeloma. Blood. 2008 ;111(6):2962. DOI: 10.1182/blood-2007-10-078022.
2) S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giampaolo Merlini, María-Victoria Mateos, International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
3) International Myeloma Working Group (June 2003). "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group". Br. J. Haematol. 121 (5): 749-57. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x. PMID 12780789.
4) Cyrille Touzeau, Philippe Moreau How I treat extramedullary myeloma. Blood. 2016 ;127(8):971-6. doi: 10.1182/blood-2015-07-635383.
5) Nurith Hiller, Orly Goitein and Yaacov J. Ashkenazi Plasmacytoma of the Pancreas. Isr Med Assoc J. 2004;6:704-705
6) Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, Jean-Paul Fermand, S. Vincent Rajkumar, Jesus San Miguel, Asher Chanan-Khan et. al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011 ;117(18):4701-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529.
7) Dickran Kazandjian Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43(6):676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
8) John Firth Haematology: multiple myeloma. Clin Med (Lond). 2019;19(1):58-60. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-58.
9) Nelson Leung, Samih H. Nasr Myeloma-related Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21(1):36-47. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
10) Colin A Hutchison, Vecihi Batuman, Judith Behrens , Frank Bridoux, Christophe Sirac , Angela Dispenzieri et. al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol. 2011;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168.
11) Xin Wang, Huaiya Xie, Lu Zhang Multiple myeloma with onset of pancreas involvement. Medicine (Baltimore). 2019;98(30):e16567. doi:10.1097/MD.0000000000016567.
12) Ludek Pour, Sabina Sevcikova, Henrieta Greslikova, Renata Kupska, Petra Majkova, Lenka Zahradova et. al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. Haematologica. 2014;99(2):360-4. doi:10.3324/haematol.2013.094409.



Şekil 1. Abdomen MR'da sırasıyla T2, DWİ ve difüzyon sekanslarında pankreas başında 33x24 mm boyutlarında lezyon

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları

Kreatinin	***4,25 mg/dL***	***Hemoglobin***	***8,4 g/dL***
Üre	75 mg/dL	Trombosit	79.000/µL
GFR	10 mL/dk/1,73 m2	Ig G	8,74 g/L (7-16 g/L)
CRP	21,75 mg/dL	Ig M	0,09 g/L (0,4-2,3 g/L)
Kalsiyum	8,14 mg/dL	Ig A	11,38 g/L (0,7-4 g/L)
Albumin	34,6 g/dL	Kappa	6,6 g/L (1,56-4,08 g/L)
Total protein	63,5 g/L	Lambda	0,93 g/L (0,83-2,2 g/L)
LDH	664 U/L	CA19-9	20 U/mL (0-37 U/mL)

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-38 **Referans Numarası: 119**

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ OLGUSU

Mehmet Çelik[1]

[1]*Manisa Şehir Hastanesi*

Özet: Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş, vücutta yaygın ağrı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile seyreden; deri, mukozalarda, bazen iç organlarda kanamalara ve ölüme yol açabilen kene kaynaklı bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Türkiye'de KKKA hastalığı açısından endemik olan Orta, Doğu Anadolu bölgeleri ve Karadeniz'in batı ve güney kesiminden bildirilmiş çok sayıda çalışma mevcutken, hastalığın sporadik olarak görüldüğü Batı Anadolu bölgesinden az sayıda olgu bildirilmiştir. Literatürde az sayıda olgu tespit edilmiş olan Batı Anadolu Bölgesi'nden gelen, KKKA tanısı ile izlenen olgu sunulmuştur.

Olgu: Kırk üç yaşında erkek hasta, ateş, bel ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kusma ve baş dönmesi şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Şikâyetleri son 7 içinde gelişmiş ve giderek artmıştı. Başvurduğu gün kusma, ishal, döküntü ve burun kanaması şikâyetleri başlamıştı. Hastanın Manisa'nın ilçesinde yaşadığı ve tarım işleriyle uğraştığı öğrenildi.Böcek ısırma ve yakın zamanda bir enfeksiyon geçirme ifade etmiyordu. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Aksiller vücut ısısı 38.5°C, kan basıncı 90/50 mmHg, solunum sayısı 16/dakika ve Nabız 96/ dakika idi. Halsiz, yorgun ve hasta görünümde olan olgunun burnunda kanamaya sekonder kurutlar, bacaklarda ve ayak dorsal yüzlerinde basmakla solmayan peteşiyal döküntüler vardı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 16.2 gr/dL, beyaz küre sayısı 3100/mm^3 , absolü nötrofil sayısı 1600/mm3 , trombosit sayısı 28000/mm^3 idi. Periferik kan yaymasında %60 polimorfonükleer lökosit, %40 lenfosit ve tekli trombositler görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı 6 mm/saat, C-reaktif protein 5.33 mg/dL idi. Kan glukozu 86 mg/dL, serum kreatinin 0.4 mg/dL, serum sodyumu 134 mEq/L, potasyum 3.5 mEql/L, kalsiyum 9.5 mg/dL, alanin aminotransferaz 333 U/L, aspartat aminotransferaz 649 U/L, laktat dehidrogenaz 871 U/L, alkalen fosfataz 614 U/L, kreatin kinaz 4508 U/L olarak saptandı. Protrombin zamanı 11 sn, aPTZ 35 sn, uluslar arası normalleştirilmiş oran (INR) 0.98 idi. Tam idrar tetkiki normaldi. Hepatit A, B, C, Ebstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, herpes virüs, klamidya ve mycoplazma pneumonia, brusella, salmonella serolojileri negatifti. Olgunun öyküsü ve laboratuvar bulguları ile KKKA olabileceği düşünülerek izole edildi. Oral ribavirin tedavisi başlandı. Yatışının 2. ve 3. günlerinde trombosit değerleri 12000/mm^3 'e kadar düşmesi sebebiyle iki kez trombosit replasmanı yapıldı. Yatışı sırasında gönderilen kan serumundan ELISA yöntemi ile çalışılan KKKA virüs IgM ve IgG antikorlarının pozitif bulundu. Yatışının 7. gününde tüm semptomları ve laboratuvar bulguları düzelen olgunun ribavirin tedavisi 10 güne tamamlanarak şifa ile taburcu edildi.

Tartışma: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi keneler aracılığı ile insanlara bulaşan bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Etken Arbovirüs'lerin Bunyaviridea ailesinden, Nairovirüs soyundan tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. Hastalık ülkemizde ilk kez 2002 yılında Tokat'ta görülmeye başlanmış, daha sonra İç Anadolu ve Doğu Karadeniz bölgelerine yayılmıştır (Tokat, Sivas, Yozgat, Trabzon). En riskli grubu özellikle hayvanlarla uğraşanlar, tarımla uğraşan çiftçiler ve sağlık personeli oluşturmaktadır. KKKA'nın kliniği inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme dönemlerini içermektedir. Olgumuz da başvuru esnasında prehemorajik evredeydi. Literatürde KKKA olgularının AST, ALT, LDH, CK değerlerinde yükselmenin, aPTT, PT'de uzamanın, trombosit sayısında düşmenin kötü prognoz kriterleri olarak tanımlanmış olduğu görülmektedir. Hastalığın esas tedavisi destek tedavisidir. Destek tedavisinde sıvı ve elektrolit replasmanı, kanama, şok ve dissemine intravasküler koagülopati (DIK) bulgularına göre taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu verilmektedir. Ağır vakalarda ağızdan veya damardan ribavirin kullanılabilir. Hafif vakalarda ise kullanılması önerilmemektedir. Bizim hastamız da ağır bir vaka olduğundan destek ve oral ribavirin tedavisi vcerilmiştir.

Sonuç: KKKA hastalığının endemik olduğu bölgelerden özellikle yaz aylarında gelen, yüksek ateş, kanama bulguları, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, trombositopeni ve lökopeni saptanan olgularda KKKA araştırılmalıdır. Erken tanı ve tedavi prognoz açısından çok önemlidir. Kene ısırığının ağrısız olmasından dolayı kene ile ısırılma öyküsü olmayan olguların fizik muayenesi dikkatli olarak yapılmalı, kene veya ısırık izi inspeksiyonla taranmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006; 6: 203-14.
2. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. Int J Infect Dis. 2008; 12(4): 374-9.
3. Bahar Örmen, Nesrin Türker, Serap Ural, Sibel El, Figen Kaptan, İlknur Vardar, Nejat Ali Coşkun; Türkiye Klimik Dergisi 2010; 23(3): 116-9.
4. Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. Clin Infect Dis 2004; 39: 284-7

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-39 **Referans Numarası: 122**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI YAŞLI HASTALARDA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÖN SONUÇLAR

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) yaşlı yetişkinleri sık etkileyen hematolojik hastalıklardır. MDS ve AML'li yaşlı yetişkinlerin tedavisinde etkinlik ve yan etki arasında denge kurarak tedavi seçmek oldukça zordur. Bu nedenle tedavi, geriatrik değerlendirme ve yaşa göre düzeltilmiş yaşam beklentisi tahminine dayalı olarak kırılganlıklarının değerlendirilmesi ile tedavinin tolere edilebilirliğini etkileyecek hasta özellikleri dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir.

Yaşlı yetişkinler için tedavi seçenekleri artarken, hastalık biyolojisinin heterojenliği ve yaşlanmanın fizyolojik etkilerini dikkate alan klinik çalışmalar en uygun tedaviyi belirlemek için gereklidir. Yaşam kalitesi, semptomların şiddeti ve süresi, fonksiyonel bağımsızlığın korunması, sağlık bakımının ve sağlık hizmetlerinin kullanımı ile ilgili değerlendirmeler de hasta merkezli tedavi planı sürecinde dahil edilmelidir. Yaşlı hastalarda seçilen tedavilerin hastanın günlük yaşamına etkisi, hastanın tedaviye ve takiplere devam etme kararında çok etkilidir.

Kanser hastalarında yaşam kalitesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan en önemli anketlerden biri EORTC QLQC30 (version 3.0)'dur. Anket 30 maddeden oluşur ve ölçülen alanlar; fiziksel, rol, algısal, emosyonel, sosyal ve global yaşam kalitesidir. Yüksek global skor daha iyi fonksiyonu ifade ederken, yüksek semptom skoru daha yüksek semptom sıkıntısını ifade etmektedir. Çalışmamızda MDS ve AML tanılı yaşlı hastalarda, optimal tedavi kararında göz önünde bulunması gereken yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem-Hastalar: Çalışmamızda hematoloji kliniğimizde takipli 70 yaş ve üstü, MDS ve AML tanılarıyla tedavi alan hastalara EORTC QLQ C30 yaşam kalitesi ölçeğini uyguladık. Ölçeğin içerdiği sorular Tablo1'de gösterilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 18 hastanın yaş ortalaması 75 olarak hesaplandı, kadın/erkek oranı 1/1 idi. MDS tanılı 11 (%61), AML tanılı 7 (%39) hasta vardı. Azasitidin kullanan 10 (%55), desitabin kullanan 4(% 22) , desitabin ve venetoklaks kullanan 4 (%22) hasta mevcuttu. Hastaların global sağlık ölçeği (GSÖ) değerlendirildiğinde ortalama puan %66.6 ±18.4 olarak hesaplandı. Alınan tedavilerle global sağlık ölçeği kıyaslandığında azasitidin alan grupta GSÖ ortalaması %59 , desitabin alan grupta %77, desitabin ve venetoklaks alanlarda %41 olarak görüldü. Fiziksel fonksiyon ölçeği değerlendirildiğinde ortalama puan %63.7 ± 22 idi. En düşük fiziksel fonksiyon skalasına sahip grubun %45 ortalama puan ile desitabin +venetoklaks alan hasta grubu olduğu görüldü. Rol fonksiyon skalası ortalama %68.52 ±27, emosyonel fonksiyon skoru ortalama %91.2 ±10 , ortalama algısal fonksiyon skalası %93.52 ± 12 , ortalama sosyal fonksiyon ölçeği puanı %88.89 ±18.9 olarak saptandı. Semptom yorgunluk ölçeği ve ağrı ölçeği desitabin kullanan hastalarda en düşük hesaplanırken bulantı-kusma ölçeği, nefes darlığı ve finansal güçlük ölçeği azasitidin kullanan hastalarda en düşük saptanmıştır. Desitabin ve venetoklaks kullanan hastalarda semptom ölçeklerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmüştür. Semptom ölçekleri değerlendirmesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA: MDS ve AML, yaşam kalitesini bozan, yüksek semptom yükü olan, artmış sağlık hizmeti kullanımı gerektiren hastalıklardır. Uzayan yaşam süresiyle birlikte artan yaşlı nüfus nedeniyle bu hastalıklar geriatri uygulamalarında sıklıkla karşılaşacağımız hastalıklar olacaktır. Tedavi kararlarında yaşam kalitesi, semptomlar, fonksiyonel bağımsızlık gibi ölçekler ve hastanın tercihi değerlendirilerek hasta merkezli kararlar verilmelidir. Bu aşamada da hastaların tedavi uyumunu artıracak seçimlerde yaşam kalitesinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: yaşam kalitesi,geriatrik hematoloji, MDS,AML

Kaynaklar

1. Klepin HD. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. Clin Geriatr Med. 2016 Feb;32(1):155-73. doi: 10.1016/j.cger.2015.08.010. PMID: 26614866; PMCID: PMC4664149.
2. Stojkov I, Conrads-Frank A, Rochau U, Arvandi M, Koinig KA, Schomaker M, Mittelman M, Fenaux P, Bowen D, Sanz GF, Malcovati L, Langemeijer S, Germing U, Madry K, Guerci-Bresler A, Culligan DJ, Kotsianidis I, Sanhes L, Mills J, Puntscher S, Schmid D, van Marrewijk C, Smith A, Efficace F, de Witte T, Stauder R, Siebert U. Determinants of low health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes: EUMDS Registry study. Blood Adv. 2023 Jun 27;7(12):2772-2783. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008360. PMID: 36607832; PMCID: PMC10275700.
3. Regnault A, Pompilus F, Ciesluk A, Mazerolle F, Bejar R, Fram RJ, Faller DV, Marquis P, Bell JA. Measuring patient-reported physical functioning and fatigue in myelodysplastic syndromes using a modular approach based on EORTC QLQ-C30. J Patient Rep Outcomes. 2021 Jul 20;5(1):60. doi: 10.1186/s41687-021-00334-w. PMID: 34283303; PMCID: PMC8292469.
4. Regnault A, Pompilus F, Ciesluk A, Mazerolle F, Bejar R, Fram RJ, Faller DV, Marquis P, Bell JA. Measuring patient-reported physical functioning and fatigue in myelodysplastic syndromes using a modular approach based on EORTC QLQ-C30. J Patient Rep Outcomes. 2021 Jul 20;5(1):60. doi: 10.1186/s41687-021-00334-w. PMID: 34283303; PMCID: PMC8292469.
5. Bell JA, Galaznik A, Pompilus F, Strzok S, Bejar R, Scipione F, Fram RJ, Faller DV, Cano S, Marquis P. A pragmatic patient-reported outcome strategy for rare disease clinical trials: application of the EORTC item library to myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. J Patient Rep Outcomes. 2019 Jun 19;3(1):35. doi: 10.1186/s41687-019-0123-4. PMID: 31218454; PMCID: PMC6584583

Tablo 1. EORTC-QLQ C30 ölçeği	
1.Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
2.Uzun bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
3.Evin dışında kısa yürüyüş yaparken zorlanır mısınız ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
4.Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
5.Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
Geçtiğimiz hafta zarfında :	
6.İşininizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
7.Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
8.Nefes darlığı çektiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
9. Ağrınız oldu mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
10.Dinlenme ihtiyacınız oldu mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
11.Uyumakta zorluk çektiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
12.Kendinizi güçsüz hissettiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
13.İştahınız azaldı mı ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
14.Bulantınız oldu mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
15.Kustunuz mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
16.Kabız oldunuz mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
17.İshal oldunuz mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
18.Yoruldunuz mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
19.Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
20.Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
21.Gerginlik hissettiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
22.Endişelendiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
23.Kendinizi kızgın hissettiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
24.Bunalıma girdiniz mi ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
25.Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
26.Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz aile yaşantınızda engel oluşturdu mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz sosyal yaşantınızda engel oluşturdu mu ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
28.Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı ?	1-Hiç 2-Biraz 3-Oldukça 4-Çok
29. Geçen haftaki sağlığınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz ?	1: çok kötü 7:mükemmel 1 2 3 4 5 6 7
30.Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz ?	1: çok kötü 7:mükemmel 1 2 3 4 5 6 7

Tablo-2 SEMPTOM ÖLÇEKLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

SEMPTOM ÖLÇEĞİ	TEDAVİYE GÖRE ÖLÇEK ORTALAMASI± STANDART SAPMA		
	AZASİTİDİN	DESİTABİN	DESİTABİN+VENETOKLAKS
YORGUNLUK	42.22 ± 17.9	38.88 ± 11.11	61.11 ± 29.39
BULANTI-KUSMA	0 ± 0	4.16 ± 8.33	16.66 ± 19.24
AĞRI	10.0 ± 11.65	8.33 ± 9.62	45.83 ± 45.89
NEFES DARLIĞI	6.66 ± 14.05	8.33 ± 16.6	33.3 ± 38.49
UYKUSUZLUK	20.0 ± 28.10	41.66 ± 16.66	41.66 ± 16.66
İŞTAH KAYBI	10.0 ± 22.49	8.33 ± 16.6	33.3 ± 38.49
KABIZLIK	40.0 ± 30.63	8.33 ± 16.6	50.0 ± 33.3
İSHAL	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
FİNANSAL GÜÇLÜKLER	3.33 ± 10.54	8.33 ± 16.6	16.66 ± 33.3

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-40 **Referans Numarası: 124**

ONKOLOJİK KANSERLERDE KLONAL HEMATOPOEZ: TEK MERKEZ VAKA SERİSİ

Elçin Erdoğan Yücel[1], Özge Özer Kaya[2], Boran Yavuz[3], Veysel Ürün[1], Seda Köse[1], Berke Han Orhan[1], Zehra Narlı Özdemir[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Bd
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bd
[3]İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bd

Giriş: ESMO tarafından hedefe yönelik tedavilerin uygulanabilir olduğu ülkelerde yeni nesil sekanslama (NGS) ile varyant analizi önerilmektedir. NGS kullanımının yaygınlaşması ile solid tümörlerde %25-30 sıklıkta klonal hematopoez (KH) saptanmaktadır. Bu çalışmada hematoloji kliniğinde konstitusyonel semptomlar ve/veya sitopeni nedeniyle değerlendirmeye alınan, konvansiyonel testler sonucunda eş zamanlı onkolojik malignite ve KH saptanan 5 olgu, onkolojik malignite nedeniyle remisyonda izlemde olan ve KH saptanan 1 olgu sunulmuştur.

Yöntem: Haziran 2023- Haziran 2025 yılları arasında, İzmir Şehir Hastanesi hematoloji kliniğinde yürütülen retrospektif bir olgu serisidir. Kilo kaybı, gece terlemesi, ateş gibi semptomlarla ve/veya sitopeni nedeniyle tetkik edilen, konvansiyonel tetkikler ile solid malignite tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalar arasında kemik iliği aspirasyon materyalinden Floresan *in situ* hibridizasyon ve 51 gen paneli içeren NGS yöntemi ile genetik varyant saptanan hastalar sunulmuştur.

Bulgular: Beş hastada eş zamanlı olarak solid malignite ve KH saptandı. 38 ay önce küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan, tedavi sonrası remisyonda izlenen bir hasta ise önemi belirsiz klonal sitopeni (CCUS) tanısı aldı. Bu olguların klinik bulguları, tespit edilen mutasyonel varyantlar, varyant allel frekansları (VAF), kemik iliği aspirasyon/biyopsi sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

SRSF2, SETBP1 ve TET2 mutasyonlarının eş zamanlı saptandığı 64 yaşında bir hasta, invaziv lobuler karsinom tanısı aldı ve 4 ay içinde maligniteye bağlı exitus gerçekleşti. Pankreas kanseri tanısı alan, tarafımızca nötropeni ve trombositopeni nedeniyle tetkik edilen 71 yaşında ki erkek hastada ASXL1 varyantı saptandı.

Sonuç: Onkolojik malignitelerde KH varlığı, ileri yaş, tümör mikroçevresi/sitokin salınımı, hastaların aldığı tedaviler ile ilişkilendirilmektedir. Bu hastalarda NGS yöntemi ile mutant varyantları saptamak gelişebilecek MDS/hematolojik maligniteleri ön görebilmek, tedavi sırasında uzun süren sitopenileri değerlendirebilmek amacıyla önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Klonal Hematopoez, Medikal Onkoloji, Neoplazi

Kaynaklar

Katz L, Ben-Arush M, Blanche E, Meir I, Mordechai O. The Clinical Utility of Next-Generation Sequencing in Childhood and Adolescent/Young Adult Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2025 Apr 11;17(8):1292

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	*Hasta 1*	*Hasta 2*	*Hasta 3*	*Hasta 4*	*Hasta 5*	*Hasta 6*
Yaş (yıl)	59	46	71	85	64	63
Cinsiyet (K/E)	E	K	E	E	K	E
Bulgular	Trombositopeni	Lenfadenopati, anemi	Nötropeni, trombositopeni	Trombositopeni	Anemi	Anemi, lökopeni
ECOG	2	1	2	3	2	1
Kemik iliği selüleritesi	Normoselüler	Normoselüler	Hiposelüler	Hiposelüler	Hiperselüler	Normoselüler
Displazi	Raporlanmadı	Raporlanmadı	Myeloid ve megakaryositer seride <%10	Eritroid ve megakaryositer seride >%10	Eritroid seride <%10 displazi	Eritroid seride <%10 displazi
Kemik iliği patoloj tanısı	Karsinom metastazı	Meme lobuler karsinom metastazı	Karsinom metastazı	Myelodisplastik sendrom ve %8 mast hücre infiltrasyonu	Tanısal değil	Tanısal değil
Onkoloji tanısı	Akciğer adenokanser	İnvaziz lobuler karsinom	Pankreas kanseri	Prostat kanseri	İnvaziv lobüler karsinom	Küçük hücreli akciğer kanseri
Mutant varyant (VAF%)	TP53 (22)	CALR (36)	ASXL1 (10)	Del (5q) (45)	SRSF2 (41), SETBP1 (24), TET2 (48)	CSF3R (43)
Sağ/exitus	Exitus	Sağ	Exitus	Exitus	Exitus	Sağ
Genel Sağ kalım (ay)	7,2	10,4	8	4	4	38

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-42 **Referans Numarası: 133**

FANCONİ APLASTİK ANEMİSİNDE MALİGNİTE; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ceylin Şengil[1], Nihal Karadaş[1], Ayşe Gadashova[1], Cihan Önder[1], Emin Karaca[2], Burak Durmaz[2], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Hematoloji-onkoloji Bd
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,tıbbi Genetik Bd

Giriş: Fanconi Aplastik Anemi (FAA), DNA tamirindeki bozukluk ve genomik instabilite nedeniyle malignite gelişme riski yüksektir. Hematolojik maligniteler, örneğin akut myeloblastik lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve myelodisplastik sendrom (MDS), çocukluk ve ergenlik döneminde görülebilir. Solid tümörler, özellikle adenokarsinomlar, yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkabilir.

Materyal-Metod: Merkezimizde 1990 yılından bu yana takip edilen 37 FAA hastasının tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Toplamda 7 hastada malignite geliştiği saptandı. Bu hastaların 4'ü kız, 3'ü erkek ve ortanca yaşları 4 (2-10) yıl idi. Tüm hastalarda FAA'ya özgü belirgin fenotipik özellikler mevcuttu. FAA tanısı sırasında fenotipik özellikleri olan 3 yaşındaki bir hastada Monozomi 7 saptandı, kemik iliği nakli (HSCT) uygulandı ve 4 yıldır remisyonda izleniyor. İki hasta HSCT sonrası ALL geliştirdi, bir hasta ise takip sırasında AML geliştirdi. Bu üç hasta dirençli hastalık nedeniyle exitus oldu. Bir hasta hepatosellüler karsinom geliştirdi ve toksisite nedeniyle öldü; iki hasta hepatom geliştirdi ve yakından takip edilmektedir.

Tartışma: Malignite, FAA'nın genomik instabiliteye bağlı olarak gelişen yıkıcı bir komplikasyondur. Özellikle HSCT sonrası destekleyici tedavilerle sağkalımın artmasıyla birlikte malignite riski de artmaktadır. Erken tanı ve daha iyi sağkalım oranları için hastaların yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: fanconi aplastik anemisi, malignite

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-43 **Referans Numarası: 151**

ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN FAKTÖR V EKSİKLİĞİ VAKASI VE DİZ ARTOPLASTİSİ PERİOPERATİF KANAMA YÖNETİMİ

Elif Yücesu[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Ferda Can[1,3], Beytullah Altınkaynak[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Sema Akıncı[1,3], Şule Mine Bakanay[1,3], Tekin Güney[1,2], İmdat Dilek[1,3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Ünv. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Faktör V eksikliği (Owren Hastalığı) son derece nadir görülen (1/1.000.000) bir durumdur. Hafif kanamalardan hayatı tehdit edebilecek şiddetli kanamalara kadar değişken bir klinikle kendini gösterebilir. Majör cerrahi ihtiyacı olduğunda perioperatif yaklaşımda genel olarak taze donmuş plazma kullanılsa da nadir görülmesi nedeniyle standart bir uygulama bulunmamaktadır. Bu nedenle gonartroz nedeniyle total diz replasmanı yapılan izole Faktör V eksikliği vakası sunulacaktır.

Vaka: 49 yaş erkek hastanın bilinen hastalığı yok iken diz ağrısı ile başvurduğu ortopedi polikliniğinde sol dizde hematom tespit edilmiş ve laboratuvar değerlendirmesinde patolojik olarak INR:1,7 olması üzerine hasta hematolojiye yönlendirilmiş. Daha önce inguinal herni ve diş operasyonu öyküleri olan hastanın kanama diyatezi öyküsü de saptanmamış. Hastanın yapılan tetkiklerinde FV %9,6 (N:62-140) saptanmış.

Hastaya gonartroz nedeniyle de ortopedi sol diz artoplastisi planlandı. Bu operasyon öncesi hastaya 20 ml/kg taze donmuş plazma (4 ünite) verildi. Hastaya postoperatif 1. günde 3 ünite TDP daha verildi. Postop 2.günde dreni çekilen hastanın yara yerinde aktif kanama görülmedi. Hastaya postoperatif 3-4.günlerde de 2'şer ünite TDP verildi ve ek kanama gözlenmedi. Normal şartlarda total diz protezi yapılan hastalara postop 1.günde derin ven trombozu proflaksisi başlanmakta ancak bu vakada erken mobilizasyonun sağlanabilmiş olması ve artmış kanama riski nedeniyle mekanik proflaksi önerildi.

Tartışma: Faktör V eksikliği (Owren Hastalığı) 1 milyonda bir görülen nadir bir hastalıktır. Spesifik bir preparatı olmadığı için kanama tedavisinde taze donmuş plazma, trombosit transfüzyonu ve rekombinant faktör VII konsantresi (off-label) kullanılabilmektedir. Sıklıkla tercih edilen TDP dozu 15-20 ml/kg yükleme, 12 saatte bir 5 ml/kg idame verilmesi ve idame süresine FV düzeyi ile kanama durumuna göre karar verilmesi şeklindedir. Platelet alfa-granülleri faktör V içerdiğinden trombosit transfüzyonu da hemostaza katkı sağlayabilmektedir. Bu hasta grubundaki perioperatif yönetimle ilgili standart bir yaklaşım olmamakla birlikte literatürde majör cerrahi yapılan vakalar bildirilmiştir.

González- Boullosa ve ark. 60 yaş kadın hastaya artroskopik sinovektomi öncesi 2 doz rFVIIa uygulamış, postop ciddi kanama nedeniyle rFVIIa + traneksamik asit uygulamış, postop 6.günde operasyon bölgesinde hematom oluşması sebebiyle 2 doz daha rFVIIa uygulandığını, postop 10.gün sol hemotoraks gelişmesi üzerine 15 ml/kg TDP ve 72 sa rFVIIa ve traneksamik asit tedavisi verildiğini, 14.gün arter embolizasyonu için işlem öncesi ve sonraki 78 sa boyunca rFVIIa verildiğini bildirmiştir. Mingot-Castellano ve ark. tarafından bildirilen 14 yaş kız çocuk hastaya ise total kalça replasmanı planlanmış, 15 ml/kg TDP yükleme, sonraki 7 gün boyunca 12 saatte bir 7ml/kg idame verilmiştir. Postop 2.günden sonra kanaması olmayan hastada 24.saatten sonra postop 7.güne kadar dmah proflaksisi uygulandığını bildirmişlerdir. Bunların dışında bildirilen intrakranial, intraabdominal, kardiyak gibi farklı operasyon çeşitlerinde de ortak olarak hedef FV düzeyi %15'in üzeri hedeflenecek şekilde TDP verilmiş, postop takiplerde de yine TDP ve traneksamik asit kullanıldığı bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Faktör V eksikliği, gonartroz, artroplasti

Kaynaklar

1. Huang JN, Koerper MA. Factor V deficiency: a concise review. Haemophilia. 2008 Nov;14(6):1164-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01785.x. PMID: 19141156.
2. Mingot-Castellano ME, Pérez-Núñez J, Baeza-Montañez L. Hip Replacement Surgery in 14-Year-Old Girl with Factor V Deficiency: Haemostatic Treatment and Thromboprophylaxis. Case Rep Hematol. 2016;2016:5024692. doi: 10.1155/2016/5024692. Epub 2016 Oct 30. PMID: 27872768; PMCID: PMC5107212.
3. Fehdi MA, Lazraq M, Benhamza S, Bensaid A, Miloudi Y, Harrar NE. Congenital Factor V deficiency: perioperative management (case report). Pan Afr Med J. 2020 May 29;36:46. doi: 10.11604/pamj.2020.36.46.23561. PMID: 32774622; PMCID: PMC7388638.

4. González-Boullosa R, Ocampo-Martínez R, Alarcón-Martín MJ, Suárez-Rodríguez M, Domínguez-Viguera L, González-Fajo G. The use of activated recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V deficiency. Haemophilia. 2005 Mar;11(2):167-70. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.00956.x. PMID: 15810919.

Hastanın diz eklem grafisi



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-44 **Referans Numarası: 157**

RELAPS/REFRAKTER MULTİPLE MİYELOMDA BEŞİNCİ BASAMAK TEDAVİ DENEYİMİ

Mihriban Yıldırım[1], Şerife Emre Ünsal[1], Tuğba Sevil Yüksel[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Gülşah Akyol[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

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

Giriş: Multiple miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ve monoklonal protein üretimi ile karakterize, çoklu organ tutulumuna yol açabilen bir hematolojik malignitedir (1,2). Dünya genelinde tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu ve tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Hastalık sıklıkla 60 yaş üzerindeki bireylerde görülmekte olup, erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık izlenmektedir (1,3).

Tanı, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterlerine göre; kemik iliğinde ≥%10 oranında klonal plazma hücresi veya histolojik olarak doğrulanmış plazmasitom varlığı ile birlikte CRAB kriterlerinden (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları) veya SLiM biyobelirteçlerinden (≥60% plazma hücresi, serbest hafif zincir oranı ≥100, >1 fokal lezyon) en az birinin bulunması durumunda konur (4).

MM tedavisinde proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar ve monoklonal antikorlar temel tedavi bileşenleri arasında yer almaktadır (5,6). Son yıllarda, özellikle ileri basamak hastalarda BCMA (B-cell maturation antigen) hedefli tedaviler umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (7,8). Elranatamab, BCMA ve CD3'e karşı geliştirilmiş bispesifik bir antikor olup, T hücre aracılı sitotoksisite yoluyla plazma hücrelerini selektif olarak hedefler (9,10).

Bu vaka raporunda, çoklu tedavi basamakları sonrasında refrakter seyir gösteren ve beşinci basamak tedavi uygulanan bir relaps/refrakter multiple miyelom (RRMM) olgusu sunulmakta; ileri basamak tedavi yaklaşımlarının etkinliği güncel literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

Olgu Raporu: Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü olan 77 yaşında erkek hasta, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve hiperkalsemi nedeniyle nefroloji servisine yatırıldı. Hemodiyalize alınan hastanın aynı zamanda bel ağrısı ve kilo kaybı şikâyetleri de mevcuttu.

Hematolojiye konsülte edilen hastanın tetkiklerinde kreatinin 3,5 mg/dL (0,5–1,2), düzeltilmiş kalsiyum 14,3 mg/dL (8,8–10,2), total protein 10,8 g/dL (6,4–8,3), albümin 3,3 g/dL (3,5–5,2), hemoglobin 8,6 g/dL (14–18), serbest kappa 699 mg/L (6,7–22,4), serbest lambda 12,2 mg/L (8,3–27) saptandı. İmmünoglobulin G, M ve A ise normal sınırlardaydı.

Nisan 2022'de yapılan kemik iliği biyopsisinde %90 plazma hücre infiltrasyonu, PET-BT'de ise yaygın osteolitik lezyonlar saptandı. Kappa tipi multiple miyelom tanısıyla VCD (Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon) rejimi başlandı. Dört kür sonrası kemik iliğinde diffüz plazma hücre infiltrasyonu devam etmesine karşın PET-BT'de kısmi metabolik yanıt izlendi. Bunun üzerine tedavi VRD (Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon) ile değiştirildi.

VRD'nin dört kürü sonunda kemik iliğinde yalnızca birkaç plazma hücresi gözlendi, serbest kappa düzeyi 18 mg/L'ye geriledi. Hastanın oral tedavi tercih etmesi ve klinik iyileşmesi nedeniyle IRD (İksazomib-Lenalidomid-Deksametazon) tedavisine geçildi. Sekiz ay süren bu tedavinin son aylarında serbest kappa 393 mg/L'ye, immünoglobulin A ise 3469 mg/dL'ye yükseldi; bel ağrısı arttı ve PET-BT'de yaygın osteolitik lezyonlar saptandı.

Bunun üzerine PD (Pomalidomid-Deksametazon) başlandı. Ancak biyokimyasal parametrelerde yükseliş devam etti (serbest kappa 883 mg/L, immünoglobulin A 5076 mg/dL). Tedavi D-BED (Daratumumab-Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon) ile değiştirildi. Sekiz ay sonunda kısmi yanıt elde edilmesine rağmen sonrasında serbest kappa (1110 mg/L), immünoglobulin A (5994 mg/dL), kalsiyum (13,8 mg/dL) ve kreatinin düzeylerinde artış izlendi. Ayrıca PET-BT'de osteolitik lezyonların ve kemik iliği tutulumunun yaygınlık alanlarının ve metabolik aktivitesinin arttığı saptandı.

Hasta hematoloji kliniğine yatırılarak hidrasyonu sağlandı ve denosumab uygulandı. Elranatamab tedavisi başlanması planlandı (1. gün 12 mg, 4. gün 32 mg, 8. gün 76 mg). İlk üç dozunu yatarak alan hastada yatış süresince herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tedavinin ayaktan devamı planlanarak hasta taburcu edildi.

Tartışma: Multiple miyelom tedavisinde proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve anti-CD38 monoklonal antikorların kullanımı ile sağkalımda belirgin artış sağlanmış olsa da, hastaların büyük çoğunluğu zamanla relaps veya refrakter hale gelmektedir (5). Literatürde, dört veya daha fazla basamak tedavi almış RRMM olgularında medyan progresyonsuz sağkalımın genellikle 3–5 ay, genel sağkalımın ise 6–9 ay arasında olduğu bildirilmiştir (5).

BCMA hedefli tedaviler, bu hasta grubunda yüksek yanıt oranları ve kalıcı yanıt potansiyeli sunmaktadır (7,8). Elranatamab, MagnetisMM-3 çalışmasında ileri basamak RRMM hastalarında %61 genel yanıt oranı ve %35 tam yanıt oranı ile dikkat çekmiştir (11). İlacın subkutan uygulanması, hastane yatış süresini azaltması ve tolere edilebilir güvenlik profili, özellikle yaşlı ve komorbid hastalarda avantaj sağlamaktadır (10).

Bizim hastamızda da elranatamab tedavisinin ilk dozlarında herhangi bir ciddi advers etki izlenmemiştir. Özellikle sitokin salınım sendromu ve nörolojik toksisiteler açısından riskli olabilecek bu hasta grubunda tedavinin tolere edilebilir bulunması, klinik uygulama açısından önemlidir.

Sonuç olarak, bu olgu ileri basamak RRMM hastalarında BCMA hedefli bispesifik antikor tedavilerinin uygulanabilirliğini ve tolere edilebilirliğini göstermektedir. Ancak uzun dönem yanıt süreleri ve sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmek için geniş hasta serilerine ve uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Relaps/refrakter multiple miyelom, bispesifik antikor, Plazma hücresi

Kaynaklar

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(5):548-567.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43(6):676-681.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(4):637-664.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
5. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019;33(9):2266-2275.
6. Usmani SZ, Ailawadhi S, Sexton R, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy and proteasome inhibitor and immunomodulatory drugs. Leukemia. 2020;34(8):2266-2277.
7. Gormley NJ, Ko CW, Deisseroth A, et al. FDA approval summary: Idecabtagene vicleucel for relapsed or refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2022;28(9):1759-1764.
8. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716.

9. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MagnetisMM-3): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(5):e411-e422.

10. Costa LJ, Wong SW, Bermúdez A, et al. First clinical study of the B-cell maturation antigen (BCMA) 2+1 T cell engager (TCE) elranatamab (PF-06863135) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2021;138(Suppl 1):896.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-45 **Referans Numarası: 162**

HİATAL HERNİ ONARIMI VE NİSSEN FUNDOPLİKASYONU SONRASI DÜZELMİŞ ŞİDDETLİ TRANSFÜZYON BAĞIMLI ANEMİ: BİR OLGU SUNUMU

Şule Çalışkan Kamış[1], Metin Çil[1], Nihal Boz[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Giriş: Hiatal herni çocuklarda nadir görülen bir durumdur ve genellikle şiddetli demir eksikliği anemisi ile ortaya çıkmaz. Nadir olgularda, kronik gizli gastrointestinal kan kaybı transfüzyon bağımlılığına yol açabilir.

Olgu Sunumu: Bir erkek çocuk ilk kez 2 yaşında derin mikrositer anemi (Hb 3,4 g/dL, MCV 52 fL, ferritin 3,2 ng/mL) ile başvurdu. Oral ve intravenöz demir ile vitamin takviyelerine rağmen her 2–3 haftada bir eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duydu. Yapılan kapsamlı hematolojik, genetik ve gastrointestinal incelemeler (hemoglobin elektroforezi, tüm ekzom dizileme, kemik iliği incelemesi, Meckel sintigrafisi, kolonoskopi ve endoskopi) belirgin bir neden ortaya koymadı. Görüntüleme sonrasında mide fundusunun hiatal herniasyonu doğrulandı. Hasta 4 yaşında iken Nissen fundoplikasyonu ve hiatal herni onarımı uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde hemoglobin ve ferritin düzeyleri normale döndü ve transfüzyon bağımlılığı tamamen ortadan kalktı.

Sonuç: Hiatal herni, pediatrik yaş grubunda nadir görülmekle birlikte açıklanamayan transfüzyon bağımlı anemilerin ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır. Erken tanı ve cerrahi onarım, tam hematolojik düzelme sağlayabilir ve gereksiz transfüzyonlar ile invaziv girişimleri önleyebilir.

Anahtar kelimeler: Hiatal herni, Demir eksikliği anemisi, Kan transfüzyonu, Pediatri, Olgu sunumu

Kaynaklar

1) Bolia R, Srivastava Y, Yadav R, Sherwani P. Bir çocukta şiddetli demir eksikliği anemisinin alışılmadık bir nedeni: paraözofageal herni. BMJ Olgu Sunumları. 2021;14(3):e237728. doi:10.1136/bcr-2020-237728

2) Shih TC, Shih HH, Chang YT, Dai ZK, Chen IC. Hiatal herni: çocuklarda nadir bir demir eksikliği anemisi nedeni. Pediatri ve Neonatoloji. 2017;58(5):460-1. doi:10.1016/j.pedneo.2016.05.008

3) Özdemir Ö, Keleş D. Hiatal hernili bir bebekte şiddetli demir eksikliği anemisi: Olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi. 2019;54(1):66-7. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.01488

4) Ajij M, Gupta S. Dirençli demir eksikliği anemisi ile başvuran iki çocukta hiatal herninin atipik sunumları. Nijerya Genel Pratik Dergisi. 2017;15(1):10-2. doi:10.4103/1118-4647.201051

5) Afzal M, Jafri SZ, Rajabzadeh A, Zaidi Z. Cameron ülseri ile birlikte büyük hiatal herni: refrakter şiddetli demir eksikliği anemisi olarak sunum. Çocuk Cerrahisi Olgu Sunumları Dergisi. 2018;37:16-8. doi:10.1016/j.epsc.2018.08.005

6) Albanese C, Tomà P, Bini RM, Rebonato M, Tambucci R, Caldaro T, ve ark. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin göz ardı edilen bir nedeni olarak Cameron lezyonları ile birlikte hiatal herni: Olgu sunumu ve literatür derlemesi. Klinik Olgu Sunumları Dergisi. 2020;8(12):2706-10. doi:10.1002/ccr3.3334

7) Hassall E. Pediatrik hiatal herni ve gastroözofageal reflü: klinik spektrum ve anemi ilişkileri. Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Dergisi. 2019;68(3):329–336. doi:10.1097/MPG.0000000000002231

8) Thomson M, Rahman N, Ashworth L, ve ark. Çocuklarda hiatal herni: klinik sonuçlar ve komplikasyonların gözden geçirilmesi. Dünya Gastroenteroloji Dergisi. 2020;26(45):7271–7283. doi:10.3748/wjg.v26.i45.7271

9) Rosen R. Pediatride gastroözofageal reflü ve ilişkili bozukluklar. Gastroenteroloji Güncel Görüşler. 2021;37(6):541–547. doi:10.1097/MOG.0000000000000770



Şekil 1. Hiatal herninin radyolojik değerlendirmesi. (A) Mide fundusunun toraks boşluğuna herniasyonunu gösteren baryumlu özofagus pasaj grafisi. (B) Gastrik fundusun özofagus hiatından yukarıya doğru yer değiştirmesini gösteren üst gastrointestinal kontrast inceleme.

Tablo 1. Cerrahi onarım öncesi ve sonrası hematolojik seyir

Zaman	*Hemoglobin (g/dL)*	*Ferritin (ng/mL)*	*MCV (fL)*
Başvuru anı (Temmuz 2022)	3.4	3.2	52
Ameliyat öncesi (Nisan 2025)	6.5–7.0*	5–8	55
Ameliyat sonrası 2. hafta	8.9	15	68
Ameliyat sonrası 1. ay	11.2	30	75
Ameliyat sonrası 6. ay	13.1	30	80
Ameliyat sonrası 12. ay	13.0	32	82

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-46 **Referans Numarası: 163**

MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA TEKRARLAYAN ORBİTAL EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM: OLGU SUNUMU

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

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi

Giriş: Miyelodisplastik sendrom (MDS) sitopeniler ve yaygın displazi ile karakterize klonal kök hücre bozukluğudur. Ekstramedüller tutulum MDS'de son derece nadir (%1–2) görülmekte, çoğunlukla akut miyeloid lösemi (AML) transformasyonu sırasında ortaya çıkmakta ve kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. En sık tutulum bölgeleri lenf nodları, cilt, over, testis, santral sinir sistemi ve orbitadır. Klinik olarak sıklıkla granülositik sarkom formunda karşımıza çıkmaktadır.

Olgu Sunumu: Kırk bir yaşında erkek hasta, iki gözde kızarıklık, şişlik, ağrı ve pürülan akıntı şikâyetleri ile göz hastalıkları kliniğine başvurmuş. Preseptal selülit ön tanısıyla hospitalize edilip intravenöz antibiyotik tedavisi başlanılmış. Orbital BT'de preseptal ve orbital dokularda ödem görülmüş olup , pseudotümör orbita/paraneoplastik sendrom olarak değerlendirildi. Göz kapağı ve cilt biyopsisinde granülositik infiltrasyon saptandı. İmmünolojik değerlendirmelerde ve sistemik araştırmalarda ek patoloji izlenmedi. Takiben pansitopeni gelişmesi üzerine hematoloji kliniğimize yönlendirildi. Hastanın Hb: 8,1 gr/dL, Plt: 88x10^3/µL, WBC: 2,24x10^3/µL, nötrofil: 0,55x10^3/µL idi. Kemik iliği değerlendirmesinde hiposelüler kemik iliği, %80 oranında çoklu seride displazi ve %4 blast izlendi; MDS-MLD tanısı konuldu, takibe alındı.2 mg/kg iv steroid tedavisi sonrası orbital lezyonları geriledi. Steroid tedavisi doz azaltılarak kesildi. Dört ay sonra bilateral periorbital ödem ve eş zamanlı pansitopeni ile tekrar başvuran hastanın periferik yaymasında %8 blast saptandı. Yapılan kemik iliği değerlendirmesinde %11 oranında miyeloblast, yaygın eritroid ve miyeloid displazi (%75) ve immünfenotiplemede CD33+, CD13+, CD117+, HLA-DR+, CD34+ hücreler izlenmesi üzerine MDS-EB2 tanısı konuldu. Moleküler analizlerde anlamlı mutasyon saptanmadı. Hastaya azasitidin + venetoklaks tedavisi başlandı. Şiddetli göz tutulumu sebebiyle tedaviye 2mg/kg steroid ve ampisilin+ sulbaktam eklenildi, bir hafta sonunda orbital lezyonlarda belirgin regresyon görüldü, steroid doz azaltılarak kesildi. İki kür azasitidin+ venetoklaks tedavisi sonrasında Hb: 10,1 gr/dL, Plt: 212 x10^3/µL, WBC: 3,24x10^3/µL, nötrofil: 1,95x10^3/µL olup sitopenilerde anlamlı düzelme görüldü. Periferik yaymada blast ve miyeloid

öncüller saptanmadı. Tedavisi 4 küre tamamlanan hasta remisyonda olup sitopeni açısından düzenli poliklinik izlemleri sürmektedir.

Sonuç: MDS'de ekstramedüller tutulum, AML dönüşümü ile eşdeğer değerlendirilmesi gereken, nadir fakat klinik açıdan kritik bir durumdur. Bu bulgunun erken tanınması, doğru biyopsi ve görüntüleme yöntemleriyle tanının hızla doğrulanması önemlidir. Lökositik infiltrasyonun lenfoma veya solid tümörlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Nörookuler ve testiküler tutulumda santral sinir sistemi değerlendirmesi gerekebilir. Bu olguların tanı ve tedavisinde dikkatli olunmalı, akut miyeloid lösemi dönüşümü çok hızlı olabileceğinden ötürü tedavisi ivedilikle başlanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: miyelodisplastik sendrom, aml, ekstramedüller tutulum

Kaynaklar

1. Travveek ST, Arber DA, Rappaport H, Brynes RK. Extramedullary myeloid celi tumors. An immunohistochemi-cal and morphologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol 1993;17:1011-9.
2. Eckardt JN, Stolzel F, Kunadt D, Rollig C, Stasik S, Wagenfuhr L ve diğerleri. Akut miyeloid lösemi ve ekstramedüller belirtileri olan hastaların moleküler profillemesi ve klinik etkileri. J Hematol Oncol. 2022;15:60.
3. Halahleh K, Alhalaseh Y, Al-Rimawi D, Da'na W, Alrabi K, Kamal N ve diğerleri. Ekstramedüller akut miyeloid lösemi (eAML): Klinikopatolojik, moleküler analiz ve sağkalım sonuçları üzerine retrospektif tek merkezli kohort çalışması. Ann Med Surg. 2021;72:102894.
4. Myelodysplastic Syndromes. Hugo CastroMalaspina, Richard J. O'Reilly. Harrison's Principles of Internal Medicine 14th edi. Vol: 1 Pg: 676-78.
5. Goyal SD, Zhang MJ, Wang HL, Akpek G, Copelan EA, Freytes C. AML için allojenik hematopoietik hücre nakli. Kemik İliği Nakli. 2015:1–6. doi: 10.1038/bmt.2015.82.

Orbital tutulum



Orbital tutulum MRG sagital T2 sekans görüntüsü



■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-47 **Referans Numarası: 166**

NON-HODGKİN LENFOMADA MATRİX KEMOTERAPİSİ İLE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU: BEŞ OLGU SUNUMU

Kerim Kızılkaya[1], Ferda Can[1], Fatma Bakal Çifter[1], İmdat Dilek[1], Beytullah Altunkaynak[1], Aliye Serpil Sarıfakıoğulları[1], Sema Akıncı[1], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[1], Ahmet Ceylan[1], Sertan Akgün[1], Elif Yücesu[1], Fahir Öztürk[1], Tekin Güney[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), köken aldıkları hücrenin farklılaşma düzeyine bağlı olarak çeşitli morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler sergiler. Agresif seyirli olgularda kemoterapi, immünoterapi ve radyoterapi temel tedavi yaklaşımları olup, uygun hastalarda otolog kök hücre nakli (OKHN) tercih edilmektedir. OKHN için kök hücre mobilizasyonu; tek başına G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), G-CSF+pleriksafor, kemoterapi+G-CSF veya kemoterapi+G-CSF+pleriksafor kombinasyonları ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde takip edilen beş lenfoma hastasında MATRix (Metotreksat, Sitarabin, Thiotepa, Rituksimab) kemoterapi rejimi kullanılarak sağlanan başarılı kök hücre mobilizasyonu ve toplama süreçlerini değerlendirmektir.

Bulgular: MATRix kemoterapi rejimi ile beş hastada kök hücre toplaması gerçekleştirildi. Hastaların ortanca yaşı 45 (21–57) idi. İki hasta primer santral sinir sistemi (SSS) lenfoması tanılı iken, üç hasta santral sinir sistemi tutulumu bulunan Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL) tanısı almıştı. Tanı anında üç hastada B semptomları mevcuttu. Hiçbir hastada kemik iliği tutulumu saptanmadı. Tüm hastaların IPI (International Prognostic Index) ve IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group) skorları orta-yüksek riskliydi. Hastaların toplama öncesinde aldığı tedaviler ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastalara toplama protokolünde 10 mcg/kg dozunda filgrastim verildi. Filgrastim kemoterapinin 5. günü başlandı. Hastaların Filgrastim uygulama gün sayıları, toplama seans sayıları ve toplanan hücre miktarları Tablo 2'de sunulmuştur. İki hastada pleriksafor kullanım gereksinimi oldu. Hiçbir hastada toplama sırasında komplikasyon izlenmedi.

Sonuç: Kemomobilizasyon amacıyla MATRix kullanılan beş hastada mobilizasyon başarısızlığı veya beklenmeyen yan etki izlenmemiştir. MATRix kemoterapisi lenfoma hastalarında mobilizasyon için kullanılabilecek güvenilir ve etkin bir rejimdir.

Anahtar kelimeler: lenfoma,kök hücre mobilizasyonu,kemoterapi

Kaynaklar

1. Ferreri, A. J. M., Doorduijn, J. K., Re, A., Cabras, M. G., Smith, J., Ilariucci, F., Luppi, M., Calimeri, T., Cattaneo, C., Khwaja, J., Botto, B., Cellini, C., Nassi, L., Linton, K., McKay, P., Olivieri, J., Patti, C., Re, F., Fanni, A., Singh, V., … International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) (2021). MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. The Lancet. Haematology, 8(2), e110–e121. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30366-5
2. Schorb, E., Fox, C. P., Kasenda, B., Linton, K., Martinez-Calle, N., Calimeri, T., Ninkovic, S., Eyre, T. A., Cummin, T., Smith, J., Yallop, D., De Marco, B., Krampera, M., Trefz, S., Orsucci, L., Fabbri, A., Illerhaus, G., Cwynarski, K., & Ferreri, A. J. M. (2020). Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system - an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. British journal of haematology, 189(5), 879–887. https://doi.org/10.1111/bjh.16451
3. Suleman, A., Liu, J., Hicks, L. K., Drori, A. K., Crump, M., Kridel, R., Prica, A., & Berinstein, N. (2023). Methotrexate, cytarabine, thiotepa and rituximab (MATRix) chemoimmunotherapy for primary central nervous system lymphoma: a Toronto experience. Haematologica, 108(4), 1186–1189. https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282014

Tablo 1. Hastaların özellikleri ve aldığı tedaviler

Hasta	Tanı	Komorbidite	Aldığı tedaviler	Toplama öncesi aldığı MATRiX tedavi sayısı
1	YBBHL	Yok	R-CHOP, HD MTX+ARA C, MATRix	3
2	YBBHL	Yok	R-CHOP, MATRix	4
3	YBBHL	Diabetes insipitus	R-CHOP, MATRix, Radyoterapi	3
4	Primer SSS lenfoma	Sinüs Ven trombozu	MATRix, Radyoterapi	4
5	Primer SSS lenfoma	Yok	MATRix	3

Tablo 2. Toplamada verilen G-CSF ve toplama sonuçları

Hasta	G-CSF gün sayısı	Lökosit sayısı ≥1000x106/µL olduğu gün*	Toplama günü Lökosit sayısı (106/µL)	Toplama günü perifer CD34 sayısı (/µL)	Toplama işlem sayısı	Toplanan ürün CD34 miktarı (x106/kg)
1	5	11	3620	15	3	5,42
2	12	13	25040	22	2	3,67
3	8	12	4950	20	2	4,48
4	12	15	22960	46	1	4,13
5	6	14	8520	77	1	21,9

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-48 **Referans Numarası: 171**

CSF3R MUTASYONU OLAN NÖTROPENİK HASTALARDA DEĞİŞKEN FENOTİPLER

Gamze Gürsoy Özçelik[1], Dilsu Dicle Erkan Kolaç[2], Arda Çetinkaya[2,3], Şule Ünal[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Dahili Tıp Bilimleri , Tıbbi Genetik A.b.d
[3]Hacettepe Üniversitesi, Fankoni Aplastik Anemi Ve Diğer Konjenital Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı Tedavi Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Konjenital nötropeniler farklı kalıtım paterni gösteren genetik olarak heterojen ve geniş klinik spektruma sahip bir hastalık grubudur. Bu tablonun nadir nedenlerinden biride CSF3R geninde gözüken germline patojenik varyantlardır. Bu yazıda, CSF3R patojenik varyantı olan ancak klinik açıdan belirgin değişkenlik gösteren üç konjenital nötropeni hastası tıbbı kayıtların retrospektif olarak incelenmesi ile değerlendirilmiş ve sunulmuştur.

Olgu 1: Uzamış sarılık nedeni ile tetkik edilirken nötropenisi olduğu görülen hastanın çocuk hematoloji takibi başlamıştır. Hastanın izlemi boyunca ağır nötropenisi olup (mutlak nötrofil sayısı 20-620/mm3) hastane yatışı gerektiren tekrarlayan enfeksiyonlarının olduğu görülmüştür. Hastanın konjenital nötropeni etyolojisi nedeni ile istenen tüm gen dizi analizinde homozigot CSF3R c.922C>T (p.Arg308Cys) mutasyonu izlenmiştir. Hastaya granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) uygulanmamıştır. Akraba dışı tam uyumlu donörden kemik iliği nakli yapılmış olup şu an iki yaşında sağlıklıdır.

Olgu 2 ve 3: 18 aylık ve 7 yaşında iki kız kardeş olgularımızı oluştumakta olup anne ve babaları arasında akrabalık mevcuttur. Büyük kız kardeş infant dönemde akut gastroenterit nedeni ile tetkik edilirken nötropenik olduğu görülmüştür. Nötrofil değerleri izlemde 640-880/mm3 olarak seyretmiş olup, hastanın ağır ya da tekrarlayan enfeksiyonu olmamıştır. Hastaya GCSF tedavisi başlanmış ancak tedaviye yanıtsız olduğu gözlenmiştir. Küçük kardeşte de tekrarlayan ya da ağır enfeksiyon öyküsü olmayıp nötrofil değerlerinin kardeşine göre , görece yüksek gittiği izlenmiştir (mutlak nötrofil sayısı 620-1130 mm3) Her iki kardeşinde de kemik iliği değerlendirmelerinde displazi izlenmemiştir. Nötropeni nedeni ile yapılan genetik analizde her iki kardeşte de bialelik CSF3R c.1023G>A (p.Trp341Ter) patojenik varyantı izlenmiştir.

Sonuç: Bu olgular patojenik CSF3R germline varyantları ile ilişkili fenotipik değişkenliği vurgulamaktadır. Bu mutasyonlara sahip olgularda nötropeni şiddeti ve enfeksiyon öyküsü arasında belirgin farklılıklar gözlenebilmekte, hatta aynı genetik varyanta sahip kardeşler arasında bile fenotipik değişkenlik ortaya çıkabilmektedir. Bildirilen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, yeni olgu serilerinin paylaşılması genotip-fenotip ilişkisini anlamak ve klinik yaklaşımı şekillendirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Konjenital nötropeni ,CSF3R mutasyonu, Genotip-fenotip korelasyonu

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-49 **Referans Numarası: 172**

KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ'NİN NADİR BİR PREZENTASYONU OLARAK LÖSEMİK ASİT: OLGU SUNUMU

Gül İlhan[1], Alperen Taşçı[2], Ceren Gül Tekin[2], Seda Demiralay Koçak[2], Selin Ügü[2]

[1]Antalya Şehir Hastanesi, Hematoloji
[2]Antalya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

Giriş: Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazm (MDS/MPN) olarak tanımlanan, klonal hematopoietik kökenli nadir bir hastalıktır. Klinik olarak persistan monositoz, displazi, sitopeniler ve splenomegali ile karakterizedir ve zamanla akut miyeloid lösemi (AML)'ye dönüşebilir.

KMML'nin ekstramedüller tutulumları genellikle hepatosplenomegali ve lenfadenopati şeklinde görülür. Ancak asit gelişimi son derece nadir olup literatürde yalnızca sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir. Malign asit daha çok solid organ maligniteler, karaciğer sirozu ve enfeksiyonlarla ilişkilendirilirken, hematolojik malignitelerde özellikle KMML'ye bağlı asit gelişimi ayırıcı tanıda sıklıkla göz ardı edilmektedir.

Burada, KMML tanısı olan ve lösemik asit ile prezente olan bir olguyu sunarak, nadir görülen bu tabloya dikkat çekmeyi amaçladık.

Olgu: Altmış yedi yaşında erkek hasta halsizlik yakınması ile başvurdu. Hastanın öyküsünde Tip2 Diyabet dışında bilinen ciddi bir komorbid hastalığı yoktu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde Hb:10.3g/dl Lökosit:130x10^9/µL MCV:95.4 Trombosit:349x10^9/µL, LDH:356 U/L, ALP: 462 U/L, GGT: 213 U/L, CRP:86 mg/L ve periferik yaymada %70 nötrofil, %10 myelosit ve metamiyelosit, %20 monosit izlendi. Fizik muayenede belirgin karın distansiyonu dikkati çeken hastanın kemik iliği aspirasyonunda hiperselülerite ve myeloid seride displazik değişiklikler görüldü. Blast oranı %5'in altında idi. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile karında yaygın asit varlığı ve splenomegali (total vertikal uzunluk: 169 mm) doğrulandı. Hastaya KMML-1 tanısı kondu.

Tanısal ve tedavi amaçlı parasentez yapıldı, ayrıca kateter yerleştirilerek boşaltıcı drenaj sağlandı. Transuda vasfında asiti olan hastanın bunu açıklayacak kronik karaciğer hastalığı veya kalp yetmezliği yoktu. Portal venöz doppler ultrasonografide portal sistem ve hepatik venler açıktı. Asit sıvısının sitolojik incelemsinde nötrofil ağırlıklı inflamatuar hücreler ve immün fenotipik incelemesinde miyeloid seri hücreleri ve monositer infiltrasyon izlendi, bulgular KMML'ye bağlı lösemik asit ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastaya, sitoreduktif tedavi amacıyla Hidroksiüre başlandı ve semptomatik tedavi ile takip edildi. Lökaoit sayısında belirgin gerileme sağlandı. Klinik izlemde asitin tekrarlama eğilimi olduğu ve sabit olarak günde 2.5 litre civarı olduğu gözlendi. Bu nedenle hastaya Azasitidin tedavisi verilmesi planlandı.

Tartışma: KMML, nadir görülen bir MDS/MPN sendromu olup, klinik gidişi heterojen ve prognozu değişkendir. KMML'de seröz effüzyonların mekanizması halen net değildir. Bazı hastalarda KMML infiltrasyonu, bazılarında ise monosit kaynaklı sitokin (TNF alfa, IL-6, IRF-1) artışı, B lenfosit proliferasyonu, antikor üretimi ile bozulmuş immün yanıt sorumlu tutulmuştur.

Literatürde KMML hastalarında plevral ve perikardiyal effüzyonu olan vakalar daha sıklıkla bildirilmiştir. Lösemik asit, genellikle AML ile ilişkilendirilmiştir ve literatürde sadece birkaç KMML vakasında saptanmıştır. Bu durumun tanısı zordur çünkü asit etiyolojisinde en sık düşünülen nedenler karaciğer hastalıkları, peritoneal karsinomatozis ve tüberkülozdur. Dolayısıyla hematolojik maligniteler çoğu kez akla en son gelir.

Bizim vakamızda asit sıvısının immün fenotipik incelemesi ve hematolojik veriler birlikte değerlendirilerek KMML'ye bağlı asit tanısı konmuştur. Bu durumun klinisyenler tarafından akılda tutulması önemlidir, çünkü tanının gecikmesi yanlış tedaviye ve gereksiz girişimlere yol açabilir.

Tedavi konusunda net bir kılavuz olmamakla birlikte, otoimmün kökenli olanlarda steroid, lösemik infiltrasyon gösterilenlerde ise azasitidin ve hidroksiidroksiüre gibi sitoreduktif ajanlar ve destek tedavileri semptom kontrolünde önemli rol oynamaktadır.

Sonuç: KMML'de asit gelişimi son derece nadirdir, ancak ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yeni başlayan asit ile başvuran hematolojik malignite hastalarında asit sıvısının sitolojik ve immün fenotipik incelemesi tanı açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Kronik Miyelomonositer Lösemi, Asit

Kaynaklar

1. Landeiro, Luís, et al. "Leukaemic ascites and peritoneal myeloid sarcoma: Rare but not impossible." European Journal of Case Reports in Internal Medicine 9.2 (2022): 003184.
2. Wauye, Victor M., et al. "Chronic myelomonocytic leukemia primarily presenting as life-threatening pericardial effusion, Eldoret, Kenya: A case report." Clinical Case Reports 12.6 (2024): e9048.
3. Rémy-Néris, Segolène, et al. "Polyserositis in the course of chronic myelomonocytic leukemia: impact of hypomethylating agents." Cancer Res Front 2.1 (2016): 126-130.
4. Kunnumpurath, Anthony, et al. "Chronic myelomonocytic leukemia presenting with polyserositis and seropositivity for rheumatoid arthritis." Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports 8 (2020): 2324709620966863.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-50 **Referans Numarası: 174**

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA TANILI HASTADA NİVOLUMAB TEDAVİSİNE BAĞLI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİ

Rukiye Yaman[1], Birsen Sahip Yesiraliğlu[1], Şehmus Ertop[1], Müzeyyen Aslaner[1], Hatice Ayağ[1]

[1]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Amaç: Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma (HL) tedavisinde immuncheckpoint inhibitörleri, özellikle Nivolumab, etkin bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu tedavilere bağlı olarak seyrek görülen immün aracılı advers olaylar (IRAE) gelişebilmektedir. İmmün trombositopenik purpura (ITP) bu nadir ancak yönetimi kritik olan yan etkilerden biridir. Bu olgu sunumunda Nivolumab tedavisi altında tam yanıt elde edilmiş ancak ciddi trombositopeni gelişen bir relaps/refrakter HL vakasının klinik yönetimi ve sonuçları sunulmaktadır.

Olgu: 66 yaşında erkek hasta. 2009 yılında inguinal lenfadenopati (LAP) biyopsi sonucu Noduler Sklerozan Tip HL Evre 3 tanısı alan hastaya 6 kür Doxorubicin / Bleomisin / Vinblastin / Dakarbazin (ABVD) kemoterapi (kt) protokolünü uygulandı. Tedavi sonrası tam remisyon yanıtı alınan hasta 2015 yılında relaps oldu. Hastaya Deksametazon /Ara-C / Cisplatin (DHAP) kurtarma tedavisi sonrası Otolog Kök Hücre Nakli (OKİT) uygulandı. Mart 2022 yılına kadar remisyonda takip edilen hastada 2.relaps gelişmesi üzerine Temmuz 2022 de tekrar OKİT yapıldı. Nakil sonrası Brentuksimab (BV) konsalidasyon tedavisine geçildi. 16 kür BV uygulandı. BV tedavisi altında progrese olan hastada İmmuncheckpoint Anti-PD-1: Nivolumab tedavisine geçildi. 6 kür Nivolumab sonrası kontrol PET BT yeni gelişen odak saptanmadı ve tedavisine devam edildi. Nivolumab 15. kür öncesinde kontrol tam kan sayımında trombosit sayısı 10.000 olarak izlendi. derin trombositopeni, nedeniyle stoplandı ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Patolojide anlamlı bulgu saptanmadı. İmmune-related adverse event (IRAE) sekonder ITP olarak değerlendirildi. IVIG ve steroid tedavisi uygulandı. Takiplerinde trombosit değerlerinde artış izledi. En son kontrolünde haftada iki gün 4 mg prednol tablet ile halen trombosit sayısı >100.000/mm3 ile takip edilmektedir.

Sonuç: S1826 ve CheckMate 205 çalışmalarında HL da İmmuncheckpoint Anti-PD-1: hem ilk basamakta hem relaps vakalarda güçlü ve uzun süreli remisyonlar sağladığı gösterilmektedir.(1,2) Olgumuzda Peng ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışma gibi Nivolumab bağlı IRAE Sekonder ITP yönetiminde IVIG ve steroid tedavisine olumlu yanıt vermiştir.(3) Olgumuz İmmuncheckpoint tedavide nadir advers olayların tanınması ve doğru şekilde yönetilmesinin tedavi etkinliğinin korunması ve hasta güvenliği açısından kritik olduğunu göstermektedir. Bu tür nadir vakaların literatüre katkısı gelecekteki klinik kararlar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma, Nivolumab, Trombositopeni

Kaynaklar

S1826 Çalışması:

Straus, D. J., et al. (2025). Nivolumab with AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of Medicine, 392(1), 16-27.

CheckMate 205 Çalışması:

Armand, P., et al. (2022). Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. Blood Advances, 6(14), 4172-4182.

Peng, L., Wu, Z., Sun, W., & Wang, C. (2024). Clinical characteristics, treatment, and outcomes of nivolumab induced immune thrombocytopenia. Investigational New Drugs, 42(5), 575-580. DOI: 10.1007/s10637-024-01472-w. PMID: 39264523.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-51 **Referans Numarası: 176**

TEKRARLAYAN TROMBOZLARLA SEYREDEN KONJENİTAL FAKTÖR II EKSİKLİĞİ OLGUSU

Gamze Gürsoy[1], Emre Yaman[2], Rahşan Göçmen[3], Sinan Balcı[3], Halil Kamil Öge[4], Tekin Aksu[1], Şule Ünal[1], Dilek Yalnızoğlu[5], Selin Aytaç[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji

Konjenital protrombin (Faktör II) eksikliği, nadir görülen, otozomal resesif kalıtım gösteren bir koagülasyon bozukluğudur. Homozigot Faktör II geninde mutasyonu olan, kanama şikayetinin yanı sıra tekrarlayan trombozlar ile takip edilen adölesan kız hasta olgusu sunulmaktadır.

Hastanın bir yaşında tekrarlayan ekimozlar nedeni ile başvurusu esnasında koagülasyon parametrelerinin bozuk olduğu görülmüş ve yapılan incelemelerde protrombin aktivitesinin <%10 olduğu saptanarak konjenital Faktör II eksikliği tanısı konulmuştur. Hastanın on dört yaşına kadar belirgin bir kanama öyküsü olmamış, anormal uterin kanama izlenmemiş, yalnızca invaziv işlemler öncesinde taze donmuş plazma (TDP) tedavisi almıştır. Hastanın on dört yaşında sağ popliteal ve femoral venleri etkileyen derin ven trombozu (DVT) olmuş, o dönemde hasta üç ay boyunca enoksaparin tedavisi ile izlenmiş ve haftada iki kez TDP desteği almıştır. O dönem tromboz yatkınlığı araştırılırken yapılan tetkiklerde; trombofili panelinde, MTHFR ve PAI-1 heterozigotluğu saptanmıştır, homosisteinin yüksek olduğu (20 µmol/L) görülmüştür ancak o dönem bakılan tetkiklerinde B12 değerleri de düşük seyretmektedir. Diğer labaratuvar parametreleri olarak bakılan protein C, S, antitrombin III ve lipoprotein(a) düzeyleri normal olarak sonuçlanmıştır.

Mart 2025'te hasta acil servise baş ağrısı ve bilinç değişikliği, ile başvurmuş, izleminde nöbetleri olmuş ve genel durumu çok hızlı bir şekilde kötüleşerek çocuk yoğun bakım ünitesinde entübe bir şekilde takibe başlanmıştır. Yapılan kranial görüntülemelerde; bilateral internal serebral venler, inferior sagittal sinüs, düz sinüs ve sol transvers/sigmoid sinüslerde tromboz ile sol putaminal hemorajik venöz enfarkt izlenmiştir. Yoğun bakım takibinde anizokorisi gelişen hastaya acil dekompresif kraniektomi yapılmış ve girişimsel radyoloji ekibi tarafından endovasküler trombektomi uygulanmıştır. Bu süreçte de hastanın kateter ilişkili yeni bir femoral ven trombozu gerçekleşmiştir. Hastanın klinik ve labaratuvar parametreleri yakın takip edilerek izleminde enoksoparin ve TDP tedavileri birlikte uygulanmıştır. Yoğun bakım izleminde hastanın kliniği düzelmiş, ekstübe olmuş, mobilizasyonu sağlanmıştır. Yapılan görüntülemerde ise serebral venöz trombozlarda progresif rezolüsyon izlenmiştir. Hasta şu an enoksaparin profilaksisi ve haftada iki kez TDP infüzyonu ile takip edilmektedir. Genetik analizde homozigot F2 c.1273C>T (p.Arg425Cys) varyantı saptanmıştır. Bu varyant, protrombinde serin proteaz bölgesinde arginin ile sisteinin yer değiştirmesine yol açmaktadır. Bu mutasyonlara ilişkin sınırlı veri olmasına rağmen, fibrinojen pıhtılaşma aktivitesinde belirgin azalma ve disprotrombinemi fenotipi ile ilişkili varyantlar bildirilmiştir. Söz konusu mutasyonlar hem hipoprotrombinemiye hem de fonksiyonel olmayan trombin aktivitesine neden olarak, hastamızda olduğu gibi hem kanama diyatezi hem de tekrarlayan tromboz tablosunu açıklayabilmektedir.

Bu olgu, ömür boyu kanama eğilimi ve çoklu trombotik olaylarla seyreden nadir bir homozigot disprotrombinemi fenotipini ortaya koymaktadır. Nadir durumlarda konjenital protrombin eksikliği olan hastalarda hem kanama hem de tromboz görülebilir. Fenotipin aydınlatılmasında genetik tanı büyük önem taşımakta olup, tedaviye yön verebilmektedir. Bu olgu, kompleks koagülasyon bozukluklarında bireyselleştirilmiş tedavi ve multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Konjenital Faktör II eksikliği, Disprotrombinemi, Trombofili

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-52 **Referans Numarası: 178**

JAK2 POZİTİF MİYELOFİBROZDA OLAĞANDIŞI BİR SUNUM: PENİL EKSTRAMEDÜLLER PLAZMOSİTOM

Onur Ozan Arslan[1], Mehmet Çağrı Duymaz[2], Banu Yaman[3], Emine Serra Kamer[2], Ajda Güneş[4], Fahri Şahin[4], Güray Saydam[4]

[1]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı
[4]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Plazmositom, monoklonal immünoglobulin üreten klonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize nadir görülen bir plazma hücre neoplazmıdır. Klinik olarak iki formda ortaya çıkabilir: osseöz plazmositom ve ekstramedüller plazmositom (EMP). Soliter ekstramedüller plazmositomlar plazma hücre malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve en sık baş-boyun bölgesinde, özellikle de üst solunum ve gastrointestinal sistem mukozasında lokalize olurlar. Bu bölgeler dışında yerleşim son derece nadirdir ve gastrointestinal sistem, mesane, merkezi sinir sistemi, tiroid, meme, testis, parotis bezi, lenf nodları ve deri gibi organlarda bildirilmiştir. Tanı genellikle 55-60 yaş arasında konur ve erkeklerde daha sık görülür. Bu raporda, penise lokalize soliter ekstramedüller plazmositomun olağandışı bir olgusunu sunmaktayız.

Olgu Sunumu: JAK2 pozitif miyelofibroz öyküsü olan ve ruxolitinib tedavisi almakta olan 83 yaşındaki erkek hasta, genital ağrı ve ağrılı kutanöz lezyonlar şikayetiyle dermatoloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede penil deride eritematöz, pürülan, kabarık lezyonlar, perineal ağrı ve dizüri saptandı. Diğer sistem muayeneleri ve vital bulgular olağandı. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, elektrolitler referans aralıkta, hiperkalsemi yoktu. İnflamatuvar belirteçler yüksek olup CRP 25 mg/L, eritrosit sedimantasyon hızı 65 mm/s olarak bulundu. Hematolojik testlerde lökositoz (14.19×10^3/µL), nötrofili (10.45×10^3/µL), anemi (Hb: 9.1 g/dL) ve trombositoz (490×10^3/µL) vardı. LDH yüksek (662 U/L) bulundu. Serum serbest hafif zincir analizinde kappa: 50.5 mg/L, lambda: 29.8 mg/L, kappa/lambda oranı 1.695 idi. Serum immünoglobulin düzeyleri IgG: 12.68 g/L, IgA: 1.2 g/L, IgM: <0.25 g/L olarak ölçüldü. İmmünofiksasyon elektroforezinde monoklonal gamapati saptanmadı. İdrar analizinde patolojik proteinüri veya başka bir bulguya rastlanmadı. İskelet görüntülemesinde litik lezyon yoktu. Histopatolojik incelemede yüzey epitelinde ülserasyon, eozinofil açısından zengin nötrofilik infiltrasyon ve yoğun plazma hücresi tabakaları görüldü. İmmünohistokimyasal boyamada güçlü CD138 pozitifliği ve kappa hafif zincir ile IgG için monoklonal boyanma saptandı. Mikrobiyolojik ve mikolojik kültürlerde üreme olmadı. Bu bulgulara dayanarak hastaya penisi tutan ekstramedüller plazmositom tanısı konuldu. Tüm penise 30 Gy toplam dozda (12×2.5 Gy) eksternal radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası pelvik ağrıda belirgin azalma, penil şişlikte tama yakın gerileme, dizürinin tamamen düzelmesi ve pürülan akıntının kaybolması gözlendi.

Tartışma: Ekstramedüller plazmositomlar, plazma hücre neoplazmlarının nadir bir alt grubunu oluşturur ve en sık baş-boyun bölgesinde lokalizedir. Penil plazmositom literatürde son derece nadir bildirilen bir durumdur ve ayırıcı tanıda enfeksiyöz, inflamatuvar ya da diğer malign süreçleri taklit edebilir. Bizim olgumuzda laboratuvar ve radyolojik değerlendirmelerde patolojik bulgu saptanmazken, tanı monoklonal plazma hücre popülasyonunun immünohistokimyasal gösterilmesiyle doğrulandı. Lokalize plazmositomların tedavisinde radyoterapi standart ve en etkili seçenek olup, bu olguda da hızlı ve belirgin klinik düzelme sağlamıştır. Bu nadir olgu, plazmositomların olağandışı anatomik bölgelerde ortaya çıkabileceğini göstermekte ve atipik klinik tabloların değerlendirilmesinde dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: JAK2 pozitif miyelofibroz Ekstramedüller plazmositom Penil tümör

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-53 **Referans Numarası: 179**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ : HODGKİN LENFOMA RİCHTER TRANSFORMASYONU

Güçhan Alanoğlu[1], Raşit Akdeniz[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Abd

Richter transformasyonu Kronik lenfositer löseminin (KLL) agresif bir ikincil lenfoid maligniteye dönüşme durumudur. En sık diffuz büyük B hücreli lenfomaya dönüşüm şeklinde iken Hodgkin lenfoma varyantı(HLV) çok nadir gözlenmektedir. Bu olgu sunumunda KLL için ibrutinib tedavisi altında iken takibinde gelişen HLV Richter sendromu olgusu sunulacaktır.

60 yaşında erkek hasta 2022 de ateş kilo kaybı nedeniyle yapılan muayenesinde yaygın lenadenopati saptanmış. Beyaz küre: 46000 /mm3, olgun lenfosit hakimiyeti, hemoglobin: 12 gr, trombosit: 106000. Dış merkezde bir yıl tedavisiz takip edilen hastanın lenf düğümlerinin ve dalağının büyümesi, B semptomlarının ve kilo kaybının oluşması ile yeniden değerlendirilmiş BK: 204000, Hb: 9.gr, trombosit 81000. Periferik kan akım sitometri incelemesinde %87 anormal B hücre popülasyonu, CD5, Cd19, CD79a, Cd23, CD200 pozitif saptandı. Kemik iliğinde matur B hücre infiltrasyonu, CD 5, CD 20, CD23, PAX 5 bcl-2 pozitif, bcl 6, CD 10, siklin D1 negatif saptandı. Sitogenetik analizde FISH 17 p13.1 %95 pozitif, del 11 q negatif, 13 q %65 pozitif. 2023 de hastaya endikasyon dışı kararı ile İbrutinib 420 mgr başlandı. İki ay sonra yapılan kontrolda belirgin olarak hastanın lenf düğümlerinde ve dalağında küçülme kliniğinde düzelme gözlendi. Hastanın kontrollarında İki yıl sonra Şubat 2025de sol supraklavikuler lenfdüğümü saptandı. PET analizinde servikal, supraklavikuler, toraks ve batın içi çoğul SUV max ları 14-22 olan multipl lenfadenopati ve heterojen karakterde SUV max 14 olan dalak büyüklüğü saptandı. Yaygın tüm kemik ve kemik iliğinde heterojen tutulum saptandı. Eksisyonel biopsi uygulandı. Lenf nodunun küçük dar sitoplazmalı lenfositlerle infiltre olduğu, Fokal bir alanda lenfositler, nötrofiller ve eozinofillere eşlik eden geniş sitoplazmalı atipik Reed- Sternberg benzeri hücrelerin izlendiği rapor edildi. Bu hücrelerde CD30, CD15, Pax5 CD 79a, IMP 3 pozitif, CD 20, CD45 negatif. İnfiltre eden monoton lenfositlerde CD20, CD79a, CD23 pozitif. EBV negatif. KLL zemininde Hodgkin lenfoma varyant olarak değerlendirildi. BK: 10700, nötrofil: 6.900, Hb: 8.8 gr, trombosit: 139000, Hastanın bazal kreatinin 1.4 olarak takip edilirken değerin 5.04 olduğu gözlendi. Hastanın PET de özellikle sol böbrek komşuluğunda konglomere lenfadenopatilerinin olması nedeniyle Adriablastin, vinblastin, dekarbazin(doz düzenlemesi ile) verildi. Onay ile brentuximab %25 doz ayarlaması ile eklendi. İki kür sonrası lenf düğümlerinde ve dalakda belirgin regresyon gözlendi. Hasta halen tedavisine devam etmektedir.

Richter sendromu (RS) ilk defa 1928 de KLL hastasında progresif olarak lenf düğümlerinin ve dalağın büyümesi ile kliniğin daha agresif bir forma dönmesi şeklinde tarif edilmiştir. KLL olgularının % 2-10 RS gözlenmekte bunlarında %85- 90 diffuz büyük B hücreli lenfoma tipinde saptanmaktadır. HLV formu ise nadir görülmekte RS olgularının %10-15 ini oluşturmaktadır.[1] İki tip histolojik patern mevcuttur. Tip1: Hodgkin RS hücreleri KLL hücrelerinin içinde dağınıktır. Tip2: Klasik Hodgkin lenfoma benzeri polimorf inflamatuar zeminde KLL hücrelerinden ayrışmıştır. EBV ilişkisi sık olup özellikle geçmiş tedavisinde pürin analagları olanlarda daha sık rapor edilmiştir. Purin analoglarına bağlı immunsupresyon olarak açıklanmaktadır. HLV tedavisi Klasik Hodgkin tedavisi şeklinde olmalıdır. Hastamızda zeminde KBY olduğu için bleomisin çıkarılıp AVD şeklinde doz ayarlaması ile verildi. ABVD ile 2 yıllık tüm yaşam %72, ortalama yaşam 13.2 yıl olarak bildirilmiştir.[2,3] Brentuksimab vedotin AVD küçük seriler şeklinde olup frajil olan hastalarda önerilmektedir. Hastamızda mevcut olan kötü prognoz kriteri P53 pozitifliği Hodgkin tedavisinde değişiklik gerektirmez. Keza önce BTK inhibitörü almış olmak da HL tedavisinde fark oluşturmamaktadır[2,3]. Hastamızda esas problem renal yetmezlik olup bir an önce tedavi başlanmış ve doz ayarlamalarına önem veriimiştir.

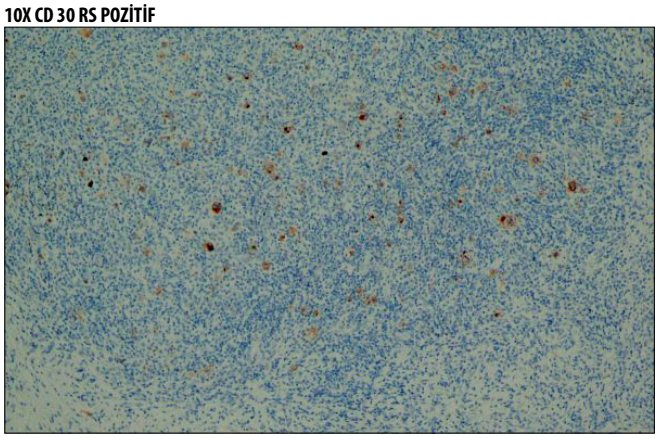
KLL seyrinde Hastalar RS açısından takip edilmeli, mutlaka eksisyonel biopsi ile tanı ve dönüşüm tipi belirlenmelidir. Çok nadir olan HLV tipi saptanırsa standart HL şeklinde tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin varyant, Richter sendrom, Kronik lenfositer lösemi

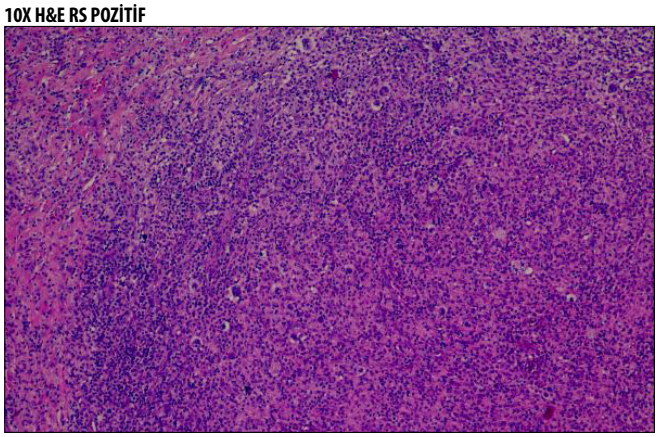
Kaynaklar

1. Tadmor T, Hodgkin's variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia; a retrospective study from the Israeli CLL study group. Anticancer Res. 2014 Feb;34(2):785-90
2. Stephens DM, ark Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from alarge multi-center collaboration. Haematologica. 2021 Nov 1;106(11):2845-2852.
3. Bockorny B, ark Hodgkin lymphoma as Richter transformationin chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. Br J Haematol. 2012 Jan;156(1):50-66.

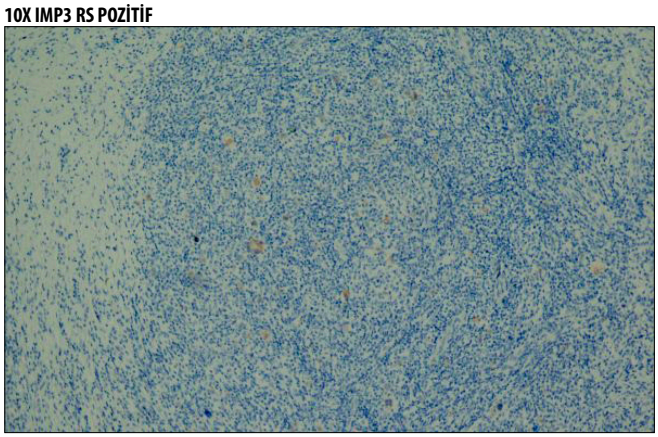
10X CD 30 RS POZİTİF



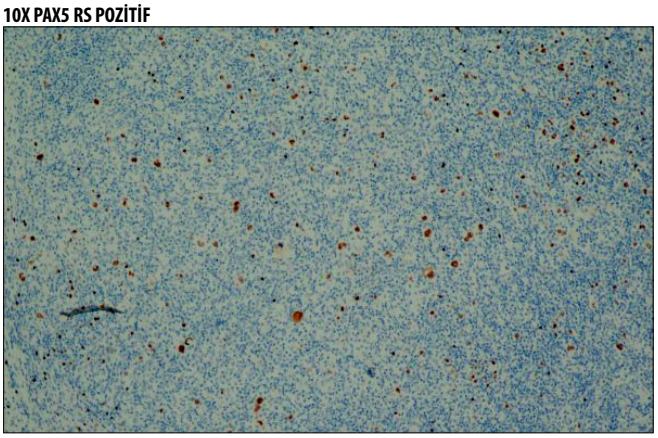
10X H&E RS POZİTİF



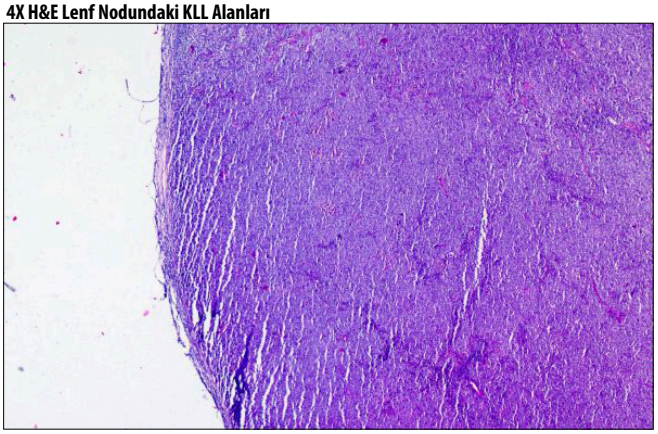
10X IMP3 RS POZİTİF



10X PAX5 RS POZİTİF



4X H&E Lenf Nodundaki KLL Alanları



■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-54 **Referans Numarası: 183**

ERKEN PREKÜRSÖR T HÜCRELİ ALL OLGUMUZDA GELİŞEN MANDİBULADA ODONTOJENİK KİST

Cem Kurtoğlu[1], Tekin Aksu[1], Selin Aytaç Eyüpoğlu[1], Şule Ünal[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Altı yıl önce boyunda şişlik ve gece terlemesi şikayeti ile başvuran, o zaman sekiz yaşında erkek hasta, erken prekürsör T-ALL tanısı alıp ALL IC BFM 2009 protokolünü almıştı. İdame tedavi öncesi kranyal radyoterapi de uygulanan ve 4 yıldır remisyonda izlenen hasta, 5 gündür farkettikleri sol çenede şişlik şikayeti başvurdu. Çekilen maksilla-mandibula bilgisayarlı tomografisinde mandibuler kemik gövde kesimi solunda angulus komşuluğunda anterior korteksi erode eden 24x22 mm boyutlu homojen, perifeerinde hafif inflamatuar değişikliklerin eşlik ettiği hipodens kemik lezyonu, gövde kesimi sağ yarısında medüller kaviteye sınırlı, ekspansil ancak belirgin destrüksiyona sebep olmayan 15x11 mm boyutlu homojen hipodens kemik lezyonu mevcuttur. Maksiller kemikte bilateral alveoler proseste benzer karakterde milimetrik kemik lezyonları izlenmiştir. Lezyonların ayırıcı tanısında lösemik infiltrasyon, benign odontojenik kistler olabileceği şeklinde belirtildiğinden, hastanın primer hastalığı da göz önünde bulundurularak lösemi relapsını ekarte etmek için incelenen kemik iliği remisyonda olarak izlendi. Mandibuladaki lezyondan alınan eksizyonel biyopsi sonucu "inflamatuar odontojenik kist" ile uyumlu olarak sonuçlanması üzerine hasta tedavi önerileri için diş hekimliğine konsülte edildi.

Odontojenik kistler, çenelerin diş içeren bölgelerinde ortaya çıkan ve odontojenik dokulardan köken alan, etrafı fibröz bağ dokusuyla çevrili, epitelle kaplı patolojik boşluklardır. Gelişimsel veya inflamatuar kökenli olabilirler. Çenelerin kistik durumları kemik yıkımına, bitişik dişlerin rezorpsiyonuna veya yer değiştirmesine neden olabilir. Erken teşhis ve ağız cerrahisine yönlendirme, çene kemiğindeki yıkımın boyutunu en aza indirir.

Sonuç olarak hastamızda olduğu gibi ALL hastalarında yeni gelişen bir kemik lezyonu tespit edildiğinde relaps şüphesi her zaman ekarte edilmesi gereken bir durum olduğu gibi lezyonun bulunduğu bölgeye göre

sert ve yumuşak dokuların diğer benign ve malign patolojileri de akılda tutulmalıdır.

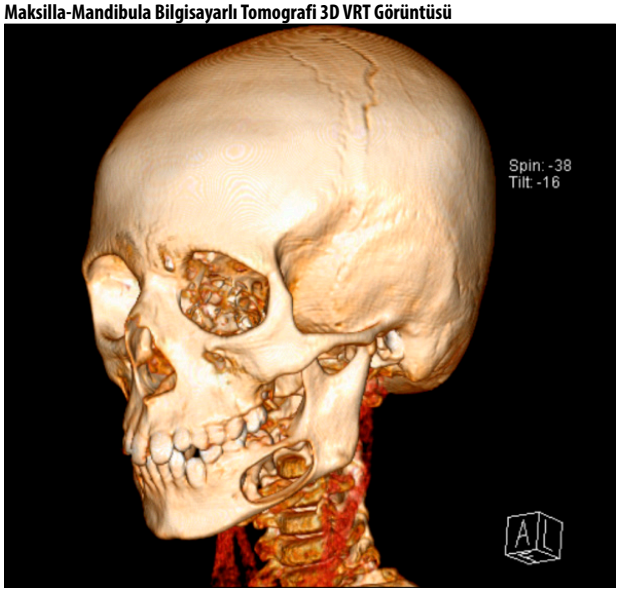
Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Odontojenik kist

Kaynaklar

1) Rajendra Santosh AB. Odontogenic Cysts. Dent Clin North Am. 2020 Jan;64(1):105-119. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.002. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31735221.

2) Summersgill KF. Pediatric Oral Pathology: Odontogenic Cysts. Pediatr Dev Pathol. 2023 Nov-Dec;26(6):609-620. doi: 10.1177/10935266231176245. Epub 2023 May 22. PMID: 37212213.

Maksilla-Mandibula Bilgisayarlı Tomografi 3D VRT Görüntüsü



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-55 **Referans Numarası: 186**

TÜYLÜ HÜCRE BENZERİ PLAZMA HÜCRELERİ İÇEREN MULTIPL MYELOM

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

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Plazma hücrelerinin (PC) farklı şekillerde olması ve inklüzyonlar içermesi nadir görülen bir bulgudur[1,2]. 68 yaşında bir kadın bel ağrısı nedeniyle değerlendirildi. Anemi ve litik lezyonlar tespit edildi. Hastaya İmmünoblobulin G-kappa Revize Edilmiş Multipl Miyelom(MM) Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre Evre-2 MM tanısı koyuldu. Kemik iliği aspirasyonunda diffüz tüylü hücre benzeri çıkıntılara sahip PC mevcuttu (Resim 1-2-3). Bu hücreler Cluster of Differentiation (CD) 38, CD138, kappa için pozitif; FMC ve CD11c için negatifti. İmmünohistokimyada Annexin-5 ve Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) boyası negatifti.

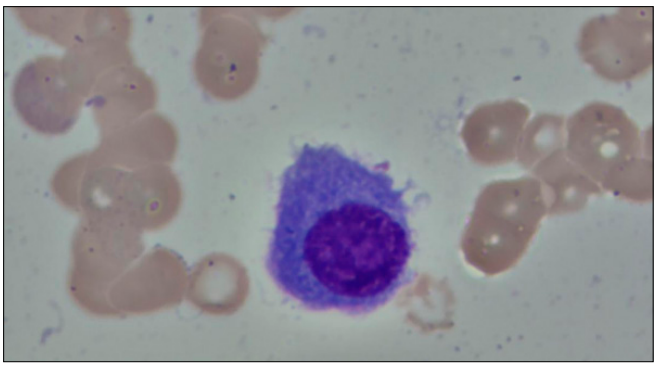
MM ve tüylü hücreli löseminin birlikteliği literatürde nadiren bildirilmiştir. Tüylü hücreli lösemi gibi görünen PC'li MM vakaları çok nadirdir[1,2]. Bu vakaların çoğu plazma hücreli lösemi (PCL) olarak bildirilmiş ve bu olgularda kromozom 13 anormalliğinin daha yaygın olabileceği belirtilmiştir. Bu olgularda önemli bir ağır-hafif zincir ilişkisi gözlenmemiştir [2]. Bizim vakamız PCL değildi ve kromozom 13 anormalliği tespit edilmedi. Hematoloji pratiğinde PCL morfolojisi dikkatlice değerlendirilmelidir. Tüylü hücre benzeri görünümün varlığının hasta prognozu üzerindeki etkisi uzun süreli takip ile belirlenebilir.

Anahtar kelimeler: multiple myelom, tüylü hücreli lösemi, plazma hücresi

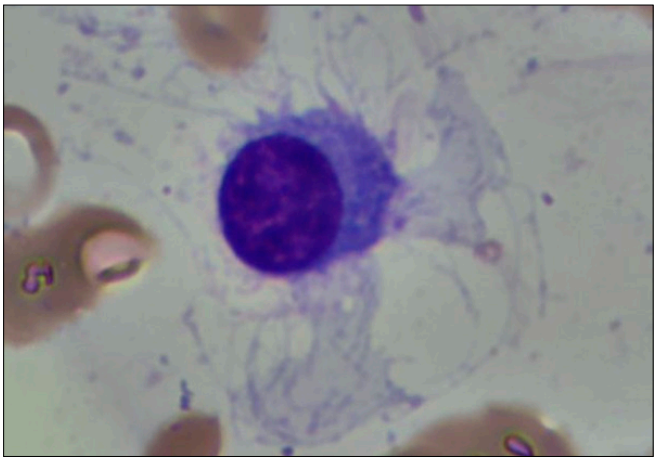
Kaynaklar

1. Algino KM, Hendrix LE, Henderson CA, Banks PM, Craig FE. Multiple myeloma with hairy cell-like features. Am J Clin Pathol. 1997 Jun;107(6):665-71. doi: 10.1093/ajcp/107.6.665.

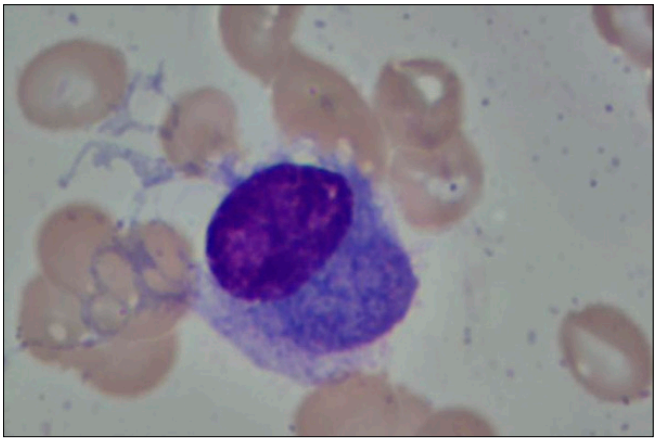
2. Álvarez Flores MB, Jiménez Rolando M, Del Amo Del Arco N, Massó Asensio P, Guillén Santos R, Cava-Valenciano F. A rare finding of plasma cell leukaemia with hairy-cell morphology. Pathology. 2024 Apr;56(3):452-455. doi: 10.1016/j.pathol.2023.07.010



Resim 1



Resim 2



Resim 3

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-56 **Referans Numarası: 190**

SPLENEKTOMİ SONRASI KATASTROFİK TROMBOZLARLA SEYREDEN NADİR BİR POLİSİTEMİ NEDENİ: CHUVASH POLİSİTEMİSİ OLGUSU

Neda Zabandan[1], Ayşen Timurağaoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[2], Pınar Tığlıoğlu[2], Özlem Akgün Doğan[3], Vida Arabhalvaei[1], Ayhan Gülsan Sucak[1]

[1]Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Hematoloji Ünitesi
[2]Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Ünitesi
[3]Ataşehir Acıbadem Hastanesi, Genetik Ünitesi

Giriş: Chuvash polisitemisi (CP), VHL gen mutasyonuna bağlı, otozomal resesif geçişli nadir bir konjenital eritrositoz formudur. Hem tromboz hem de kanama riskinin artması ile karakterizedir.

Olgu Sunumu: Irak uyruklu 18 yaşında erkek hasta, bir yıl önce polisitemi tanısı almış ve asetilsalisilik asit başlanmış. Bir ay önce şiddetli karın ağrısı

ile başvurduğu yerel hastanede dalak infarktı saptanarak acil splenektomi uygulanmış. Ameliyat sonrası dönemde mezenterik iskemi ve yaygın abdominal trombozlar gelişmiş. Merkezimize kabulünde Hb: 20 g/dL, Htc: >%60, lökositoz ve trombositoz mevcuttu. EPO düzeyi 607 mIU/ml (n: 4.30- 29.0 mIU/ml), JAK2, CALR, MPL mutasyonları negatifti. Abdominal BT'de akut mezenterik ven trombusu, kronik portal ven trombozu ve porta-renal şantlar tespit edildi. Şiddetli mide ağrısı ve demir eksikliği nedeniyle yapılan üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisinde çoklu GİS ülserleri saptandı. Hastanın anne ve babası birinci derece akraba olması nedeniyle tam genom dizileme analizi istendi ve 3. kromozomda VHL geninde homozigot c.191G>T (p.Arg64Leu) mutasyonu tespit edildi. Tedavi kapsamında hidroksiüre ve daha sonra ruxolitinib başlandı, flebotomi uygulanmadı. Antikoagülasyon amacıyla yüksek doz enoksaparin ve ASA kullanıldı. GIS ülserleri nedeniyle İV proton pompa inhibitörü eklendi. Ancak ağrı kontrolü sağlanamadı.

Tartışma: CP'de tromboz en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Polisitemia vera'dan farklı olarak flebotomi CP'de yarardan çok zarar verebilir. Splenektomi sonrası erken dönemde abdominal venöz tromboz insidansı CP tanısı olmayanlarda bile olguların %3–7'sinde görülebilmektedir. Olgumuzda splenektomi sonrası kısa sürede gelişen katastrofik abdominal trombozlar, splenektominin CP'de trombozları tetikleyici rolünü göstermektedir. Sitoredüksiyon, antikoagülasyon ve destek tedaviler halen temel yaklaşımlardır; ruxolitinib umut verici görünmektedir. Hipoksi ile İlişkili Faktör (HIF) yolunu hedefleyen deneysel tedaviler ise gelecekte hastalığın seyrini değiştirebilir.

Sonuç: CP, nadir fakat yüksek tromboz riski nedeniyle ölümcül seyreden bir hastalıktır. Flebotomi önerilmez, splenektomi endikasyonu ise dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi bireyselleştirilmeli; yeni ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Chuvash polisitemisi, konjenital eritrositoz, VHL mutasyonu, tromboz

Kaynaklar

1. Gordeuk VR, et al. Congenital polycythemias/erythrocytosis. Haematologica. 2005.
2. Ang SO, et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. Nat Genet. 2002.
3. Sergueeva A, et al. Congenital polycythemia in Chuvashia. Blood. 1997.
4. Gordeuk VR, et al. VHL gene mutation and Chuvash polycythemia. Semin Hematol. 2005.
5. Bento C, et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. Hum Mutat. 2014.
6. McMullin MF, et al. Diagnosis and management of congenital and idiopathic erythrocytosis. Ther Adv Hematol. 2012.
7. Polyakova LA, et al. Hemostatic disorders in patients with Chuvash polycythemia. Haematologica. 2008.
8. Lenglet M, et al. Chuvash polycythemia: novel VHL mutation and pathophysiological insights. Haematologica. 2012.
9. Bushuev VI et al. Endothelin-1 and vascular abnormalities in Chuvash polycythemia. Am J Hematol. 2006.
10. Sergueeva AI, et al. Clinical features of Chuvash polycythemia. Haematologica. 2006.
11. Sergueeva AI, et al. Clinical features and prognosis in Chuvash polycythemia. Haematologica. 2011.
12. Gordeuk VR, et al. Thrombotic events in Chuvash polycythemia. Br J Haematol. 2008.
13. Gordeuk VR, et al. Thrombosis in Chuvash polycythemia. Blood Cells Mol Dis. 2011.
14. Abduljalil M, et al. Post-splenectomy venous thromboembolism risk: 10-year cohort. Ann Med Surg. 2021.
15. Krauth MT, et al. Postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy. Haematologica. 2008.
16. Frey MK, et al. Splenectomy modifies vascular remodeling and thrombosis risk. J Am Heart Assoc. 2014.
17. Thomsen RW, et al. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients. J Thromb Haemost. 2010.
18. Smith TG, et al. Mutation in the VHL gene and increased HIF-1 activity in congenital polycythemia. Blood. 2006.
19. Hickey MM, et al. VHL mutation in Chuvash polycythemia with vascular abnormalities. Blood. 2007.
20. Percy MJ, et al. Chuvash polycythemia: first human disease with activating VHL mutation. Proc Natl Acad Sci USA. 2002.
21. Prchal JT. Polycythemia vera and other primary polycythemias. Curr Opin Hematol. 2005.
22. Miasnikova GY, et al. Clinical manifestations of Chuvash polycythemia. Blood. 2011.
23. McMullin MF, et al. Management of congenital erythrocytosis: results from an international study. Br J Haematol. 2013.
24. Zhou D, et al. Ruxolitinib efficacy in Chuvash polycythemia: pilot study. Blood Adv. 2016.
25. Yacoub A. Ruxolitinib in polycythemia and splanchnic circulation disorders. Leuk Res. 2014.
26. Miasnikova GY, et al. Clinical management of Chuvash polycythemia. Br J Haematol. 2013.
27. Ghosh S, et al. Tempol treatment improves survival in Chuvash polycythemia mice. Exp Hematol. 2018.
28. Polyakova LA, et al. Prognosis in Chuvash polycythemia patients. Eur J Haematol. 2012.
29. McMullin MF, et al. Erythrocytosis: contemporary diagnostic approaches and management. Blood Rev. 2019.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-57 **Referans Numarası: 192**

LENFOMA HASTALARINDA GERMLİNE GENETİK VARYANTLARIN TÜM EKZOM DİZİLEME YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: ETİYOLOJİDEN SORUMLU YENİ ADAY GENETİK MEKANİZMALAR

Hasan Baş[1], **Serdar Ceylaner**[1]

[1]*İntergen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi*

Giriş: Tüm ekzom dizileme (*Whole Exome Sequencing*, WES), bilinen genlerin neredeyse tamamının protein kodlayan bölgelerinin kapsamlı olarak incelenmesine imkân sağlayan güçlü bir genetik tanı aracıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli lenfoma alt tiplerinde B-hücre reseptör sinyallemesi, NF-κB aktivasyonu, epigenetik düzenleme ve DNA hasar yanıtı gibi yolaklarda germline genetik varyantların rol oynadığını bulmuştur. Geleneksel ailesel kanser yatkınlığı sendromlarının bir parçası olarak lenfoma riskini artıran genetik varyantlar üzerine daha nadir durulsa da, özellikle immün sistemin yönetiminden sorumlu genlerdeki varyantların lenfoma gelişiminde etkin olabileceği bilinmektedir. Bu çalışma, merkezimize başvuran lenfoma kliniğine sahip hastaların genetik yatkınlıklarını ortaya koymada tüm ekzom dizilemenin rolünü incelemeyi, yeni moleküler mekanizmaları değerlendirmeyi ve hasta yönetimine katkı sağlayabilecek klinik açıdan anlamlı varyantların belirlenmesine özel vurgu yapmayı amaçlamaktadır.

Metot: Merkezimize 2020-2025 yılları arasında WES testi için başvuran hastalardan lenfoma kliniğine sahip vakalar derlenmiştir. Hastalara ait periferik kan örnekleri yüksek kalitede DNA elde edimi için kullanılmış ve sonrasında tüm ekzom dizileme işlemi gerçekleştirilmiştir. Veriler dizi varyantları ve kopya sayısı değişikliklerini tespit edebilecek algoritmalarla değerlendirildikten sonra elde edilen varyantlar klinikle uyumuna göre değerlendirilmiştir. Varyant sınıflaması ACMG ve Clingen kılavuzlarına göre gerçekleştirilmiştir. "Yüksek olasılıkla patojenik" ve "patojenik" varyant tespit edilen vakalar kesin tanı grubunda değerlendirilirken, "klinik önemi belirsiz" olarak sınıflandırılan varyantlara sahip hastalar şüpheli tanı grubunda değerlendirilmiştir. Literatürde lenfoma ile ilişkili olabileceğine dair veriler bulunan, ancak hastalıkla ilişkisi henüz netleştirilmeyip OMIM veri tabanında sunulmayan genler "aday gen" olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Lenfoma kliniğine sahip olup WES testi çalışılan 50 hastanın verisi değerlendirilmiştir. Vaka grubunun büyük bölümünü Hodgkin lenfoma (20 vaka, %40) hastaları oluşturmaktayken, hastaların bir bölümünün spesifik subtiplendirmesi merkezimize iletilmemiştir (16 vaka, %32). 15 olguda (%30) kesin tanı koydurucu germline genetik varyantlar tespit edilmiştir. Bunların yalnızda 4'ünde ailesel kanser yatkınlık sendromu genlerinde (*MSH2*, *ATM*, *NBN*, *CHEK2*) varyantlar tespit edilirken, 11 vakada kalıtsal immün sistem hastalıkları ile ilişkili genlerde (*STAT3, RASGRP1, STK4, FAS, DOCK8, CD27, STX11, TNFAIP3, MAGT1, FOXN1* ve *SH2D1A)* varyantlar tespit edildi. 12 olguda (%24) ise şüpheli tanı varyantları tespit edildi. Bunların 4'ü bilinen ailesel kanser yatkınlığı genlerinde (*ATM, RAD54L, MSH2* ve *BRIP1*), 3'ü immün sistem hastalığı genlerinde (*FAS*, *NFE2L2* ve *IVNS1ABP*), 1'i metabolik hastalık geninde (*DLAT*), 4'ü ise ailesel kanser yatkınlıkları için aday gen statüsünde kabul edilebilecek genlerde (*RNF20, KMT2C, OGG1* ve *ERCC4*) tespit edilmiştir. *FAS* geni ile ilişkili varyant taşıyan hastaların her ikisinde de varyantlar homozigot konumda tespit edilmiştir. Toplamda vakaların %54'üne genetik altyapı ilişkili olabilecek varyantlar raporlandırılmışken, en sık olarak olguların %28'inde tespit

edilen immün sistem hastalıkları ile ilişkili varyantlar bulunduğu tespit edilmiştir.

Tartışma: Lenfomalar ailesel kanser yatkınlığı sendromları ile ilişkisi az bilinen maligniteler olduğu için hastalarda germline genetik hastalık araştırmaya yönelik ilginin çok yüksek olmadığı görülmektedir. Ancak çalışmamızda olguların neredeyse %54'ünde tanı koymaya yardımcı olabilecek genetik varyantlar tespit edilmiştir. Bunların büyük bir kısmının immün sistem hastalıkları ile ilişkili olması da bağışıklık sistemi ile ilgili semptom öyküsü bulunan hastalarda gelişen lenfomalarda genetik taramanın takip, tedavi ve ailesel danışmanlıktaki yadsınamaz yerini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda 4 aday gende varyantların tespit edilmesi ve otozomal dominant hastalıkla ilişkilendirilmiş *FAS* geninde bilinen mekanizmasından farklı olarak homozigot varyant taşıyan 2 olgu bulunması yeni bilimsel bilgilerin üretilmesine katkı sağlayacak niteliktedir. Bu aday mekanizmaların tıbbi pratiğe katkısının değerlendirilmesi için moleküler düzeyde destekleyici kanıtlar elde edilmesi çalışmanın gelecek adımlarındaki hedef olarak belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, genetik, WES

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-58 **Referans Numarası: 195**

PRİMER MYELOFİBROZİSİ TAKLİT EDEN PANSİTOPENİNİN NADİR BİR NEDENİ: VİSSERAL LEİSHMANİASİS

Mehmet Günhan Tekin[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Giriş: Visseral Leishmaniasis, leishmania donovani taşıyan tatarcık sineklerinin yol açtıkları vektör kaynaklı bir hastalıktır[1]. Uzamış ateş, splenomegali ve kilo kaybı ile karakterize olup visseral leishmaniasis tanısı genellikle mikroskopik ve serolojik testlerle konmaktadır[2]. Bu testler arasında RK39 hızlı şerit testi, direkt aglütinasyon testi ve dalak/lenf nodu/kemik iliği aspirasyon yaymaları yer alır[3, 4]. Visseral leishmaniasis tedavi edilmez ise hastaların %95'inde ölüme yol açabilmektedir[5]. Diğer bir yandan asemptomatik latent enfeksiyon olarak davranabilir ve immun süpresyon durumunda yıllar sonra ortaya çıkabilir[6, 7]. Dünya Sağlık Örgütüne göre Türkiye'de sporadik olarak görülmektedir. Çoğu vaka Doğu Anadolu, Ege, Akdeniz ve İç Anadolu bölgesinde saptanmaktadır. İnsidansı on binde 0.05'tir[8].

Olgu: Tip 2 diyabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanılı etilizmi olan 59 yaşında erkek hasta, diyabet kontrolü amacıyla başvurduğu genel dahiliye polikliniğinde senkop geçirmesi üzerine acil servise getirilmiş. Lökosit (Wbc):1.36x10^9/L, Nötrofil (Neu):0.47x10^9/L, Hemoglobin (Hb):5.5 g/dL, MCV:91.4 fL, Trombosit (Plt):129x10^9/L, Laktat dehidrogenaz (LDH):154 U/L, kreatinin:0.8 mg/dL saptanması üzerine hematoloji servisine interne edildi.Anamnezinde iştahsızlığı ve son 2 ayda istem dışı olarak kilosunun %10'undan fazlasını kaybettiği öğrenilmişti. Fizik muayenesinde ise kaşektik görünümde idi, dalak umbilikus hizzasına kadar palpabl idi. Palpabl periferal lenf nodu saptanmadı. Periferik yaymasında atipik hücre izlenmedi. Ferritin>450 ng/mL, transferrin saturasyonu:%8, vitamin B12 ve folat düzeyleri ise normaldi. Sedimentasyon:124 mm/saat, albumin:1.8 g/dL, globulin:5.4 g/dL olarak saptanması üzerine Total IgM ve IgG yüksek, serum serbest kappa:90.4 mg/L, serum serbest lambda:68.4 mg/L, Serum immunfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal bandı saptandı. Ayrıca bakılan brucella rose bengal ve coombs testleri, anti toksoplazma, anti rubella, anti CMV IgM, Parvovirus B19 IgM ve IgG negatif olarak sonuçlandı. Organomegali ve portal hipertansiyon açısından çekilen portal ven doppler ultrasonunda karaciğer 190 mm, eko normal, kontur düzgün, dalak 200 mm, portal ven çapı 10 mm idi. Myelofibrozis? Akut lösemi? ön tanıları ile kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu olduçla arfefaktlı idi fakat belirgin displazi izlenmemiş olup hipersellüler idi. Kemik iliği biyopsi patolojisi; sellülerite %75 olup eozinofil ve poliklonal plazma hücre artışı, çok sayıda makrofajların içinde leishmania amastigotları saptanmış. CD34:<%1, Retikülin lif derecesi 2 olarak raporlanması üzerine 5 mg/kg/gün dozundan toplam 7 günlük lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Tedavinin 23. gününde Neu:0.8x10^9/L, eritrosit transfüzyonu yapılmamasına rağmen Hb:8.6 g/dL, Batın ultrasonunda karaciğer kraniokaudal boyutu 175mm, dalak kraniokaudal boyutu 195mm idi ve istem dışı kilo kaybı durmuş, hasta kilo almaya başlamıştı, iştahsızlığı gerilemişti. Takip edilmesi planlandı. Tedavinin 44. gününde Neu: 1.41 x10^9/L, Hb:11.6 g/dL, batın ultrasonunda karaciğer kraniokaudal boyutu 170 mm, dalak kraniokaudal boyutu 165 mm idi. Hastanın poliklinikte takibine devam edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Semptomatik olduğu halde tedavi edilmeyen visseral leishmaniasis çoğunlukla mortal seyreder. Vaka, pansitopeni, organomegali, istem dışı kilo kaybı olan hastalarda endemik bölge olmasa dahi visseral leishmaniasisin ayırıcı tanıda yer alması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Pansitopeni, Splenomegali, Visseral Leishmaniasis, Kilo Kaybı

Kaynaklar

1. Bhattacharya SK, Sur D, Karbwang J. Childhood visceral leishmaniasis. The Indian journal of medical research. 2006;123(3):353-6.
2. Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis. Expert Rev Anti Infective Ther (2010) 8(8):919-44. doi:10.1586/eri.10.78.
3. Agrawal S, Rai M, Sundar S. Management of visceral leishmaniasis: Indian perspective. J Postgraduate Med (2005) 51 Suppl 1:S53-S5.
4. Mukhtar M, Ali SS, Boshara SA, Albertini A, Monnerat S, Bessel P, et al. Sensitive and less invasive confirmatory diagnosis of visceral leishmaniasis in Sudan using loop-mediated isothermal amplification (LAMP). PloS Negl Trop Dis (2018) 12(2):e0006264. doi:10.1371/journal.pntd.0006264.
5. World Health Organization, WHO. Leishmaniasis fact sheet (2021). Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis.
6. Aronson, N.; Herwaldt, B.L.;Libman, M.; Pearson, R.;Lopez-Velez, R.; Weina, P.; Carvalho, E.M.; Ephros, M.; Jeronimo, S.; Magill, A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin. Infect. Dis. 2016, 63, 1539-1557.
7. Kimberlin, D.W.; Barnett, E.D.; Lynfield, R.; Sawyer, M. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics: Itasca, IL, USA, 2003; ISBN 9781610020602.
8. World Health Organisation. Leishmaniasis. Turkey Leishmaniasis Country Profiles [Internet]. Geneva: WHO [erişim 14 Aralık 2019]. https://who.int/leishmaniasis/burden/Leishmaniasis_Turkey/en/.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-59 **Referans Numarası: 197**

ÇOCUK HASTALARDA NADİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Simge Çınar Özel[1], Ayşe Pelin Özcan[2], Burcu Kılınç Oktay[1], Hilmi Apak[3], Tülin Tiraje Celkan[4], Mustafa Alp Özkan[1], Süheyla Ocak[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı*
[2]*İstanbul Üniversitesi-cerrahaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı*
[3]*Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı*
[4]*İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi,çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı*

Giriş: Nadir faktör eksiklikleri, kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları arasında oldukça az rastlanan, ancak ciddi kanama eğilimlerine yol açabilen bir grup hastalıktır. Bu eksiklikler; fibrinojen (faktör I), protrombin (faktör II), faktör V, VII, X, XI, XII, XIII eksikliklerinin yanı sıra vitamin K bağımlı faktörlerin (II, VII, IX, X) ya da faktör V ve VIII'in kombine eksikliklerini de kapsar. Klinik tablo; hafif mukozal kanamalardan yaşamı tehdit eden intrakraniyal/ gastrointestinal kanamalara kadar geniş bir spektrumda karşımıza gelebilir. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle tanı ve tedavi süreçleri hakkında klinik deneyim oldukça azdır.

Amaç: Bu çalışmamızda hastaların klinik bulgularını ve takip süreçlerini ortaya koyarak; nadir faktör eksikliklerinin tanınması, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve uzun dönem yönetimi konusunda farkındalığın artırılmasını amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmamızda 2000 -2025 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen Nadir Faktör Eksikliği tanısı almış 106 çocuk hastanın demografik bilgileri, başvuru semptomları, klinik bulguları, takip süreleri ve bu süre içerisindeki kanama profilleri, kanama durumunda uygulanan tedaviler dosyalarına bakılıp geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: 106 nadir faktör eksikliği hastasının, 67'si (%63,2) erkek, 39'u (%36,8) kızdı. 42 (%39,6) hastanın anne- baba arasında akraba evliliği vardı. Hastalardan 59'u (%55,6) Faktör VII eksikliği, 18'i (%16,9) Faktör XII eksikliği, 4'ü (%3.77) Faktör XI eksikliği, 4'ü(%3.77) Faktör X eksikliği,

4'ü(%3.77) Faktör V eksikliği, 1'i (%0.9) Faktör I eksikliği, 16'sı (%15) kombine nadir faktör eksikliği tanısı almıştı.

En sık görülen nadir faktör eksikliği olan Faktör VII eksikliği tanısı almış 59 hastamızın 39'u erkek, 20'si kızdı. Hastaların semptom yaşı bir günlükten, on altı yaşa kadar değişkenlik göstermekteydi. Yirmi bir hastanın hiç semptomu olmamış, operasyon öncesi rutin tetkiklerde ya da aile taramasında saptanmıştı. Semptomu olan hastalarda en sık semptom burun kanaması ve vücutta ekimozdu. Yirmi bir hastanın ailesinde kanama diatezi öyküsü vardı. Bir hastamızda Faktör I (fibrinojen) eksikliği mevcuttu. Hasta on dört günlükken uzun süren göbek kanaması şikayetiyle tetkik edilirken tanı almıştı.

On sekiz Faktör XII eksikliği hastasının 10'u erkek, 8'i tanesi kızdı. Altı hastada burun kanaması şikâyeti vardı; hastaların hiçbirinde başka kanama şikâyeti yoktu. Bir hasta tekrarlayan tromboz nedeniyle tetkik edilirken tanı almıştı.

Faktör X eksikliği hastalarımız toplamda dört hasta olup, tümü erkekti. Hastaların tümünde burun kanaması şikâyeti mevcuttu. Bir hastada hemartroz ve intrakraniyal kanama öyküsü de vardı. Bir hastada kas içi hematom öyküsü de olup hasta dokuz ay faktör proflaksisi ile izlenmişti.

Faktör XI eksikliği hastalarımız dört adet olup, sadece biri semptomatik olmuştu. İlk semptomu on yaşında olmuş olup hematokezya nedeniyle tetkik edilirken aynı zamanda inflamatuar barsak hastalığı tanısı almıştı.

Faktör V eksikliği tanısı alan dört hastamızın; bir tanesi iki günlükken semptom vermiş, sefal hematom ve karaciğerde hematom nedeniyle tetkik edilirken tanı almıştı.

On altı hastamızda kombine nadir faktör eksikliği bulunmaktaydı. Bunlardan yedi tanesinin hiç semptomu olmazken, en sık görülen başvuru şikâyeti vücutta ekimoz, burun kanaması ve hipermenoreydi.

Sonuç: Kanama bozukluklarında erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Gerektiğinde profilaksi kullanımı, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirir. Özellikle kanama bozukluklarının ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda tanının erken konulması, aile içi tarama yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi hastalarda gelişebilecek majör komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hemofili, Kanama Bozukluğu, Kanama Diatezi, Nadir Faktör Eksikliği

Kaynaklar

1. Todd, T., & Perry, D. J. (2010). A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. Haemophilia, 16(4), 569–583. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02118.x
2. Acharya, S. S. (2013). Rare bleeding disorders in children: Identification and primary care management. Pediatrics, 132(5), 882–892. https://doi.org/10.1542/peds.2012-3662
3. Tony, S., Mevada, R., Al Rawas, A., Wali, Y., & Elshinawy, M. (2022). Rare inherited coagulation disorders in young children in Oman. Pediatric Hematology and Oncology, 39(1), 48–61. https://doi.org/10.1080/08880018.2021.1928801

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-60 **Referans Numarası: 201**

BETA TALASEMİ TAŞIYICILIĞINA BAĞLI YALANCI TROMBOSİTOZ: OLGU SUNUMU

Gökhan Burul[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Trombosit sayısının 450.000/mm^3'ün üzerine çıkması, trombositoz olarak adlandırılır. Klinik uygulamada sıklıkla tesadüfi olarak saptanan bu hematolojik bulgunun, olası nedenleri açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Trombositozun etiyolojisi genellikle iki ana grupta incelenir: reaktif (sekonder) nedenler ve klonal (primer) miyeloproliferatif hastalıklar (1). Bu nedenle, trombositoz saptanan her olgu, kapsamlı bir klinik ve laboratuvar değerlendirme ile altta yatan neden açısından araştırılmalıdır. İlk kez trombositoz saptanan hastalarda, ölçümün doğruluğunu teyit etmek amacıyla tam kan sayımı tekrarlanmalı ve periferik kan yayma incelemesi yapılmalıdır. Bu yaklaşım, otomatik hematoloji analizörlerinin bazı hücresel elemanları trombosit olarak yanlış saymasına bağlı ortaya çıkabilen psödotrombositoz olasılığını dışlamak açısından önem taşır.

Psödotrombositoza en sık, demir eksikliği anemisi ve talasemi gibi hastalıklarda görülen mikroeritrositler neden olur (2). Ayrıca, miks tip kriyoglobulinemi olgularında dolaşımdaki kriyoglobulin kompleksleri, şiddetli hemoliz ve geniş yüzeyli yanık durumlarında oluşan hücre fragmanları, analizörler tarafından trombosit olarak algılanarak yalancı trombositoza yol açabilir (3).

Sunulan olgumuzda, hemogramda trombositoz tespit edilmesine rağmen periferik yaymada bu bulgu doğrulanamamıştır. Yapılan ileri hematolojik değerlendirmede hastada beta talasemi taşıyıcılığı saptanmış olup, bu durumun trombosit sayımında yalancı artışa neden olabileceği düşünülmüştür. Bu gözlem, beta talasemi taşıyıcılığının da psödotrombositoz nedenleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Olgu Sunumu: 42 yaşında kadın hasta, acil servise birkaç gündür devam eden kollarda uyuşma ve yanma hissi şikayetleri ile başvurdu. Hasta öyküsünde herhangi bir bilinen sistemik hastalık ya da düzenli ilaç kullanımı yoktu. Ancak, hastanın ailesinde beta talasemi taşıyıcılığı öyküsü vardı.

Hastanın acil servis değerlendirmesinde şikayetlerin nörolojik veya kardiyak kökenli olmadığı kanaatine varıldı. Laboratuvar testleri ile hastanın trombosit sayısında anormal bir artış gözlemlendi. Bu durum, hematoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, vital bulguları stabil olarak değerlendirildi. Cilt renginde solukluk dikkati çekerken, batın muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı. Ayrıca hastada gece terlemesi, ateş veya istemsiz kilo kaybı gibi sistemik semptomlar izlenmedi.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 5.15×10^9/L, eritrosit sayısı (RBC): 4.38×10^{12}/L hemoglobin: 9.7 g/dL, hematokrit: % 28.2 ortalama eritrosit hacmi (MCV): 64 fL, trombosit: 1593×10^9/L, LDH: 174 U/L olarak saptandı.

Hemogram bulgularında mikrositer anemi ve belirgin trombositoz saptanması üzerine hasta ileri değerlendirme amacıyla hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Burada yapılan kontrol tam kan sayımı ve biyokimya incelemesinde; lökosit: 6.5×10^9/L, RBC: 4.9×10^{12}/L, hemoglobin: 10.3 g/dL, hematokrit: % 30.4, MCV: 62.4 fL, trombosit: 1772×10^9/L, sedimentasyon: 2 mm/saat, demir: 70 µg/dL, total demir bağlama kapasitesi: 163 µg/dL, ferritin: 45 ng/mL, folat: 8 ng/mL, vitamin B12: 410 pg/mL değerleri elde edildi. Bu bulgular mevcut hematolojik anormalliklerin persiste ettiğini göstermekteydi.

Hastanın periferik yayma incelemesinde trombosit sayısı normal sınırlarda değerlendirilmiş olup, hipokrom eritrositlerde belirgin anizositoz, mikrositoz ve poikilositoz dikkat çekti. Periferik yayma görüntüsünde, otomatik kan sayımında trombosit olarak yanlış yorumlanan mikrositer eritrositler yön gösterici oklarla işaretlendi. Bu bulgular Şekil 1 ve Şekil 2'de sunuldu. Hemoglobin elektroforezinde HbA_2 düzeyi %5 olarak saptandı. Kapsamlı hematolojik incelemede yapılan moleküler analizde JAK2 V617F ve BCR/ABL mutasyonları negatif bulundu.

Mikrositer anemi varlığı ve HbA_2 düzeyinin %3.5 üstünde olması nedeniyle beta talasemi taşıyıcılığı tanısı konuldu. Bu doğrultuda, tam kan sayımında saptanan trombositozun, otomatik analizörler tarafından mikrositer eritrositlerin trombosit olarak yanlış tanımlanmasına bağlı psödotrombositoz kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Tartışma: Her ne kadar otomatik kan sayım cihazları laboratuvar tıbbı ve hematoloji alanında önemli bir dönüşüm sağlamış olsa da, bazı durumlarda periferik kan yaymasının mikroskobik değerlendirmesi, cihazla elde edilen kantitatif verilere kıyasla daha değerli ve belirleyici olabilmektedir. Psödotrombositoz, literatürde çeşitli klinik durumlara bağlı olarak bildirilmiştir. En sık nedenlerden biri, demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığı gibi mikrositer anemilerde gözlenen mikroeritrositlerin, otomatik sayım cihazları tarafından trombosit olarak algılanmasıdır (4). Ayrıca, miks tip krioglobulinemi olgularında düşük ısıda çöken kriyoglobulin kompleksleri (5); lösemi ve lenfoma gibi hematolojik maligniteler (6) ile tümör lizis sendromu ve masif yanıklar gibi hücresel yıkımın belirgin olduğu durumlarda dolaşıma karışan hücre fragmanları da analizörler tarafından trombosit olarak sayılabilmektedir (7). Bunun yanı sıra, kan dolaşımında bulunan bazı bakteri ve mantar partikülleri de benzer şekilde yanlış sayımlara yol açabilir (8). Literatürde bildirilen bu olgular, otomatik kan sayımı verilerinin periferik yayma incelemesiyle mutlaka desteklenmesi gerektiğini, aksi halde gereksiz ileri tetkik ve yanlış tanı riskinin doğabileceğini göstermektedir.

Normal eritrosit ve trombosit volümleri erişkinlerde sırasıyla 80–100 femtolitre (fL) ve 7-10 fL'dir. Mikrositer anemide MCV çoğunlukla 60–75 fL arasında seyreder, ancak ağır olgularda 30–50 fL'ye kadar düşebilir (1).

Olgumuzda da gözlendiği üzere, impedans prensibine göre çalışan otomatik hematoloji analizörleri, trombosit sayımında hücre hacmine dayalı ölçüm yaptıkları için, benzer boyutta partikülleri trombositlerden ayırt etmede yetersiz kalabilmektedir. Bu durum, özellikle mikrositer eritrositler, hücre fragmanları veya protein kompleksleri gibi trombosit dışı yapıların yanlışlıkla trombosit olarak algılanmasına yol açarak, yalancı trombositoz oluşmasına neden olabilir (1).

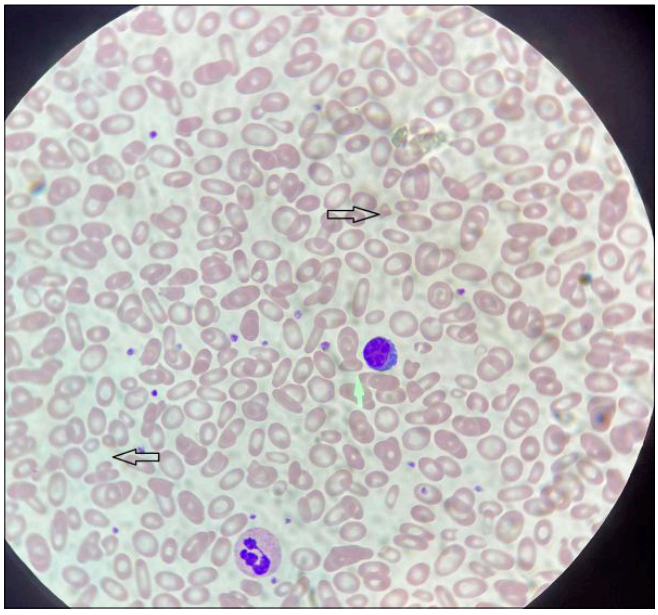
Pan ve arkadaşları tarafından 206 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, mikrositer örneklerde (MCV < 80 fL) elektro-impedans yöntemi ile ölçülen trombosit sayılarının, diğer yöntemlere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılara göre, MCV değeri 70 fL'nin altına düştüğünde, elektro-impedans yöntemi trombosit sayımında güvenilirliğini kaybetmektedir (9).

Özellikle mikrositer anemilerin eşlik ettiği klinik durumlarda, tam kan sayımında trombositoz tespit edilen hastalarda mutlaka periferik yayma ile mikroskobik değerlendirme yapılmalı; böylece olası yalancı trombositoz vakaları ayırt edilmelidir.

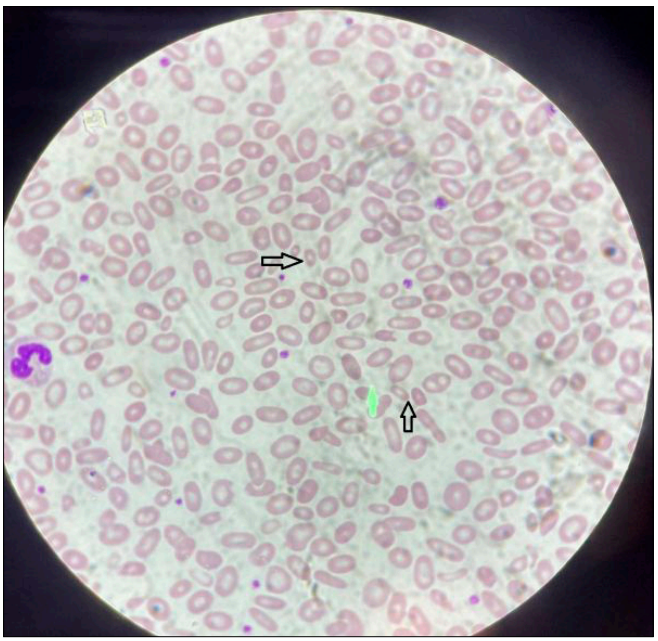
Anahtar kelimeler: Periferik yayma, yalancı trombositoz, beta talasemi taşıyıcılığı

Kaynaklar

1. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential Haematology. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2016.
2. Akinci S, Hacibekiroglu T, Basturk A, Bakanay SM, Guney T, Dilek İ. Pseudothrombocytosis due to microerythrocytosis: a case of beta thalassemia minor complicated with iron deficiency anemia. Acta Haematol. 2013;130(2):61-3. doi: 10.1159/000346434. PMID: 23485560.
3. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombo¬cytosis. Br J Haematol 2010;149:352.
4. Slota AA, Malik D, Hall D. Pseudo-Thrombocytosis Caused by Extreme Microcytosis in a Patient with Alpha Thalassemia Trait. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Oct;36(4):779-780. doi: 10.1007/s12288-020-01297-6. Epub 2020 Jun 8. PMID: 33100731; PMCID: PMC7573008.
5. Hutchinson CV, Stelfox P, Rees-Unwin KS. Needle-like cryoglobulin crystals presenting as spurious thrombocytosis. Br J Haematol. 2006 Nov;135(3):280. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06236.x. Epub 2006 Aug 1. PMID: 16889616.
6. Berkessy S. Zytoplasmafragmentation maligner Lymphomzellen [Cytoplasm fragmentation of malignant lymphoma cells]. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch. 1983;110(5):651-5. German. PMID: 6198248.
7. Lawrence C, Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. Crit Care Med. 1992 Sep;20(9):1284-8. doi: 10.1097/00003246-199209000-00015. PMID: 1521443.
8. Kakkar N. Spurious rise in the automated platelet count because of bacteria. J Clin Pathol. 2004 Oct;57(10):1096-7. doi: 10.1136/jcp.2004.016758. PMID: 15452168; PMCID: PMC1770466.
9. Pan LL, Chen CM, Huang WT, Sun CK. Enhanced accuracy of opti¬cal platelet counts in microcytic anemia.Lab Med.2014;45:32–6.



Şekil 1.



Şekil 2.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-61 **Referans Numarası: 202**

GELENEKSEL TEDAVİYE UYGUN OLMAYAN HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA ALTERNATİF OLABİLECEK BİR TEDAVİ

Cem Selim[1], Rafiye Çiftçiler[1], Hilal Nur Kotan[1]

[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd

Hodgkin lenfoma, ileri evrelerde bile standart kemoterapi rejimleriyle büyük oranda tedavi edilebilen bir hastalıktır. 60 yaş altı hastalarda ABVD (Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) temelli yanıt uyarlamalı tedaviyle 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %79'a ulaşmıştır. Daha yoğun rejimler ise bu oranı daha da artırabilir.

Ancak HL genellikle genç yaşta görülse de, hastalığın insidansı bimodal dağılım gösterir ve hastaların yaklaşık %20'si 60 yaş ve üzerindedir. Bu yaş grubundaki hastalar klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemekte ve prognozları genç hastalara göre belirgin şekilde daha kötüdür. Örneğin, ECOG çalışmasında 60 yaş üstü hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %58 iken, 60 yaş altı hastalarda bu oran %90'dır. Bu farkın temel nedenleri yaşlı hastalardaki eşlik eden hastalıklar ve tedaviye bağlı toksisitelerden kaynaklanan ölümlerdir.

BV, CD30'a karşı geliştirilmiş bir antikor–ilaç konjugatıdır ve relaps HL'de %75 oranında objektif yanıt sağlamaktadır. 60 yaş üzeri relaps hastalarda bu oran %56'dır. Her ne kadar yaşlı hastalarda anemi, yorgunluk ve nöropati gibi yan etkiler daha sık görülse de, BV genel olarak tolere edilebilir bulunmuş ve anlamlı klinik fayda sağlamıştır.

Bu olumlu veriler ışığında yapılan faz 2 çalışmada, BV monoterapisi ile 60 yaş üzeri HL hastalarında %92 objektif yanıt ve %73 tam remisyon oranı elde edilmiştir. Yanıt süresi medyan 9.1 ay olarak bildirilmiştir.

BV'nin alkilleyici ajanlar olan dakarbazin ile kombinasyonunu küçük çalışmalarda yüksek yanıt oranları göstermiştir. Bu nedenle kliniğimizde ileri yaşa bağlı veya genç hastalarda komorbiditesi olan hastalarda BV-dakarbazin tedavi tecrübemizi paylaşmak istedik.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Hastalığı, Yaşlı, Kalp Yetmezliği

Kaynaklar

1. Friedberg, J. W., Forero-Torres, A., Bordoni, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged≥ 60 years with HL. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017;130(26), 2829-2837.
2. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12): 1562-1566.

3. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126(26): 2798-2804.

Tablo 1. Olgu sunumu

Yaş	Cinsiyet	Evre	IPS	ECOG	İnterim pet	alt-tip	Yan etki
75	erkek	4b	4	3	deauville 2	nodüler sklerozan	Grade 3 enfeksiyon
60	erkek	4b	5	2	Deauville 4 – deavullie 3	Mixt selüler	Grade 3 enfeksiyon, grade 2 nöropati
46	kadın	3b	3	1	Deauville 4 – deavullie 3	Mixt selüler	Grade 3 enfeksiyon, grade 1 nöropati
78	kadın	3a	4	3	Deauville 2	Nodüler sklerozan	Grade 1 enfeksiyon, grade 1 nöropati
76	erkek	3b	5	3	Deauville 3	Mixt selüler	Grade 1 enfeksiyon,

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-62 Referans Numarası: 207

HEMOFİLİ A HASTALARINDA KAN GRUBU İLE FAKTÖR VIII ARASINDAKİ FARMAKOKİNETİK İLİŞKİ

Ali Gioventikli[1,2], Muhlis Cem Ar[3]

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı Bartın Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hemofili A hastalarında kanama tedavisi veya kanamanın önlenmesi etkili bir FVIII yerine koyma tedavisi ile mümkün olabilmektedir. Tedavi etkinliğini izlemekte uygulanan yöntemlerden biri olan dışarıdan verilen FVIII konsantresinin hastaya özel yarılanma ömrünün hesaplanması, FVIII doz ve uygulama sıklığının bu hesaplama temel alınarak belirlenmesidir. Hastaların yaşı, vücut ağırlığı, eş zamanlı protrombotik mutasyona sahip olup olmadıkları, von Willebrand faktör seviyeleri gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak FVIII konsantrelerin farmakokinetiği değişiklik gösterebilmektedir. Kan gruplarının farmakokinetiğe etkisi ise halen araştırılmaktadır. Çalışmamız, ağır hemofili A (FVIII <% 2) hastalarında kan gruplarının (0 ve 0-dışı) tedavi amaçlı uygulanan eksojen FVIII'in plazma yarı ömrü üzerindeki etkisini incelemeyi hedeflemektedir.

Materyal-Metod: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları - Hematoloji Ana Bilim Dalı'nda takip edilen; FVIII düzeyi <% 2 ve inhibitörü olmayan toplam 29 hemofili A hastası dahil edildi. 29 hastanın sırasıyla 13, 8, 6 ve 2 sinde kan grupları 0, A, B ve AB olarak saptandı. Farmakokinetik veriler karşılaştırılırken hastalar kan gruplarına göre "Grup 0" ve "Grup 0-dışı" olarak ikiye ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda profilaktik FVIII dozunun intravenöz uygulamasından hemen önce ("0. saat"), uygulandıktan sonraki 3-4. saatte ve 24-32. saatte olmak üzere toplam 3 kez FVIII, vWf-antijeni, vWf-RiCof aktivite seviyeleri ölçüldü. Hastanın yaşı, kilosu, bazal FVIII düzeyi, uygulanan FVIII dozu ve yukarıda belirtilen zaman noktalarında faktör öncesi ve sonrası ölçülen FVIII seviyeleri myPKFiT™ adlı bir yazılıma girilerek, kullanılan FVIII konsantresinin o hastaya özel farmakokinetik verileri (klirens hacmi, yarılanma ömrü, FVIII düzeyi %1'e düşene kadar geçen süre vb.) elde edilmiştir. myPKFiT™ "Bayes" yöntemini kullanarak toplum farmakokinetik verileri üzerinden az sayıda kişisel örnek ile bireysel farmakokinetik veriler oluşturmayı sağlayan Takeda İlaç tarafından geliştirilmiş bir yazılımdır.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm hastaların FVIII düzeyleri <%2 idi. (3 kişide %1-2, 26 kişide <%1). Hastaların hiçbirinde inhibitör yoktu ve hepsi erkekti. Toplam çalışma popülasyonunun ortalama ağırlığı 78.17 kg (aralık: 48-100) , sırasıyla "0" ve "0-dışı" gruplarının ortalama ağırlıkları sırasıyla 79.23 kg ve 77.31 kg idi. Faktör düzeyi ölçümleri öncesinde uygulanan ortalama profilaktik faktör dozu toplam çalışma popülasyonu için 1741.38 İÜ (22.27 İÜ/kg), "0" ve "0-dışı" grupları için sırasıyla 1653,85 İÜ (20.87 İÜ / kg) ve 1812.50 İÜ (23.44 İÜ /kg) idi. Eksojen FVIII'in ortalama plazma yarı ömrü, "0-dışı" grubuyla karşılaştırıldığında "0" grubunda anlamlı düzeyde daha kısaydı (12.31 saate karşı 11.09 saat; p:0,046). 0.saatte (FVIII konsantresi uygulamasından önce) kan grubu "0" olan hastalarda "0-dışı" olanlara göre ölçülen bazal vWf-antijen seviyeleri daha düşüktü. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0.05). İki grup arasındaki ortalama vWf-Ricof seviyeleri örnek alınan her 3 zaman noktasında da benzer bulundu (p<0.05).

Sonuç ve tartışma: Çalışmamız, kan grubu "0" olan şiddetli hemofili A hastalarında tedavi amaçlı uygulanan eksojen FVIII konsantresinin plazma yarılanma ömrünün anlamlı olarak daha kısa olduğu kanıtlamaktadır. İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen aynı grupta daha düşük bazal vWf-antijen seviyeleri bulunmuştur. Bu durum kan grubu "0" olan hemofili A hastalarında neden FVIII konsantrelerinin yarı ömürlerinin daha kısa olduğunu da açıklamaktadır. Bulgularımız genel olarak güncel literatür verileri ile örtüşmektedir. Bayes yöntemi ile hesaplama yapan bir yazılım kullanarak, az sayıda kan örneği üzerinden hemofili A hastalarında FVIII farmakokinetiğini belirleyen bir yöntemle uzun ve daha maliyetli farmakokinetik incelemelere gerek kalmaksızın yapılan çalışmamız, kan gruplarının FVIII yarı ömrü ve diğer parametreler ile ilişkisini gösteren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Hemofili A, kan grubu, von Willebrand faktör, farmakokinetik, yarı ömür

Kaynaklar

1. Franchini M., Mengoli C., Marano G., Pupella S., Mannucci P. M., Liumbruno G. M., The importance of ABO blood group in pharmacokinetic studies in haemophilia A, Haemophilia, 10.1111/hae.13437, 24, 3, 2018; e122-e123
2. Fischer K, Pendu R, van Schooten CJ, et al. Models for prediction of factor VIII half-life in severe haemophiliacs: distinct approaches for blood group O and non-O patients. PLoS One. 2009; 4(8):e6745.
3. Vlot AJ, Mauser-Bunschoten EP, Zarkova AG, et al. The half-life of infused factor VIII is shorter in hemophiliac patients with blood group O than in those with blood group A. Thromb Haemost. 2000; 83(1): 65- 69.
4. Kepa S, Horvath B, Reitter-Pfoertner S, et al. Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A. Haemophilia. 2015; 21(3): 343- 350.

Tablo 1. O kan grubu ile 0-dışı kan grubuna sahip hastaların yaş, kilo ve yapılan faktör VIII miktarı ortalamalarının karşılaştırılması

Kan Grubu	N (hasta sayısı)	Yaş (yıl) Ortalama ± SS	Kilo (kg) Ortalama ± SS	Faktör VIII Miktarı (IU) Ortalama ± SS
0-dışı	16	39,31 ± 10,89	77,31 ± 11,72	1812,50 ± 512,35
0	13	40,00 ± 10,28	79,23 ± 15,35	1653,85 ± 473,67
Toplam	29	39,62 ± 10,44	78,17 ± 13,25	1741,38 ± 493,18

Tablo 2. O kan grubu ile 0-dışı kan grubuna sahip hastalarda FVIII yarılanma ömrünün karşılaştırılması

Kan Grubu	Ortalama (saat)	Standart Sapma	p
0-dışı	12,31	1,681	0,046
0	11,09	1,395	

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-63 Referans Numarası: 210

SMOLDERİNG MYELOMA İLİŞKİLİ BİR PRURİGO NODULARİS VAKASI

Melis Mammacıoğlu[1], Büşra Tuğçe Tonyalı[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Giriş: Prurigo nodularis (PN), altı haftadan uzun süren yoğun kaşıntılı, kabarık, sert ve nodüler cilt lezyonlarıdır. PN'deki nodül sayısı birkaç adet ya da yüzün üzerinde olabilir ve genellikle ekstremitelerin ve gövdenin ekstansör yüzeylerinde gruplanmış ve simetrik olarak dağılmıştır. Atopik dermatit, sedef ve ürtiker gibi dermatolojik hastalıklarla birlikteliğinin yanı sıra Hodgkin veya Hodgkin dışı lenfomalar ve multiple myeloma gibi hematolojik hastalıklarla ilişkisi de giderek daha fazla gösterilmektedir.

Olgu: 55 yaşında kadın hasta, 8 yıldır süren ve majistral tedavilere yanıtsız seyreden tüm vücutta erode üzeri krutlu papül ve plaklar ve ekskoriye papüller ile dış merkeze ve hastanemize başvurdu. Alınan cilt biyopsisinde ekskoriyasyon ve impetiginizasyon bulgularının eşlik ettiği kısmen psoriyaziform dermatit saptandı ancak immunfloresanda birikim gözlenmedi. Hasta siklosporin tedavisi de aldı ancak göğüs ağrısı nedeniyle kesildi. Haftada 2 gün fotoferez seansına ve omalizumab tedavisinde başlandı.

Malignite taramasında mammografi ve endoskopi kolonoskopide patoloji saptanmadı. Tetkiklerinde 3.2 gr/L M proteini , serum immunfiksasyonda IgG-Lambda monoklonal gammopati saptanması üzerine kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılmak istendi ancak hasta kabul etmedi.

Hemoglobin 14.1 g/dl, sedimantasyon 32 mm/h, kreatinin 0,69 mg/dl, Ca:9,37 mg/dl, albümin: 4,5 mg/dl idi. PET görüntülemelerinde de tüm vücutta cilt/cilt altı bölgelerinde yer yer noduler görünüm kazanan oldukça yaygın fokal hafif/ılımlı artmış tutulum gözlendi. (SUVmax:3,8) Omalizumab tedavisine yanıtsız olan bu sebeple psikiyatri başvurusu da olan hastadaki cilt bulguları monoklonal gammopati ilişkili düşünüldü ve kemik iliği biyopsisi sonrasında monoklonal gammopati yönünde tedavisine başlanması planlandı. Dermatoloji tarafından da Upadasitinib tedavisi başlanması planlandı.

Tartışma: PN'deki kaşıntı, duyusal nöronların aktivasyonunun proinflamatuar sitokinler ve nöropeptitler (örneğin P maddesi ve kalsitonin genine bağlı peptid) salgıladığı nörojenik inflamasyondan kaynaklanır ve bu da kaşıntıyı ve cilt hasarını kötüleştirir. İnterlökinler (IL'ler) ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi inflamatuar mediatörler de hastalığın kronik doğasında merkezi bir rol oynar. Lenfoma bağlamında, bu inflamatuar yollar malignitenin sistemik etkileriyle artabilir ve etkilenen bireylerde cilt lezyonları ve kaşıntının artmasına neden olabilir. Larson ve ark. 2019'daki 40-69 yaş arası yetişkinlerde yaptığı çalışmada PN tespit edilen hastalarda kontrol grubuna göre malignite riski 4 kat daha yüksek saptanmıştır. Sıklık sırasıyla deri kanserleri, hematopoetik kanserler ve solid tümörlerle ilişkili bulunmuştur. PN gözlenen bireylerde bu yüzden yaşa ve cinsiyete özgü malignite taramaları başlatılmalıdır. Hematolojik malignitelerle de sırasıyla primer kutanöz lenfoma, multiple myeloma ve non-Hodgkin lenfoma ile ; solid kanserlerle de en sık kadın genitoüriner maligniteleri,gastrointestinal sistem ve akciğer kanseri ile ilişkili saptanmıştır.

Topikal/intralezyonal steroid, takrolimus, pimocrelimus, kapsaisin ile başlayan çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. UVB, PUVA ve excimer lazer uygulanabilmektedir. Antihistaminikler, oral kortikosteroid,siklosporin, metotreksat,azatiopürin,lenalidomid gibi sistemik immunsupresifler ve noromodulatör naloksan, naltrekson,aprepitant, paroksetin,duloksetin, gabapentin gibi sistemik tedaviler topikal tedavi yanıtsız hastalarda kullanılabilir. İmmunmodulatör dupilumumab,nemolizumab ve oral JAK inhibitörleri de dirençli vakalarda kullanılmaktadır. Ayrıca uzman merkezlerde altta yatan hastalıkların etkin tedavisi de PN tablosunu kontrol altına almak için gereklidir.

Anahtar kelimeler: prurigo nodularis, malignite, monoklonal gammopati

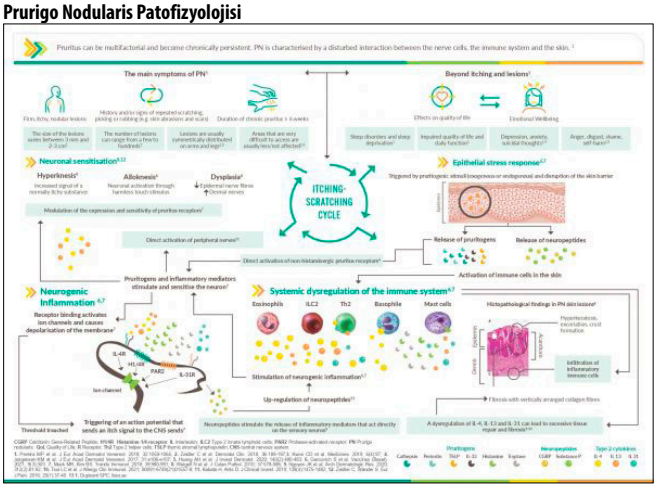
Kaynaklar

1. Association between prurigo nodularis and malignancy in middle-aged adults, Larson, Valerie A. et al.,Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 81, Issue 5, 1198 - 1201
2. Müller, S., Zeidler, C. & Ständer, S. Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. Am J Clin Dermatol 25, 15–33 (2024).
3. Multiple Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2020.
4. Reis F, Sarmento F, Sarmento S, et al. (February 05, 2025) Two Cases of Prurigo Nodularis in Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma and Waldenström Macroglobulinemia. Cureus 17(2): e78540.

Alt Ekstremite Ekstensor Yüzde Prurigo Nodularis



Prurigo Nodularis Patofizyolojisi



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-64 **Referans Numarası: 212**

MULTİPL MYELOMA BAĞLI GELİŞEN AMİLOİDOZDA AKUT PANKREATİT: OLGU SUNUMU

Ahmet Berke Murat[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], İbrahim Meteoğlu[3], Atakan Turgutkaya[2], İrfan Yavaşoğlu[2], Ali Zahit Bolaman[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji
[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji

Giriş: Amiloidoz, düşük molekül ağırlıklı protein alt birimlerinden oluşan düzenli fibrillerin ekstrasellüler dokularda birikimi ile karakterize bir hastalık grubudur. Hafif zincir amiloidozu (AL) multipl organ tutulumuyla seyredebilir. Sıklıkla böbrek, kalp, sinir sistemi, gastrointestinal sistem, hematopoetik sistem ve deri tutulumu görülür(1). AL amiloidozda pankreasta amiloid birikimine ait bilgiler kısıtlıdır. Biz de burada pankreatite bağlı karın ağrısı şikayetiyle amiloidozis tanısı koyulan bir hastayı takdim ediyoruz.

Olgu: Kırk sekiz yaşında erkek hasta, Ekim 2024 tarihinde karın ağrısı şikayeti ile başvurusunda enzim yükseklikleri ve görüntüleme sonrası akut pankreatit tanısı koyularak Gastroenteroloji kliniğine yatırıldı. Abdominal görüntülemede karaciğer 170 mm, dalak 140 mm ve intraabdominal en büyüğü 2.5 cm olan multipl lenfadenopati saptanması üzerine tarafımıza danışılan hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali dışında patolojik bulgu yoktu. Sistem sorgusunda ateş,gece terlemesi tariflemeyen hastanın son 6 ayda 15 kg kilo kaybı mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb:10.7 g/dL, MCV: 77 fL, lökosit: 9900/µL, Nötrofil: 5800/µL, sedimentasyon:5 mm/h, albümin:3.2g/dL, total protein:5.7 g/dL, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hastanın peripankreatik lenf nodu biyopsisinde AL amiloidoz saptandı (Resim 1 ve 2). Lenf nodunda Kongo-Red ve Kristal viyole pozitif bulunması, serum ve idrar immunfiksasyon elektroferezinde lambda bandı saptanması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde %30 oranında plazma hücresi (CD38, CD138, lambda pozitif) saptandı. Hastada Multiple Myelom(MM) bulguları açısından kemik lezyonları ve hiperkalsemi yoktu. Hastaya sistemik MM - AL amiloidoz tanısı konularak Daratumumab-Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon tedavisi başlandı.

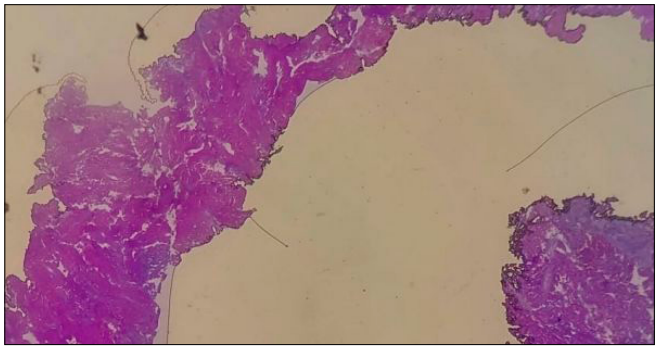
Tartışma ve sonuç: MM ile birlikte AL amiloidoz sıklığı literatürde %10-20 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(2). Bizim hastamızda da MM bağlı amiloidozis geliştiği düşünüldü. Literatürde MM bağlı hiperkalsemi olmaksızın akut pankreatit gelişen iki vaka bildirilmiştir, ancak bu vakalarda eşlik eden amiloidoz bulunmamaktadır(3,4). Bu olguyu farklı yapan temel özellik de hiperkalsemi olmaksızın pankreatit gelişmesidir. Bu nedenle bilhassa amiloidoz gelişen myelom hastalarında nadir de olsa pankreatit gelişebileceğinin göz önüne alınması kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, Amiloidoz, Pankreatit

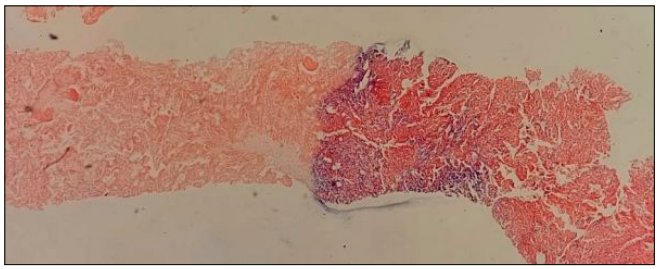
Kaynaklar

1. https://www.uptodate.com/ overview-of-amyloidosis.

2. YU, Chenqi, et al. Light-chain amyloidosis with concomitant symptomatic myeloma (CRAB-SLiM features): clinical characteristics, cytogenetic abnormalities, and outcomes. BMC cancer, 2024, 24.1: 1449.
3. YU, Chenqi, et al. Light-chain amyloidosis with concomitant symptomatic myeloma (CRAB-SLiM features): clinical characteristics, cytogenetic abnormalities, and outcomes. BMC cancer, 2024, 24.1: 1449.
4. Schoeck, Matthew MD; Sargon, Peter MD; Qazi, Baseer MD. Multiple Myeloma-Induced Acute Pancreatitis: 281. American Journal of Gastroenterology 108():p S85, October 2013.



Resim 1. Lenf nodu Kristal Viyole x10



Resim 2. Lenf nodu Kongo Red x10

Erişkin Akut Lösemiler

P-65 **Referans Numarası: 215**

GENİTAL PİYODERMA GANGRENOSUM İLE KENDİNİ GÖSTEREN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Hakan Dülgeroğlu[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[2], Atakan Turgutkaya[2], İrfan Yavaşoğlu[2], Ali Zahit Bolaman[2]

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

Giriş: Piyoderma gangrenosum, genellikle inflamatuvar hastalıklarla ilişkili, hızlı ilerleyen ve ağrılı nekrotik ülserle karakterize nadir bir nötrofilik dermatozdur. Akut miyeloid lösemi (AML) ile birlikte görülme sıklığı %11.5 olarak bildirilmiştir (1). AML, kemik iliğinde kontrolsüz şekilde çoğalan ve olgunlaşamayan miyeloid kökenli öncül hücrelerin neden olduğu agresif bir hematolojik malignitedir. Sıklıkla anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı klinik bulgularla (yorgunluk, kanama eğilimi, enfeksiyonlar vb.) ortaya çıkar. (2). Biz de burada genital piyoderma gangrenosum ile kendini gösteren bir akut miyeloid lösemi vakasını sunuyoruz.

Olgu: Bilinen ek hastalığı olmayan 26 yaşında kadın hasta, genital bölgede şişlik ve ağrı şikayeti ile Dermatoloji Kliniği'ne tetkik amaçlı yatırılmıştı. Muayenesinde pubik ve vulvar bölgede endürasyon, ısı artışı, hassasiyet ve telenjiektazi mevcuttu (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri olağandı. Sitopeni ile tarafımıza danışılan hastanın laboratuvar tetkiklerinde Hb: 7.4 g/dL, MCV: 98fL, Lökosit: 5640 /µL, Nötrofil: 4340 /µL, Trombosit: 62,000 /µL, karaciğer ve böbrek fonksiyon tetkikleri normaldi. Topikal steroid tedavisi ile yanıt alınamayan hastanın cilt biyopsi sonucu piyoderma gangrenosum olarak rapor edildi. Periferik yaymasında normoblast saptanarak yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonucu akut miyeloid lösemi ile uyumlu bulundu. Sitogenetik incelemede t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214 pozitif saptandı. Cilt lezyonu piyoderma gangrenosum açısından atipik olan hastanın cilt biyopsisi lösemik infiltrasyon açısından yeniden değerlendirildiğinde lösemik infiltrasyon saptanmadı. Hastaya 7+3 indüksiyon kemoterapisi (sitarabin + idarubisin) başlandı. Tedavinin 7. gününden itibaren lezyonlarda gerileme başladı.

Tartışma: AML'de lösemik cilt infiltrasyonu %2-10 sıklıkla görülebilmektedir. Literatürde t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214 ile birlikte olan AML'de leukemia cutis (deri infiltrasyonu) ve paraneoplastik nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu) olmak üzere iki tip kutanöz tablo bildirilmiştir (3). Bizim hastamızda cilt infiltrasyonu değil, piyoderma gangrenosum saptanmıştır. Bu vakaya da hematolojik açıdan derin sitopenileri olmadan periferik yayma bulgularıyla kemik iliği biyopsisi yapılarak tanı koyulmuştur. Lezyonların indüksiyon kemoterapisine hızlı yanıt vermesi, piyoderma gangrenosumun lösemik süreçle ilişkisini desteklemektedir. Periferik kan anormallikleri olan hastalarda piyoderma gangrenosum varlığında AML başta olmak üzere hematolojik maligniteler hatırlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Piyoderma gangrenosum, akut miyeloid lösemi

Kaynaklar

1. Chadli S, Maamar M, Khibri H, Harmouche H, Tazi Mezalek Z. From Skin to Blood: Ulcerative Pyoderma Gangrenosum Unveiling Acute Myeloid Leukemia. Cureus. 2024 Apr 23;16(4):e58838. doi:10.7759/cureus.58838. PMID: 38784334.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447.
3. Liu H, Liu G-X, Liu F-H, Wang S-G. Acute myeloid leukemia with DEK::NUP214 fusion resembling acute promyelocytic leukemia, initially presenting as Sweet syndrome: A case report and literature review. Journal of International Medical Research. 2025 Mar;53(3):3000605251327476. doi:10.1177/03000605251327476. PMID: 40138481; PMCID: PMC11951429



Resim 1. Hastanın pubik ve vulvar bölgesinde endürasyon ve telenjiektazik alanlar

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-66 **Referans Numarası: 217**

BERNARD–SOULİER SENDROMU VE EŞLİK EDEN ITGB3 VARYANTI: KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ YANITI

Emine Melis Yucel[1], Alparslan Ahmet Ceran[1], Ahmet Şeyhanlı[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Abdullah Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Bernard–Soulier sendromu (BSS), trombositopeni ve ristosein ile indüklenen agregasyon kusuru ile karakterize nadir bir kalıtsal trombosit bozukluğudur.

Olgu: Çocukluk döneminde BSS tanısı alan erkek hasta, 60 yaşında tekrarlayan epistaksis şikâyeti ile başvurdu. Trombosit agregasyon testleri BSS ile uyumlu bulunmakla birlikte, ADP ve kollajene yanıtların da azalmış olması ileri inceleme gerektirdi. Mart 2023'te persistan trombositopeni nedeniyle eltrombopag tedavisi başlandı. Genetik inceleme, homozigot GP9 varyantı ile birlikte heterozigot ITGB3 varyantı saptadı.

Bulgular: Eltrombopag tedavisi altında trombosit sayılarında belirgin artış gözlendi ve hasta klinik olarak stabil seyretti.

Sonuç: Bu olgu, kalıtsal trombositopenilerde genetik değerlendirmenin ve uzun dönem izlemin önemini vurgulamaktadır.

Giriş: Bernard–Soulier sendromu (BSS), glikoprotein Ib-IX-V kompleksindeki bozukluklara bağlı gelişen otozomal resesif bir trombosit fonksiyon bozukluğudur. Bu durum, makrotrombositopeni ve trombosit adezyonunda yetersizlik ile karakterizedir (1,2). Klinik olarak mukokütanöz kanamalar ve uzamış kanama süresi ile seyretmektedir. Tanı, genellikle ristosein ile agregasyonun yokluğu veya belirgin azalması ile konulmakta, genetik

testler tanıyı destekleyici rol oynamaktadır. Glanzmann trombastenisi (GT) ise integrin αIIbβ3 fonksiyon bozukluğuna bağlı olup, ristosein dışındaki tüm agonistlere yanıtsızlık ile karakterizedir (3).

Olgu Sunumu: Çocukluk çağından itibaren BSS ön tanısı bulunan erkek hasta, 60 yaşında sık tekrarlayan epistaksis ile başvurdu. Geçmişinde askerlik sırasında uzamış kanama öyküsü, diş çekimi sırasında nazal koterizasyon ve trombosit transfüzyonu mevcuttu.

Başvuru anında trombosit sayısı 14×10^3/μL idi. Agregasyon testlerinde 0,6 mg ristoseine yanıtsızlık, 1 mg dozda ise %36 oranında kısmi yanıt saptandı. Kollajen (%12) ve ADP (%33) yanıtları da belirgin olarak azalmıştı. Bulgular BSS ile uyumlu olmakla birlikte ek bir trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürdü.

Mart 2023'te 50 mg/gün eltrombopag başlandı. Bu tedavi altında trombosit sayısı düzenli olarak 30×10^3/μL üzerinde seyretti. Haziran 2025'te 13×10^3/μL'ye gerileme üzerine doz 75 mg/gün'e yükseltildi. Takiplerde trombosit sayıları yeniden 30×10^3/μL'nin üzerine çıktı ve yeni kanama epizodu izlenmedi.

Nisan 2025'te sonuçlanan genetik analizde homozigot GP9 mutasyonu (c.212T>C; p.Phe71Ser) ile birlikte heterozigot ITGB3 varyantı (c.16C>T; p.Arg6Trp) saptandı. ITGB3 varyantı, belirsiz klinik öneme sahip olarak değerlendirildi.

Tartışma: BSS'nin tipik laboratuvar bulgusu, ristosein ile agregasyonun kaybı veya belirgin azalmasıdır; diğer agonistlere yanıtlar genellikle korunmuştur (1,2). Bu olguda ADP ve kollajene yanıtların da azalması, ilave bir trombosit fonksiyon bozukluğunun varlığını düşündürmektedir. ITGB3 varyantının klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, GT ile ilişkili olması nedeniyle fenotipe katkı sağlayabileceği öne sürülebilir (3).

Eltrombopag, genellikle edinsel trombositopenilerde kullanılan bir trombopoietin reseptör agonistidir. Ancak kalıtsal trombositopenilerde de değişken düzeyde yarar bildirilmiştir (4). Bu olguda, trombosit sayılarındaki düşüklüğe rağmen klinik kanama kontrolünün sağlanabilmiş olması, tedavinin etkinliğini göstermektedir.

Sonuç: Kalıtsal trombosit bozukluklarında kapsamlı genetik inceleme, kanama riskini değerlendirmede ve tedavi stratejilerini yönlendirmede büyük önem taşımaktadır. Sekonder genetik varyantların fenotip üzerine olası katkılarının belirlenmesi, klinik farklılıkların anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle uzun süreli klinik takip, hem kanama eğiliminin hem de tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi açısından esastır.

Anahtar kelimeler: Bernard–Soulier sendromu, trombositopeni, eltrombopag, ITGB3, trombosit fonksiyon bozukluğu

Kaynaklar

1. Lanza F. Bernard–Soulier syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1:46.
2. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard–Soulier syndrome. Blood. 1998;91(12):4397–418.
3. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1:10.
4. Bolton-Maggs PHB, Laffan M. Rare inherited platelet disorders: Bernard–Soulier syndrome. Haemophilia. 2019;25(5):777–83.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-67 **Referans Numarası: 218**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ESANSİYEL TROMBOSİTOZA SEKONDER AKKİZ VON WİLLEBRAND EKSİKLİĞİ: TANISAL VE TEDAVİYE YÖNELİK ZORLUKLAR

Huda Azzawi[1], Beyazıt Kayaoğlu[2], Azize Ceren Kılcı[3], Burcu Belen Apak[3], Lale Olcay[3]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilimdalı
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilimdalı

Giriş: Esansiyel trombositemi (ET), çocukluk çağında oldukça nadir görülen, tüm pediatrik hematolojik hastalıkların %1'inden azını oluşturan miyeloproliferatif neoplazmlardan biridir. Hastalık sıklıkla JAK2 V617F mutasyonu ile ilişkilidir ve kontrolsüz megakaryosit proliferasyonu sonucu persistan trombositoz ile seyreder. ET çocuklukta erişkinlere kıyasla daha az görülse de, özellikle trombosit sayısı 1.000.000/mm³'ün üzerine çıktığında, hastalarda tromboz, kanama ve akkiz von Willebrand hastalığı (AvWD) gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Aynı hastada portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu ve AvWD birlikteliği bildirilmiştir.

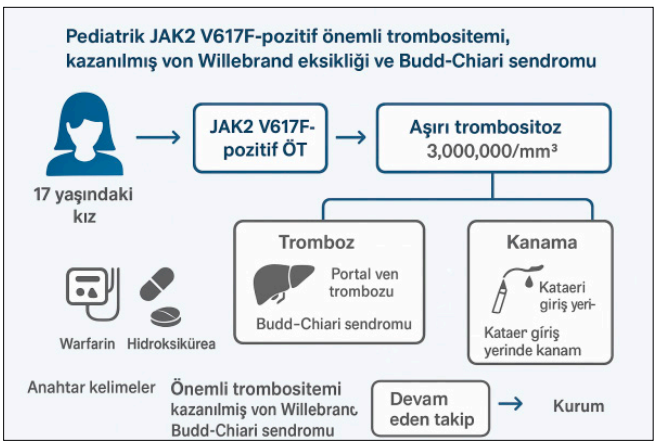
Olgu: JAK2 V617F (c.1849G>T) mutasyonu pozitif Budd Chiari sendromu, splenomegali ve olası myeloproliferatif hastalık nedeniyle dış merkezde izlenen splenorenal şant ve splenektomi uygulanan 17 yaş kız hasta, postoperatif 15. günde 3.000.000/mm³ trombosit ile merkezimize terapötik trombosit aferezi için başvurdu. İşlem sırasında kateter giriş yerinde kanama gelişmesi üzerine yapılan laboratuvar incelemesinde VWF:Ag: 118 IU/dl, VWF:RCo <10 IU/dl, FVIII: 80 IU/dl saptandı. Düşük ristocetin kofaktör aktivitesi nedeniyle akkiz von Willebrand hastalığı düşünüldü ve aspirin kesildi. Yüksek trombosit sayısının oluşturduğu shear stress sonucu VWF multimerlerinin yıkıldığı ve kanamanın buna bağlı geliştiği düşünüldü. Trombosit aferezi sonrası kanama durdu. Trombosit sayısında hidroksiüre ile yeterli kontrol sağlanamayınca anagrelid tedavisine geçildi. Hasta taburculuk sonrası anagrelid, warfarin ile ayaktan izlenmektedir.

Tartışma: Bu olgu, JAK2 pozitif esansiyel trombositoz ve buna eşlik eden portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu ve edinsel von Willebrand hastalığının birlikte görülmesinin yönetim zorluklarını ortaya koymaktadır. Özellikle AvWD'nin, yüksek trombosit sayılarında gelişebilecek kanama riskini artırabileceği ve tedavi planını doğrudan etkilediği vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositemi, JAK2 V617F, Budd-Chiari sendromu, edinilmiş von Willebrand hastalığı, pediatrik tromboz, trombosit aferezi, ruxolitinib

Kaynaklar

1) Putti MC, Bertozzi I, Randi ML. Essential Thrombocythemia in Children and Adolescents. Cancers (Basel). 2021;13(23):6147.
2) Randi, M. L., Bertozzi, I., & Putti, M. C. Contemporary management of essential thrombocythemia in children. Expert Review of Hematology.2019; 367–373.
3) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al. (2016). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed.). IARC.
4) Toprak SK, Tek I, Karakuş S, Gök N, Kurşun N. Does reactive thrombocytosis observed in iron deficiency anemia affect plasma viscosity? Turk J Haematol. 2012, 29:248-53.
5) Dixon N. Et al. Pediatric Thrombocytosis: A Retrospective Analysis of 60 Cases. Pediatr Hematol Oncol. 2012;29(5):400-406.
6) Ameen M, Siddiqui K, Khan S, Saleh M, Al-Jefri A, Al-Musa A. Essential Thrombocythemia in Children: A Retrospective Study. J Hematol. 2021;10(3):106-113.
7) Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential thrombocythemia, and polycythemia vera. Blood. 2011;118(12):3112-20.
8) Ding W, Li D, Zhuang C, Wei P, Mou W, Zhang L, Liang H, Liu Y. Essential thrombocythemia during treatment of acute myeloid leukemia with JAK2 V617F mutation: A case report of a CARE-compliant article. Medicine . 2018;97(27):e11331.
9) Farruggia P, D'Angelo P, La Rosa M, Scibetta N, Santangelo G, Lo Bello A et al. MPL W515L mutation in pediatric essential thrombocythemia. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(8):E52-4.
10) Tokgoz H, Caliskan U, Yüksekkaya HA, Kucukkaya R. Essential thrombocythemia with Mpl W515 K mutation in a child presenting with Budd-Chiari syndrome. Platelets. 2015;26(8):805-8.
11) Yee MEM, Batsuli G, Chonat S, Park S. Thrombocytosis with acquired von-Willebrand disease in an adolescent with sickle cell disease. Clin Case Rep. 2021;9:457–460.
12) Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers (Basel). 2020;12(7):1746



Şekil 1.

Pediatrik Akut Lösemiler

P-68 **Referans Numarası: 221**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ PEDİATRİK HİPERLÖKOSİTOZLU OLGULARIN 25 YILLIK RETROSPEKTİF ANALİZİ: LÖKOFEREZ ORANLARI, KLİNİK SONUÇLAR VE SAĞKALIM

Aybike Koç[1], Şebnem Apaydın[1], Dildar Bahar Genç[1], Zeynep Yıldız Yıldırmak[1]

[1]Sbü Şişli Hamidiye Etfal Suam, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş: Hiperlökositoz (HL), çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemili (ALL) olgularında tanıda görülen ve metabolik, solunumsal, nörolojik komplikasyonlar gibi ciddi morbiditeyle ilişkili, ≥100×10^9/L şeklinde tanımlanan hematolojik acil bir durumdur (1,2). ALL'li çocukların %10,2 ila %19,2'sinde görülür (3).HL'un yönetiminde erken tanı, hızlı müdahale kritik öneme sahiptir. Tedavide destekleyici önlemler, indüksiyon kemoterapisi, hidroksiüre, kemoterapiyle birlikte lökoferez (LFZ) gibi agresif yöntemlerle dolaşımdaki lösemik blast hücre sayısının azaltılmasını amaçlanır. Ancak LFZ'in etkinliği ve uygulanabilirliği üzerine tartışmalar devam etmektedir (4).Bu çalışmada tanı sırasında hiperlökositozu olan pediatrik ALL hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyonları ve sağkalım oranları ele alındı.

Yöntem: Ocak 2000 - Haziran 2025 tarihleri arasında kurumumuzda ALL tanısı alan, 18 yaş altı ve başlangıç lökosit sayısı ≥100×10^9/L olan hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, immünfenotipleri, LFZ uygulama durumu, olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS) oranları değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 ile yapıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı; p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 339 pediatrik ALL hastasının %13,8'i (n=47) tanıda HL ile başvurdu. Bunların %68,'i (n=32) erkek %31,9'u (n=15) kız; %63,8'i Common B-ALL, %36,2'si ise T-ALL idi. Tanıda hiperlökositoz oranı B-ALL hastalarında %15,2 iken, T-ALL hastalarında %38,6 olarak saptandı.

LFZ yapılan hasta sayısı 4 (%8,5) idi. LFZ yapılan hastaların tanı anındaki ortalama lökosit sayısı 445 × 10^9/L (min: 202 – maks: 609), yapılmayanlarda ise 208 × 10^9/L (min: 103 – maks: 521) idi. Tedavide hiç rasburikaz kullanılmadı. Hidrasyon, allopurinol, indüksiyon tedavileri sonrası lökosit sayısı medyan 3. günde <100×10^9/L'ye geriledi. Lökosit düşüş hızı 1. gün %16,29, 2. gün %32,2 ve 3. gün %48,8 olarak gözlendi. Tümör lizis sendromu (TLS) gelişen hastaların TLS'den çıkma süresi 3 medyan gündü. HL'lu hastaların ilk 30 gününde %12,7'sinde (n=6) nörolojik, %2,1'inde (n=1) pulmoner komplikasyon gelişti. Nörolojik komplikasyon oranı LFZ yapılanlarda (%25), yapılmayanlara (%11,6) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,432). Bu bulgular, komplikasyonların LFZ'den ziyade lökostaza bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir. LFZ uygulanan hastalarda tedaviye bağlı ciddi bir komplikasyon izlenmedi.

LFZ yapılma durumu ile cinsiyet (p=0,152), nüks (p=0,756) ve mortalite (p=0,756) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tanı anından kemoterapi başlanmasına kadar geçen ortalama süre LFZ yapılan hastalarda 4,5 gün, yapılmayanlarda 7 gün olup bu fark anlamlı değildi (p=0,2). Tanıdan itibaren nüks veya ölüm gelişimine kadar geçen süreyle LFZ yapılma durumu arasında anlamlı fark bulunmadı (nüks için p=0,487; ölüm için p=0,165).

LFZ uygulanan hastaların çoğu T-ALL fenotipindeydi(p=0,030). T-ALL grubunda tanı anı ortalama lökosit sayıları diğer immünfenotiplere göre daha yüksekti (p=0,17). TLS gelişen hastalarda ortalama lökosit düzeyleri daha yüksekti (p=0,041).

Sitogenetik inceleme yapılan hastaların %4'ünde hiperdiploidi, hipodiploidi vardı. En sık %30 ile t(9;22) translokasyonu saptandı.

HL'lu ALL hastalarının 25 yıllık izleminde 5 ve 10 yıllık genel sağkalım (OS) oranları sırasıyla %67 ve %66; olaysız sağkalım (EFS) oranları %68 ve %62 idi.

Sonuç: Çalışmamızda HL'lu olguların çoğu yüksek başlangıç lökosit düzeyine sahip olup, özellikle T-ALL fenotipi ile anlamlı ilişki göstermiştir. LFZ yalnızca küçük bir hasta grubunda uygulanmış ve genellikle çok yüksek lökosit düzeyine ve T-ALL fenotipine sahip hastalarda tercih edilmiştir; uygulanan olgularda ciddi tedaviye bağlı komplikasyon izlenmemiştir. LFZ'in çocukluk çağı lösemilerinde kullanımı nadir olup, etkinliği ve gerekliliği hâlen tartışmalıdır. HL'li hastalar erken dönemde nüks ve mortalite açısından daha yüksek risk taşırken, bu dönemi atlatanlarda uzun dönem klinik seyir stabil olmuştur. Bulgular, HL'lu pediatrik ALL hastalarında erken tanı ve uygun destek tedavilerinin kritik öneme sahip olduğunu ve agresif girişimlerin bireysel hasta özelliklerine göre dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: hiperlökositoz, lökoferez, pediatrik akut lenfoblastik lösemi

Kaynaklar

1. Abla O, Angelini P, Di Giuseppe G, Kanani MF, Lau W, Hitzler J, et al. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Mar;38(2):111–7.
2. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic Leukemias and Leukostasis: A Review of Pathophysiology, Clinical Presentation and Management. Leuk Lymphoma. 2000 Jan;39(1–2):1–18.
3. Kittivisuit S, Jongthitinon N, Sripornsawan P, Songthawee N, Chavananon S, Limratchapong C, et al. Hyperleukocytosis in Childhood Acute Leukemia: Early Complications and Survival Outcomes. Cancers (Basel). 2023 Jun 6;15(12):3072.
4. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? Transfusion and Apheresis Science. 2018 Feb;57(1):4–7.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-69 **Referans Numarası: 223**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN NADİR BİR GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) TUTULUMU: MEFV MUTASYONU VE GVHH İLİŞKİLİ NADİR BİR Olgu:

Furkan Özden[1], Edibe Sevde Eker[1], Haşim Atakan Erol[1], İstemi Serin[1], Cemal Bes[1], Şeniz Öngören[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT), hematolojik malignitelerde küratif tedavi seçeneğidir. Bu işlemin en önemli komplikasyonlarından biri graft versus host hastalığıdır (GVHH). GVHH sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğeri tutmakta olup nadiren başka organları da etkileyebilir. Kardiyak tutulum GVHH'de nadir olup, genellikle diğer sistem tutulumları ile birlikte görülmektedir. İzole perikardit, literatürde sınırlı sayıda bildirilen atipik bir prezantasyondur. Perikardit etiyolojisinde enfeksiyon, otoimmünite, neoplazi ve ilaç toksisitesi başta gelir; bu nedenler dışlandıktan sonra GVHH ve nadiren otoinflamatuar süreçler (örneğin Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)) akla gelmelidir.

Bu sunumda, B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanısıyla izlenen ve AKİT sonrası D+84. günde ateş nedeniyle başvuran bir hastada, infeksiyöz ve otoimmün nedenler dışlandıktan sonra perikardiyal effüzyon saptanan ve izole perikardit ile GVHH tanısı alan nadir bir olgu sunulacaktır.

Olgu Sunumu: 45 yaşında kadın hasta, 08.10.2024 tarihinde halsizlik, çarpıntı ve morarma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Lökosit: 236,000/mm^3 saptandı, periferik yayma ve kemik iliği biyopsisi ve akan hücre analizi ile B-ALL tanısı aldı. Kemik iliği materyalinden yapılan floresan in sutu hibridizasyon incelemesinde %99 oranında Mixed-Lineage Methyltranferase (MLL) dokusunda yeniden düzenleme ve %99 oranında translokasyon (4,11)(q21,q23) gözlemlendi. Önce Hyper-CVAD (Siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon) 1A ve (Yüksek doz metotreksat, Sitarabin (ARA-C)) 1B tedavilerini aldı. AKİT öncesinde 11.12.2024 tarihinde yapılan kemik iliği aspirasyon örneğinde minimal rezidüel hastalık (MRD) pozitif sonuçlanması üzerine Blinatumomab köprü tedavisi uygulandı.

Fludarabin + Total Vücut Işınlanması hazırlık rejimini takiben akraba dışı donöründen AKİT yapılan hastanın, nakil sonrası D+84'te 38 derece ve üzeri ateş ve üst ekstremitede ince tremor nedeniyle yatışı yapıldı. Siklosporin düzeyi yüksek saptanan hastada ilaç toksisite düşünülerek doz azaltıldı, eş zamanlı yapılan elektromiyolografik incelemede siklosporin ilişkili olduğu düşünülen duysal + motor etkilenimli nöropati görülmesi üzerine siklosporin kesildi. Kan, idrar, kateter kültürlerinde, birden fazla örnekte anlamlı mikrobiyolojik üreme olmadı. Sitomegalavirüs Deoksiribonükleik Asit (CMV-DNA), Epstein-Barr Virüs DNA negatif sonuçlandı. Anti nükleer antikor (ANA), romatoid Faktör (RF) ve bakılan diğer panel (Anti-dsDNA, Anti-Sm, Anti SSA, Anti-SSB, Anti SCL) negatif olarak sonuçlandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kemik iliği örneklemelerinde enfektif patojene yönelik patolojik veya mikrobiyolojik kanıta rastlanılmadı, nüks bulgusu yoktu, MRD %0 olarak sonuçlandı. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözafageal ekokardiyografi (TEE), göz dibi muayenesinde bir bulgu

saptanmadı. Abdomen, toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde enfektif odak, abse ve ateş ya da akut faz yüksekliğini açıklayacak durum görülmedi. Persistan ateşin devamı ve akut faz yüksekliğini sebatı üzerine Pozitron Emüzyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) planlandı. PET/BT'de perikardiyal efüzyon içinde Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu izlendi. Yenilenen TTE'de posterior perikardiyal alanda 15 mm, sağ ventrikül komşuluğunda 17 mm effüzyon izlendi, tamponad bulgusu yoktu. Perikard sıvısından gönderilen akan hücre analizi sitopatoloji hastalık nüksü lehine değildi; sıvı kültürü, mantar örneklemleri, adenozin deaminaz (ADA), tüberküloz örneklemleri (TBC PCR, mikobakteri kültürü, aside rezistans bakteri boyamaları) negatif sonuçlandı. Klinik ve radyolojik bulgularla enfeksiyon ve ilaç toksisitesi dışlandı; izole perikardit GVHH lehine değerlendirildi.

Sistemik steroid (prednizolon 1 mg/kg) başlandı. Semptomlarda ve labaratuvar parametrelerinde düzelme olmasına rağmen tam iyileşme ve radyolojik tam gerileme sağlanamadı. Perikardit atağı sonrası otoinflamatuar zemin açısından yapılan eş zamanlı otoinflamatuvar panelde ise MEFV geninde c.2040G>C (p.Met680Ile) ve c.2177T>C (p.Val726Ala) heterozigot varyantlar saptandı. Nakil sonrası saptanan MEFV pozitifliğinin donör kaynaklı olabileceği düşünüldü. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde bu açıdan herhangi bir özellik yoktu. Donör de tekrar yapılan sorgulamaları ile hiç bir özgeçmiş soygeçmiş özelliği göstermemekteydi. AAA ile klinik ilişki olasılığı ve devam eden inflamatuar aktivite nedeniyle romatolojiye danışılarak interlokin-1 reseptör antagonisti tedaviye eklenildi; trombositopenik seyir olması sebebiyle kolşisin tedavisi uygun görülmedi. Benzer şekilde ruksolitinib de sitopenik seyir sebebiyle, temel kısıtlayıcı faktör olan trombosit engraftmanı yetmezliği (30-50,000 mm^3, replasman bağımlılığı bulunmamakta) göz önüne alınarak başlanamadı. En uygun tedavi olarak ekstrakorporeal fotoforez (EKF) tedavisine D+90'da başlanıldı. Son immünsüpresif tedavi planı altında (Steroid, interlökin-1 reseptör antogonisti, EKF) akut fazı negatifleşen ve klinik bulguları tamamen gerileyen hasta takibe alındı.

Tartışma: GVHH, AKİT sonrası gelişen immün aracılı bir komplikasyondur. En sık cilt, GİS ve karaciğer tutulumu görülürken, kalp tutulumu nadirdir. Kalp tutulumu genellikle perikardiyal effüzyon şeklinde karşımıza çıkar. İzole perikardit ise çok nadirdir ve literatürde az sayıda bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, otoimmün nedenler, ilaç toksisitesi ve tümoral infiltrasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olguda tipik infeksiyöz ve otoimmün nedenler dışlanmıştır. PET/BT'de FDG tutulumlu perikardiyal inflamasyon saptanmış bu durum GVHH ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Olguyu özgün kılan nokta, nakil sonrası yapılan genetik otoinflamatuar panelde MEFV mutasyonlarının saptanmasıdır. Bu durum, hematopoetik kimerizmin bir uzantısı olarak donör kaynaklı genetik yükün alıcıda saptanması olasılığını düşündürmektedir. AAA ile ilişkili MEFV varyantlarının varlığı, perikardiyal inflamasyonu tetikleyebilecek otoinflamatuar bir katkıyı düşündürebilir. Bu nedenle hastaya interlokin-1 reseptör antagonisti başlanılmıştır ve klinik ve labaratuvar olumlu cevap alınmıştır. Kendi olgumuzda steroid yanıtının optimal olmaması sebebiyle, devam etmekte olan trombosit engraftman yetmezliği göz önüne alınarak; planlanılabilecek ruksolitinib planlanılamamış, tedaviye EKF eklenilmek zorunda kalınmıştır.

Sonuç: GVHH klasik dışı tutulumlarla da seyredebilir. İzole perikardit, nadir bir GVHH bulgusu olabilir. Enfeksiyöz ve otoimmün nedenler dışlandıktan sonra PET/BT ve EKO bulguları eşliğinde GVHH akla gelmelidir. MEFV pozitifliğinin nakil sonrası donör kaynaklı olabileceği ve otoinflamatuar sürece katkı sağlayabileceği unutulmamalıdır. Steroid yetersiz vakalarda literatüre bakıldığında ruksolitinib etkin bir tedavi seçeneği gibi gözükmekle birlikte, vakamızda olduğu gibi kısıtlayıcıları mevcuttur. Literatür verisi eşliğinde değerlendirildiğinde, eşlik eden otoinflamatuar panel ile birlikte interlökin-1 reseptör antogonistlerinin kullanımı açısından ilk olma özelliği taşımaktadır

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, graft versus host hastalığı, perikardit, otoinflamatuar hastalık, interlökin-1 antagonisti, prognoz.

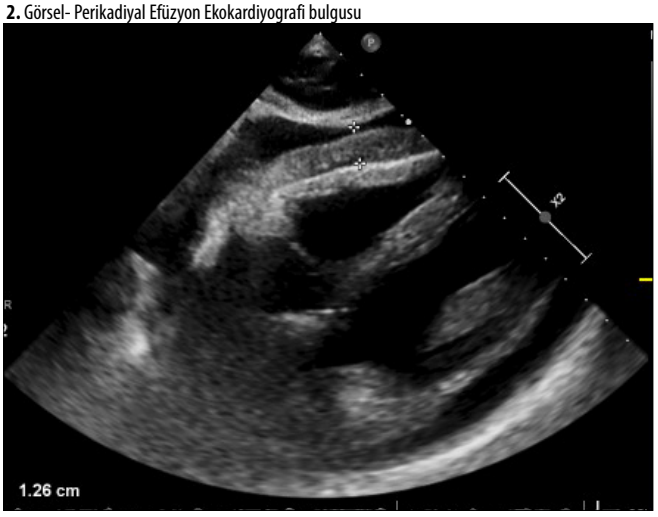
Kaynaklar

1. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 2011;117(11):3214-3219.
2. Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH consensus criteria. Blood. 2011;118(15):4242-4249.
3. Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, Couriel D, Alousi A, Cutler C, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. Haematologica. 2017;102(5):958-966.
4. Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, Jones D, O'Brien S, Verstovsek S, et al. Characteristics of adult acute lymphoblastic leukemia with mixed-lineage leukemia gene rearrangements: poor prognosis and prevalence of additional cytogenetic abnormalities. Cancer. 2006;106(2):337-345.
5. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of genetic factors in autoimmune and autoinflammatory diseases. Ann N Y Acad Sci. 2006;1069:91-107.
6. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al.

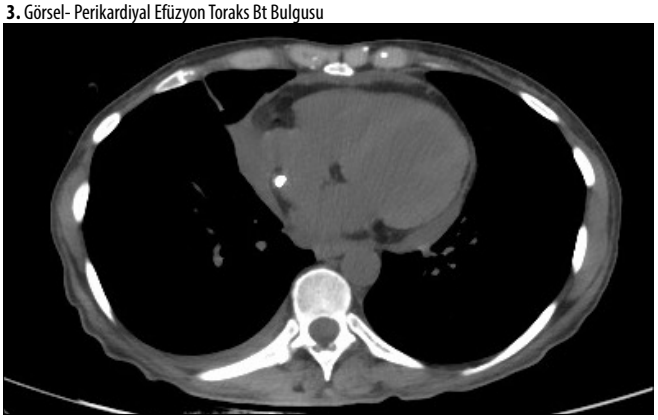
1. Görsel- Perikardiyal Efüzyon PET/BT bulgusu



2. Görsel- Perikadiyal Efüzyon Ekokardiyografi bulgusu



3. Görsel- Perikardiyal Efüzyon Toraks Bt Bulgusu



Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-70 **Referans Numarası: 227**

KLL RELAPSINDA AKALABRUTİNİB İLE GELİŞEN SESSİZ KARDİYOPULMONER FIRTINA

Bilge Çiloğlu[1], Ali İhsan Gemici[2], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi
[3]İzmir

Amaç: Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri, KLL tedavisinde özellikle yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda kemoterapiye alternatif olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ajanlar AF,HT, kanama ve nadiren KKY gibi kardiyovasküler toksisitelerle ilişkilidir.

Zanubrutinib ve acalabrutinib, kronik lenfositik lösemi (KLL) ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) tedavisinde kullanılan yeni nesil Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleridir. Birinci nesil BTK inhibitörü ibrutinib'e kıyasla daha düşük kardiyotoksisite göstermişlerdir. Ancak, zanubrutinib ve acalabrutinib arasındaki kardiyovasküler sonuçları karşılaştıran sınırlı veri bulunmaktadır.

Bu bildiride, akalabrutinib tedavisi sonrası kısa sürede ağır sol ventrikül disfonksiyonu, plevral efüzyon ve kalp yetersizliği gelişen komplike bir KLL olgusu sunulmakta; BTK inhibitörlerinin kardiyak toksisiteleri, ayırıcı tanı güçlükleri ve tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır.

Olgu: 76 yaşında erkek hasta; benign prostat hiperplazisi (BPH), tip 2 diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) dışında belirgin komorbiditesi olmayan bir olguydu. 2013 yılından itibaren persistan lökositoz ile takip edilmekteydi. 2017'de servikal lenfadenopatilerin (LAP) saptanması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisi ile küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı aldı. Sitogenetik incelemede 13q delesyonu pozitif, 17q delesyonu negatif ve trizomi 12 pozitif saptandı. Hastanın poliklinik takiplerinde hastalık progresyonu gelişmesi üzerine 2019'da R-Benda tedavisi başlandı ve 6 kür sonunda remisyon elde edildi.

2022'de hasta non-kovalent BTK inhibitörü nemtabrutinib içeren bir klinik çalışmaya dahil edildi; ancak 10 Haziran 2024'te gelişen grade 4 hiponatremi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Temmuz 2024'te progresif aksiller LAP'lar üzerine rituksimab + venetoklaks başlandı; ancak izlemde aksiller bölgelerde belirgin progresyon izlendi ve sol aksillada 7x10 cm, sağ aksillada 5x5 cm boyutlarında bulky kitleler gelişti. Lenfosit ikilenme süresinin kısalığı ve tedavi yetersizliği nedeniyle kovalent BTK inhibitörü başlanmasına karar verildi. Daha önce non-kovalent ajan kullanmış olması göz önünde bulundurularak yeniden başvuru sonrası, 10 Ocak 2025'te üçüncü basamak tedavi olarak akalabrutinib başlandı.

Takiplerinde Temmuz 2025'te zona zoster enfeksiyonu gelişmesi üzerine antiviral tedavi (valasiklovir) başlanarak hasta, eşlik eden hiponatremi tedavisi amacıyla servise interne edildi. Önceki toraks görüntülemelerinde plevral effüzyon saptanmayan hastada yatışının 2. haftasında servis izleminde oksijen ihtiyacı gelişmesi üzerine çekilen HRCT'de bilateral plevral efüzyon (sağda 6 cm, solda 3 cm) görüldü. Göğüs cerrahisi tarafından sağa plevral tüp drenajı uygulandı ve transüda nitelikli sıvı boşaltıldı.

Başlangıç ekokardiyografisinde (Ocak 2025) LVEF %55 ve hafif mitral yetersizlik saptanmışken, 27 Temmuz 2025'te yapılan kontrolde LVEF %20–25'e gerilemiş, ileri mitral yetersizlik ve triküspit kapakta patoloji raporlandı. Bulgular, BTK inhibitörü sonrası gelişen konjestif kalp yetmezliği ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; tedavi öncesi normal kardiyak fonksiyonlara sahip olan hastada, akalabrutinib başlanmasını takiben yalnızca 6–7 ay içinde ağır sol ventrikül disfonksiyonu ve semptomatik plevral efüzyon gelişmiştir.

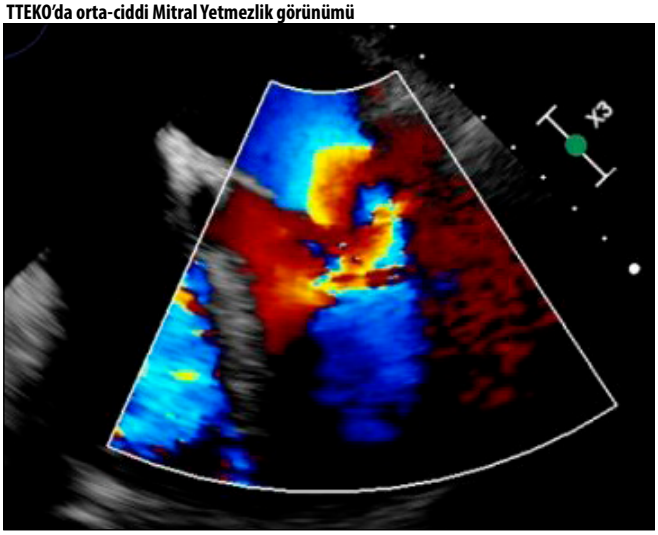
Sonuç: Bu olgu, yeni nesil BTK inhibitörlerinden akalabrutinib tedavisinden kısa süre sonra gelişen ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ve plevral efüzyon tablosunu ortaya koymaktadır. Literatürde nadir bildirilen bu komplikasyon, BTK inhibitörleri kullanan KLL hastalarında kardiyak yan etkilerin dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamakla beraber BTK inhibitörleri ile ilişkili potansiyel olarak ciddi kardiyak toksisitelerin farkındalığını artırmakta ve klinisyenlere tedavi süresince multidisipliner izlem gerekliliğini hatırlatmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akalabrutinib, BTK inhibitörleri, Yeni nesil BTK inhibitörleri, KLL

Kaynaklar

ASH 2024; The Cardiovascular Outcomes Difference between Acalabrutinib and Zanubrutinib: A Retrospective Cohort Study Using Real-World Data

TTEKO'da orta-ciddi Mitral Yetmezlik görünümü



Yeni nesil BTK inhitörlerinin Kardiyopulmoner toksisite kıyaslaması

İlaç	Kardiyak Yan Etki	Görülme Sıklığı	Pulmoner Yan Etki	Görülme Sıklığı	Kaynak
İbrutinib	Atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, nadiren kalp yetmezliği	%10-16 (AF), %20-25 (HT)	Dispne, nadiren plevral efüzyon	<%5	Byrd et al., NEJM 2014; Brown et al., Blood 2017
Acalabrutinib	Daha düşük oranda AF ve HT	%3-5	Dispne nadir, plevral efüzyon çok nadir	<%2	Byrd et al., Blood 2021
Nemtabrutinib (non-kovalent BTKi)	Uzun dönem güvenlik verileri kısıtlı; kardiyak toksisite daha az	Bilinmiyor	Pulmoner yan etki sınırlı vaka raporları	-	Mato et al., JCO 2022
Zanubrutinib	AF ve HT daha düşük	%2-4	Pulmoner yan etki nadir	<%2	Tam et al., Blood 2020

Oksijen ihtiyacı gelişen hastadan görülen kontrol HRCT'dekı bılateral plevral mayıı görünümü



Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-71 **Referans Numarası: 229**

9. KROMOZOM İNVERSİYONUNUN HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA YERİ VAR MI?

Burçak Demir[1], İstemi Serin[2]

[1]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Kromozom 9'un inversiyonu inv(9), en yaygın yapısal dengeli kromozomal varyasyonlardan biri olarak bilinmektedir. Kromozom 9, yapısal yeniden düzenlemelere, özellikle de perisentrik inversiyonlara karşı oldukça hassastır. Bu varyasyonun henüz kanıtlanmış bir klinik önemi yoktur. Genellikle kalıtsal olup, de novo vakalar da bildirilmiştir. Literatürde inv(9) ile yapılan çoğu çalışma tekrarlayan düşükler ve infertiliteyle ilgilidir.

Hematolojik hastalık ilişkili bildirim daha sınırlı olmakla birlikte esansiyel trombositemili (ET) ve akut myeloid lösemili (AML) iki vaka mevcut olup, vaka sunumumuzda biz iki vaka bildirmekteyiz.

Olgu Sunumları

Olgu 1: 52 yaşında kadın hasta trombositopeni etiyolojik değerlendirilmesi amacıyla dahiliye polikliniğinden yönlendirildi. Bilinen Hashimoto tiroiditi dışında komorbidite öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde anlamlı özellik yoktu. Başvuru anı laboratuarında lökosit 4420 / mm^3, nötrofil 2000 /mm^3, hemoglobin 12,5 gr/dl, trombosit 44000 /mm^3, ek anlamlı özellik yoktu. Periferik kan yaymasında tipik hücre izlenmedi, anlamlı bulgu yoktu, sayım ile uyumlu idi. Viral serolojide anlamlı özellik yoktu (Anti-HIV, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV negatif), romatolojik hastalık paneli negatif sonuçlandı (Anti-nükleer antikor, anti-dsDNA), antifosfolipid paneli, kompleman 3 and 4). Kontrastlı boyun, toraks, batın tomografisinde hepatosplenomegalisi yoktu, lenfadenopati izlenmedi, ek patolojik bulgu yoktu. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde hipolobule formda mikromegakaryosit ile tanımlanabilir dismegakaryopoez bulguları mevcuttu, megakaryosit artışı eşlik ediyordu; infiltrasyon lehine bulgu yoktu. Kromozom analizi 46, XX, inv(9) (p11q13) [10] olarak sonuçlandı, miyelodisplastik sendrom fluorescent in situ hybridization panelde anlamlı özellik yoktu (5q31, 7q31, 20q12 deletions, trizomi/monozomi 8, trizomi/monozomi 7). Kanama bulgusu olmayan hasta tedavisiz takibe alındı.

Olgu 2: 50 yaşında kadın hasta, halsizlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Bilinen komorbiditesi olmayan, ilaç kullanımı olmayan hastanın fizik muayenesinde anlamlı özellik yoktu. Başvuru anı laboratuarında lökosit 7280 /mm^3, nötrofil 4670 /mm^3, hemoglobin 13,5 gr/dl, trombosit 22000 /mm^3, ek anlamlı özellik yoktu. Periferik kan yaymasında tipik hücre izlenmedi, anlamlı bulgu yoktu, sayım ile uyumlu idi. Viral serolojide anlamlı özellik yoktu (Anti-HIV, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV negatif), romatolojik hastalık paneli negatif sonuçlandı. (Anti-nükleer antikor, anti-dsDNA), antifosfolipid paneli, kompleman 3 and 4). Kontrastlı boyun, toraks, batın tomografisinde hepatosplenomegalisi yoktu, lenfadenopati izlenmedi, ek patolojik bulgu yoktu. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde immun trombositopeniyi destekler nitelikte megakaryosit artışı izlendi, infiltrasyon, displazi lehine bulgu yoktu. Kromozom analizi 46, XX, inv(9) (p11q13) [12] olarak sonuçlandı, miyelodisplastik sendrom fluorescent in situ hybridization panelde anlamlı özellik yoktu (5q31, 7q31, 20q12 deletions, trisomy/monosomy 8, trisomy/monosomy 7). Hematoloji servisine interne edilen hastaya deksametazon 40 mg/gün D1-4 ve immunglobulin 0,5 gr/kg/gün D1-2 başlandı. Hasta tedavisinin 4. Gününde anlamlı kanama bulgusu olmaksızın taburcu edildi.

Tartışma: Perisentrik inversiyonlar, sentromer içerisinden çıkan parçanın ters döndükten sonra tekrar birleşen bir kromozomun her iki kolundaki kırıklarından kaynaklanır. Perisentrik inv(9) sentromeri içine alan kırılma ve yeniden birleşmeyle ortaya çıkmaktadır. Sitogenetik olarak dengeli mutasyonlar olup, genellikle anormal fenotipe neden olmazlar.

İTP ön tanısı ile takibe aldığımız iki hastada da kromozom 9'un heterokromatik bölgesinin inv(9) varyasyonlarını tespit ettik. Bugüne kadar neoplazik bir edinilmiş inv(9)'a dair Wan ve ark tarafından ET'li bir vaka ve Betz ve ark tarafından AML'li bir vaka bildirilmiştir. Vakalarımızın ortak özelliği trombositopeni ile prezente olması olup, sadece birinin aşikar displazisinin olmasıdır. Bu bağlamda displazisi de var olan bir vakamız, Betz ve ark bildirdiği AML vakası ile ilişkilendirilebilir. Nitekim bildirdikleri vakanın miyelodisplastik sendromdan dönüşmüş AML olmadığını gösteren bir kanıt da yoktur.

İki trombositopenik vakamızın da İTP de olduğu gibi steroide tam yanıt vermesi, inv(9) heteromorfizminin immünite ilişkili çalışmalara gereksinimini doğurmuştur. Literatürde henüz İTP ile prezente bir inv(9) varyasyonu bildirilmemiştir. Anayapısal karyotiplerde inv(9) kromozomu her zaman ailesel olarak bildirilmiş, bugüne kadar de novo olgular tanımlanmamıştır.

Hematolojik hastalığı olan bireylerde yürütülen güncel araştırmalardan biri, anayapısal inv(9)'un kök hücre nakli sonrasında gecikmiş engraftman veya bozulmuş hematopoietik yeniden yapılanma ile ilişkili olup olmadığını sorgulanmasıdır. Manola ve arkadaşları allojenik nakil yapılan anayapısal inv(9) varyasyonu sahip 6 hastanın allojenik nakil sonrası gözleminde engrafman sürelerinde bir gecikme olmadığını, yani inv(9) un hematolojik iyileşmeyi olumsuz etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak sınırlı sayıda hasta olması ve diğer tedaviye bağlı faktörlerin tam ayrıştırılamaması nedeniyle kesin bir yargıya varmak zordur.

Farklı klinik tablolarda inv(9) varlığı gösterilmesi, inv(9) ile doğrudan bir ilişki kurdurmamıştır. İnv(9) kromozomları, kırılma noktaları tekrarlayan dizilerde olduğundan klinik önemsiz kabul edilir. Bununla birlikte edinilmiş inv(9), sitogenetik düzeyde sık görülen heteromorfik inv(9) ile benzer bir görünüm sergileyebilir; ancak bu durumda inversiyonun kırılma noktaları, klasik inv(9)'da yer alan tekrarlayan dizilerin ötesinde, ökromatin bölgelerinde konumlanmış olabilir. Bir genin bu kırılma noktaları aracılığıyla kesintiye uğraması ya da belirli bir genetik bölgenin farklı bir lokasyona taşınması, neoplazinin ortaya çıkmasına yol açabilen iyi tanımlanmış mekanizmalardır.

Dokuzuncu kromozomun proksimal kısa kolu çeşitli kötü huylu hastalıklarda rol oynamaktadır. Bu nedenle kırılma noktaları potansiyel olarak hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir. Edinilmiş inv(9) görünüşte yaygın heteromorfizme benzese de kırılma noktaları ötesinde genleri etkileyebilir veya 9q13 bölgesinde neosentromer aktivasyonu ile oluşabilir. Bu tür epigenetik olayların kanser gelişiminde rolü bilinmektedir. Sonuç olarak, edinilmiş inv(9) nadir görülür, mekanizması çeşitlilik gösterebilir ve klinik önemi henüz bilinmemektedir.

Vakalarımızda olduğu gibi immün mekanizmalar ve benign hematoloji ile ilişkisi veya primer hematolojik neoplaziler üzerine tanımlanmış etkisini ortaya koymak amacıyla prospektif analizlere ve fazla sayıda bildirilmiş vaka sunumlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: 9.kromozom inversiyonu, inv(9), perisentrik inversiyon, trombositopeni,hematolojik hastalık

Kaynaklar

1. Hsu LY, Benn PA, Tannenbaum HL, Perlis TE, Carlson AD. 1, 9, 16 ve Y kromozomlarının dört büyük etnik gruptaki kromozomal polimorfizmleri: geniş bir prenatal çalışma. Am J Med Genet. Ocak 1987; 26(1):95-101. doi: 10.1002/ajmg.1320260116.
2. Yamada K. 4300 Japon bireyde inv(9) kromozomlarının populasyon çalışması: görülme sıklığı, cinsiyet farklılığı ve klinik önemi. Jpn J Hum Genet. Aralık 1992; 37(4):293-301. doi: 10.1007/BF01883320.
3. Elbistan M, Şengül T, Kara N, Karakuş N, Güven D. Perisentrik inversiyon 9 gözlenen olguların değerlendirilmesi. JHS. 2012; 21(2):82-6.
4. Wan TS, Ma SK, Chan LC. Esansiyel trombositemide edinilmiş kromozom 9 perisentrik inversiyonu. Hum Genet. Haziran 2000; 106(6):669-70. doi: 10.1007/s004390050041.
5. Betz JL, Behairy AS, Rabionet P, Tirtorahardjo B, Moore MW, Cotter PD. Edinilmiş inv(9): bunun önemi nedir? Cancer Genet Cytogenet. 1 Temmuz 2005; 160(1):76-8. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2004.12.002.
6. Muthuvel A, Ravindran M, Chander A, Subbian C. Kısırlığa yol açan kromozom 9 perisentrik inversiyonu ve ardından başarılı tüp bebek uygulaması. Niger Med J. Mart-Nisan 2016; 57(2):142-4. doi: 10.4103/0300-1652.182080.
7. Manola KN, Harhalakis N, Symeonidis A, Rigana H, Stavropoulou C, Karakasis D, Tiniakou M, Baltathakis I, Stamouli MI, Zoumbos N, Pantelias GE, Sambani C. Kök hücre nakli sonrası hematopoietik iyileşme ve kromozom 9'un anayapısal perisentrik inversiyonu. Ann Hematol. Eylül 2006; 85(9):611-5. doi: 10.1007/s00277-006-0146-9.
8. Rivera H, Vassquez AI, Ayala-Madrigal ML, Ramirez-Dueñas ML, Davalos IP. Ailesel dengesiz ters dönmüş Y kromozomunun alfa uydu dizilerinden yoksun sentromeri. Ann Genet. 1996; 39(4):236-9.
9. Bukvic N, Susca F, Gentile M, Tangari E, Ianniruberto A, Guanti G. Alfa-satellit dizisi saptanmayan fonksiyonel bir sentromere sahip olağandışı dikentrik Y kromozomu. Hum Genet. Nisan 1996; 97(4):453-6. doi: 10.1007/BF02267065.
10. Tyler-Smith C, Corish P, Burns E. Neosentromerler, Y kromozomu ve sentromer evrimi. Chromosome Res. Ocak 1998; 6(1):65-7. doi: 10.1023/a:1017102926419.
11. Rivera H, Gutiérrez-Angulo M, González-Garcia JR. Kromozom 9qh inversiyonları gerçek inversiyonlar olmayabilir. Hum Genet. Temmuz-Ağustos 1999; 105(1-2):181-4. doi: 10.1007/s004399900072.
12. Pellet P, Hillion J, Carroll AJ, Crist WM, Brouet JC, Tsapis A. 9p11 kromozom anormalliği olan malign hücrelerde kırılma noktası lokalizasyonundaki heterojenlik. Leukemia. Haziran 1991; 5(6):468-72.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-72 **Referans Numarası: 230**

SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: İLERİ YAŞ BİR KADINDA NADİR BİR OLGU SUNUMU

Gül Bıçak[1], İstemi Serin[2], Hanife Usta Atmaca[2,1]

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

Giriş: Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), eritrositlerin otoantikorlar aracılığıyla parçalanması ve anemi gelişmesiyle karakterize nadir bir

hematolojik bozukluktur. Genel insidansı yılda yaklaşık 0,8–3 olgu/100.000 kişi olarak bildirilmiştir; prevalans ise yaklaşık 17/100.000 civarındadır. En sık görülen alt tipi olan sıcak tip OİHA (w-AIHA), erişkin OİHA olgularının yaklaşık %70–80'ini oluşturmaktadır. Soğuk tip OİHA'ysa oransal olarak daha nadirdir ve toplam olgularda genellikle %16–32 arasında yer alır. Ayrıca yaş faktörü önemlidir: OİHA'nın görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, sıcak tip form özellikle ileri yaşlarda daha sık karşılaşılmaktadır. Literatürde OİHA olgularının önemli bir kısmı sekonder nedenlerle ilişkilidir. Özellikle ileri yaşta ortaya çıkan olgularda lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün bağ dokusu hastalıkları ve enfeksiyonların ayırıcı tanıda dışlanması, tanısal yaklaşımın ayrılmaz bir parçasıdır.

Olgu Sunumu: 78 yaşında kadın hasta, üç gündür devam eden yaygın sarılık ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde demans dışında özellik yoktu, düzenli ilaç kullanımı bulunmuyordu. Fizik muayenede ikterik skleralar ve cilt, batın hassasiyeti mevcuttu; hepatosplenomegali saptanmadı. Laboratuvar sonuçlarında ağır anemi (Hgb: 4,8 g/dL), indirekt bilirubinde artış (i.bil: 4,74 mg/dL), retikülositoz (%5,71), haptoglobulin düşüklüğü (<0,8 g/L) ve LDH yüksekliği (520 U/ L) mevcuttu. Periferik yaymada sferositler, bazofilik noktalanma ve polikromazi izlendi. Direkt Coombs testi +4 pozitif bulundu.

Tedavi olarak prednizolon (1 mg/kg/gün) başlandı, B12 ve folik asit replasmanı yapıldı. Sekonder nedenler açısından yapılan serolojik testlerde viral enfeksiyonlara ait akut faz bulgusu saptanmadı; ANA 1:100 pozitif, minimal düşük C3 ve normal C4 düzeyleri mevcuttu. Toraks BT'de bilateral perihiler bölgede buzlu cam dansiteleri, abdomen BT'de safra çamuru ve pankreatit bulguları izlendi. Takip sırasında yapılan kemik iliği incelemesinde eritroid seride hiperselülerlik, sağa kayma ve megaloblastoid değişiklikler, megakaryositlerde hafif sayısal artış ve morfolojik farklılıklar saptandı; retikülin boyasında grade 1/3 düzeyinde fibrozis, demir birikimi saptanmadı ve lenfoid infiltrasyon lehine bulgu görülmedi.

Takipte hemoglobin düzeyleri yükseldi (8,1 g/dL), bilirubin değerleri normale döndü. Hasta hematoloji ve dahiliye poliklinik takibine alındı.

Bu bulgular, ileri yaşta ortaya çıkan yeni OİHA olgularında sekonder neden araştırmasının kritik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle bu hastada ANA pozitifliği ve hafif komplement düşüklüğü, altta yatan otoimmünite olasılığını düşündürmüş, ancak takipte malignite veya belirgin sistemik hastalık lehine bulgu saptanmamıştır.

Sonuç: Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi, özellikle ileri yaşta ortaya çıktığında hızlı tanı ve tedavi gerektiren nadir fakat ciddi bir hematolojik acildir. Erken dönemde başlanan uygun immünsüpresif tedavi, mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde azaltabilir. İleri yaş hastalarda ortaya çıkan yeni OİHA olgularında sekonder nedenlerin titizlikle araştırılması, tanısal sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu olgu, ileri yaşta gelişen sıcak tip OİHA'da multidisipliner yaklaşımın ve erken müdahalenin prognozu olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Otoimmün hemolitik anemi , Sıcak tip , İleri yaş , Coombs testi

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-73 **Referans Numarası: 232**

BRUTONKİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ İLE ETKİN VE UZUN SÜRELİ YANIT ELDE EDİLEN RELAPS MANTLE HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[2], Derya Demirtaş[2], Fergün Yılmaz[2], Tayfur Toptaş[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2], Işık Atagündüz[2]

[1]Bursa Şehir Hastanesi
[2]Marmara Üniversitesi

Öncesinde bilinen hastalığı olmayan 64 yaşında kadın hasta merkezimize vücut genelinde kızarıklık ve sırt ağrısı ile başvurdu. Hastanın 4 aydır olan gece terlemesi ve belirgin kilo kaybı vardı. servikal, aksiller lenfadenopatileri palpable olan hastanın dalak kot altı 4 cm ele geliyordu. Yapılan lenf nodu biyopsisi sonucunda mantle hücreli lenfoma tanısı alan hasta ECOG performans skoru 2 , Ann Arbor evre 4 B (Kemik iliği tutulumu) olarak değerlendirildi. Hastaya remisyon indüksiyonu olarak RCHOP/RDAHP kemoterapisi dönüşümlü olarak toplam 6 kür verildikten sonra konsolidasyon amacı ile otolog kemik iliği nakli yapıldı. Güncel yaklalşıma göre Rituksimab idamesi almayan hastada otolog nakilden 4 yıl sonra nüks gözlendi. Allojenik kök hücre nakli için değerlendirilen hasta yoğun tedaviyi kabul etmedi ve bir bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinib tedavisi 560 mg/gün olarak başlandı. Hastada tedavi başlandıktan 4 ay sonrasında PET-BT incelemesinde tama yakın remisyon gözlenirken hasta 60 aydan uzun süredir remisyonda izlendi. Hastada tedavi ile ilişkili herhangi bir yan etki görülmedi. Son yıllarda yapılan çalışmalar bruton kinaz inhibitörlerini mantle hücreli lenfoma tedavisinde etkili bir seçenek olarak karşımıza çıkarmaktadır. Yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda güvenli bir seçenek olması da bu tedavi seçeneğinin önemli bir artısıdır.

Anahtar kelimeler: Mantle Hücreli Lenfoma ; Kemik iliği nakli ; Bruton kinaz inhibitörü

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-74 **Referans Numarası: 235**

TÜRK HEMATOLOJİK KANSER HASTALARINDA KANSER NÜKSÜ KORKUSU ÖLÇEKLERİNİN PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİ

Serkan Guven[1]

[1]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Eğitim Fakültesi Psikolojik Danışmanlık Bölümü
[3]Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Psikolojik Danışmanlı Bölümü
[4]Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[5]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü
[6]İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Kanser nüksü korkusu (KNK), kanser hastalarında en yaygın psikolojik sorunlardan birini temsil etmektedir. Bu nedenle, bu popülasyonda KNK'yı değerlendirmek için geçerli ve güvenilir ölçüm araçlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, KNK Ölçeklerinin (Kanser Nüksü Korkusu-7 Maddelik Versiyon [KNK-7]; Kanser Nüksü Korkusu-4 Maddelik Versiyon [KNK-4]; Kanser Nüksü Korkusu-6 Maddelik Versiyon [KNK-6]) Türk hematolojik kanser hastalarındaki psikometrik özelliklerini incelemektir. Çalışma örneklemini, Türkiye'de dört farklı devlet hastanesinde tedavi görmekte olan 239 hematolojik kanser hastası oluşturmuştur. Doğrulayıcı faktör analizi sonuçları, üç ölçeğin de tek faktörlü bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir (KNK-7: CFI = 0.981, TLI = 0.969, RMSEA = 0.071, SRMR = 0.028; KNK-4: CFI = 1.000, TLI = 1.001, RMSEA = 0.000, SRMR = 0.004; KNK-6: CFI = 0.981, TLI = 0.965, RMSEA = 0.087, SRMR = 0.028). Birinci ve ikinci maddeler arasındaki hata terimlerinin korelasyonuna izin veren model en iyi uyumu sağlamıştır. Araştırma bulguları ayrıca ölçeklerin cinsiyetler arasında sıkı ölçme değişmezliğine sahip olduğunu da ortaya koymuştur. Yakınsama ve ayrışma geçerliği analizleri, KNK ölçek puanları ile psikolojik iyi oluş (r = -0.25 ila -0.34) ve psikolojik sıkıntı (r = 0.33 ila 0.46) değişkenleri arasında beklenen ilişkilerin olduğunu göstermiştir. Bilinen gruplar geçerliği analizi, ölçeklerin grupları ayırt etmede etkili olduğunu ve önceki araştırmalarda iyi belgelenmiş bulguyu, yani kadınların erkeklere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek KNK bildirdiğini (d = 0.42-0.47) yeniden doğrulamıştır. Güvenilirlik analizleri, üç KNK ölçeğinin de yüksek iç tutarlılığa (Cronbach's α = 0.91-0.93) ve güçlü test-tekrar test güvenilirliğine (r = 0.85-0.87) sahip olduğunu göstermiştir. Genel olarak bulgular, KNK-7, KNK-4 ve KNK-6'nın Türk hematolojik kanser hastalarında KNK'yı değerlendirmek için psikometrik açıdan sağlam, geçerli ve güvenilir ölçüm araçları olduğunu göstermektedir. Bu ölçekler klinik uygulamalarda, araştırma çalışmalarında ve müdahale etkililiğini değerlendirmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: hematolojik kanser hastaları, KNK-7, KNK-4, KNK-6, geçerlik, güvenirlik, Türkiye

Kaynaklar

1. Braun SE, Willis KD, Mladen SN, Aslanzadeh F, Lanoye A, Langbein J, et al. Introducing FCR6–Brain: measuring fear of cancer recurrence in brain tumor patients and their caregivers. Neuro-Oncology Practice 2022;9:509–19. https://doi.org/10.1093/nop/npac043.
2. Díaz-Periánez C, Camacho-Bejarano R, González-de la Torre H, Cruickshank S, Humphris GM, Bayo-Lozano E, et al. Transcultural adaptation and evaluation of the psychometric properties of the Spanish version of the FCR7 questionnaire for assessing fear of recurrence in cancer patients: FCR6/7-SP. Cancers 2025;17:875. https://doi.org/10.3390/cancers17050875.
3. Yang Y, Humphris G, Sun H, Li W, Hao Y, Liu T, et al. Psychometric properties of the Chinese version Fear of Cancer Recurrence Questionnaire-7 (FCR-7). Professional Psychology: Research and Practice 2019;50:376–83. https://doi.org/10.1037/pro0000257.
4. Humphris GM, Watson E, Sharpe M, Ozakinci G. Unidimensional scales for fears of cancer recurrence and their psychometric properties: the FCR4 and FCR7. Health Qual Life Outcomes 2018;16:30. https://doi.org/10.1186/s12955-018-0850-x.

5. Neves MC, Sales CMD, Oliveira J, Bártolo A, Prins JB, Monteiro S. Assessing fear of cancer recurrence among adolescents and young adults: The Portuguese validation and psychometric assessment of the "Fear of Cancer Recurrence 7" scale. Acta Med Port 2025;38:148–59. https://doi.org/10.20344/amp.22085.
6. Nandakumar D, Veeriah S, Krishnamurthy A, Veluswami S, Ananthi B. Fear of Cancer Recurrence 7 Scale Tamil translation and validation among breast cancer survivors in India. Indian Journal of Palliative Care 2022;28:321. https://doi.org/10.25259/IJPC_29_2022.

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-75 **Referans Numarası: 241**

DÜZENLİ BAĞIŞ YAPAN SAĞLIKLI KAN DONÖRÜNDE YENİ GELİŞEN POZİTİF DİREKT ANTİGLOBULİN TESTİ (DAT) VAR İSE NE YAPALIM?

Ferit Sarı[1], M. Yavuz Selçuk[1], K. Bahriye Payzın[1]

[1]İzmir Egepol Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Pozitif direkt antiglobulin test (DAT) ya da D Coombs testi, otoimmun hemolitik anemide tanı koydurucudur. Sağlıklı kişilerde 1:13000 sıklıkta görülebilmektedir (1). Klinik olarak bir hastalık belirtisi olmadan da sağlıklı kan donörlerinin %0,08'inde DAT pozitifliği bildirilmiştir (2). Biz de sağlıklı ve daha önce birçok kez kan donörü olmuş ve DAT pozitifliği gelişen erkek donörü sunmak istedik.

Olgu: Özgeçmişinde herhangi bir hastalık, hemoliz öyküsü, transfüzyon, ilaç kullanımı olmayan ve yıllar içinde >15Ü kan bağışında bulunmuş 44 yaşındaki sağlıklı erkek donör bir yıl kadar önce son bağış yaptığı üniteden yapılan DAT testinin pozitif bulunduğunu belirterek polikliniğimize başvurdu. Donörün kan grubu A (+) idi.DAT pozitifliğin neden olabilen antibiyotik, NSAİ gibi ilaç kullanımı tanımlamadı. Fizik bakısı normal sınırlardaydı. Laboratuvar sonuçları arasında Hgb:14,4 gr/dl, hct: %43,9, MCV:91,1fl, lökosit: 4,6x10^9/l, N:2,97x10^9/l, L:1,21x10^9/l, M:0,28x10^9/l, trombosit:190x10^9/l, AKŞ: 96 mg/dl, kreatinin:0,99 mg/dl, ALT 20 u/l, AST: 16 u/l, ind.bilüribin:0,4 mg/dl, d.bilüribin: 0,20 mg/dl, LDH:145 u/l, total protein:7,52 gr/dl, serum albumin: 4,8gr/dl, Ca: 9,8 mg/dl, TSH: 0,87 mu/l, sT4: 0,9 ng/dl, HBsAg: (-), anti-HBs: 44,48 miu/ml, anti-HCV: (-), anti-HIV: (-), HPLC ile Hgb zincir analizi normal sınırlarda, retikülosit: %1,1, çevresel kan yayması morfolojik, ayırıcı lökosit sayımı olarak normal. Hemolizi düşündüren eritrosit morfolojisi gözlenmedi. Poliklonal anti-C3d ve anti-IgGg ve monoklonal anti-IgG ile yapılan direkt DAT: 2 (+), indirekt antiglobulin testi (İAT): negatif bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Merkezimize başvuran sürekli kan donörü sağlıklı bir erkekte IgG pozitif DAT testinin varlığını saptadık. Değişik çalışmalarda bağışçılar arasında pozitif DAT insidensi 1:1000 ile 1: 14.000 bulunmuştur (3). İki yıl içinde 20.000 kan bağışı arasında 2 ünite B (+) kanın ikisinde de 2 (+) DAT bulunduğu ve bu iki donörde 4 ay sonra negatif DAT sonucu elde edildiği bildirildi (4). Donörümüzde ise bir yıldır DAT pozitif idi. Bir olgu sunumunda da alıcıda DAT ve İAT negatif iken çapraz karşılaştırmanın AHG fazında uyumsuzluk bulumuş ve donörün DAT pozitif olduğu bildirildi (5). Söz konusu sunumda bu donörün, donör havuzundan çıkarıldığı bilgisi yer almaktaydı. DAT pozitif bulunan sağlıklı donörlerde sonradan bir hastalık ortaya çıkması ile ilgili az sayıda çalışmadan birinde hematolojik malignite önde olmak üzere kanser riskinde artış olduğu belirtildi (6). Donörümüzde klinik ve laboratuvar inceleme ile herhangi bir hastalık bulgusu saptamadık. DAT pozitif sağlıklı kan bağışçılarından alıcılara kan transfüzyonunun çapraz karşılaştırma testinin başarılı olması halinde yapılması/ yapılmaması konusunda klinisyenlere yönelik açık bir kılavuz önerisi yoktur. Ulusal kan bağışı sistemimiz tarafından donörlüğü ertelenen bağışçımız izleme alınmıştır. AABB kan bankası ve transfüzyon hizmetleri standartları, donör testinde tesadüfen pozitif DAT saptanan bağışçıların, sağlık tarama anketini geçmeye devam etmeleri ve normal hemoglobine sahip olmaları koşuluyla kan bağışçısı olarak kalabileceklerini belirtmektedir (4). Sağlıklı kan bağışçılarında pozitif DAT oranı oldukça düşüktür. Bu durumda olanların donörlüğe devam etmeleri yönünde eğilim olmakla birlikte önerilerin kesinlik kazanmadığı sonucuna vardık. Şimdiki durumda kan transfüzyonu ve ilaç kullanımı öyküsü olmayan, hemoliz bulgusu olmayan DAT pozitif sağlıklı bağışçıları ileri inceleme için hekimlerine yönlendirmenin uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Kan donörü, pozitif DAT testi

Kaynaklar

1- Gorst DW, Rawlinson VI, Merry AH, Stratton F. Positive direct antiglobulin test in normal individuals. Vox Sang 1980;38:99-105.
2- Habibi B, Muller A, Leolong F, Homberg JC, Foucher M, Duhamel G, et al. Autoimmunisation erythrocytaire dans la population normale. Nouv Presse Med 1980;9:3253-57.
3- Weiner W. Coombs positive normal people. Bibl Haematol 1965;9:35. Petz LD, Garratty G. Immune Haemolytic Anaemias. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004.
4- Puri V, Chhikara A, Sharma G, Sehgal S, Sharma S. Critical evaluation of donor direct antiglobulin test positivity: Implications in cross-matching and lessons learnt. Asian J.Transfus. Sci. 2019;13:70-71.
5- Bedi RK, Mittal K, Sood T, Kumar R, Praveen AS. DAT positivity in blood donors: a perplexing scenario. Transfus Apher Sci. 2014 Apr;50(2):239-41.
6- Rottenberg Y, Yahalom V, Shinar E, Barchana M, Adler B, Paltiel O, et al. Blood donors with positive direct antiglobulin tests are at increased risk for cancer. Transfusion 2009;49:838-42

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-76 **Referans Numarası: 243**

NORMAL APTT VE VWF: AG DEĞERLERİ İLE TİP 2 VON WILLEBRAND HASTALIĞI TANISI

M. Yavuz Selçuk[1], Ferit Sarı[1], K. Bahriye Payzın[1]

[1]İzmir Egepol Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Genel popülasyonda %1 oranında görülen von Willebrand hastalığının (vWH), en yaygın konjenital kanama bozukluğu olduğu düşünülür (1). vWF'ün kantitatif eksikliği, kısmi azalmanın olduğu tip 1 ve tamamen yok olduğu tip 3'ten sorumludur. vWF'deki kalitatif anormallikler tip 2 vWH'na neden olur. Tip 2A, 2B, 2M ve 2N olarak ayrılır (2).

Burada tip 2 ve alt tip olarak ta 2M olarak yorumladığımız, APTT ve vWF:Ag sonucu normal bulunan bir hastayı sunmak istedik.

Olgu: Sağ gözünde travma ya da enfeksiyon olmaksızın tekrarlayan subkonjunktival kanaması olan 47 yaşında, kan grubu ARh (+) kadın hasta kendisini izleyen göz hekimi tarafından kanama diyatezi düşünülerek hematoloji görüşüne gönderildi. Sistemik bir hastalığı bulunmadığı, 2. gebeliğinde abortus riski ile kanaması olduğu, ilk gebeliğinin sorunsuz geçtiği öğrenildi. Hipermenore ya da metroraji tanımlamadı. Başkaca bir kanama diyatezi yoktu. Migren nedeni ile ayda birkaç adet oral NSAİ almaktaydı. Sigara 5-6 adet/gün/5 yıl alışkanlığı vardı. Alkol kullanımı yoktu. Annesinde hipermenore, babasında mide ca öyküsü olduğunu bildirdi. Fizik bakısında sağ göz alt gözkapağından başlayarak irise doğru damla şeklinde subkonjunjktival kanaması vardı. Bunun dışında fizik bakı bulgularında özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; Lökosit: 5030/mikrol, nötrofil: 3680/mirol, trombosit: 271.000/ mikrol, Hgb: 11g/dl, Hct: %33,9, MCV: 92,2 fl bulundu. Çevresel kan yaymasında tanısal özellik yoktu. AKŞ, ALT, AST, LDH, kreatinin, T. protein /serum albumin ve globulin, direkt, ind.bilüribin normal sınırlardaydı. PTZ: 12,3", INR: 0,94, APTT: 27,8", fibrinojen: 236 mg/dl, d-dimer: 124,9 ng/ml, vWF:Ag: %104,5 (52-214), FVIII:C: %46,4 (%56-191), iki kez çalışılan vWF:RCo: %15 (%51-215), vWF:RCo/ vVWF:Ag <0,5 bulundu. Hastada tip 2 vWH ve alt tipte 2A ya da 2M düşünüldü. vWF:CB, RIPA testleri ve VWF multimer analizi yapılamadı.

Tartışma: vWH, küçük kanama ataklarından doğrudan hemostatik kontrol gerektiren ciddi kanama sorunlarına kadar değişen heterojen bir klinik tabloyla karakterizedir. vWF'deki kantitatif eksiklikler, kısmi azalmanın olduğu tip 1 ve vWF'ün tamamen yok olduğu tip 3 vWH'dan sorumludur. vWF'ün kalitatif anormallikleri tip 2 vWH'na neden olur ve ayrıca tip 2A, 2B, 2M ve 2N olarak ayrılır (2). Tekrarlayan subkonjunktival kanaması olan, APTT, vWF:Ag normal, vWF:RCo <%30 ve kılavuzlarda 0,7 olan vWF:RCo/ vWF:Ag kesme değeri hastamız için daha da düşük ve 0,5 bulundu. vWF kantitatif olarak hastamızda normal sınırlardaydı. Tip1 ve tip3 vWH'nı bu nedenle düşünmedik. Tip2 vWH alt tiplerinin ayırıcı tanısında hastamızın kanama atağı sırasında trombositopeni gelişmemesi tip2B vWH'nı kesin olmasa da dışlamamıza destek oldu. Ancak RIPA testini gerçekleştiremedik ve bu nedenle düşük ristosetin konsantrasyonunda tip 2B'de beklenen pozitifliğin bulunup bulunmadığını araştıramadık. Hem tip 2N vWH hem de hafif hemofili A; vWF düzeyinin normal veya sınırda düşük olmasıyla birlikte FVIII:C düzeyinin (~5–40 IU/dL) düşmesine neden olur (3). Bu da FVIII:C :%46 bulunan hastamızda tip 2N tanısını dışlamamazı sağladı.

vVWH tip 2A'da kanama eğiliminin tip 2M'den daha fazla olması faktör VIII veya vWF düzeyleriyle açıklanamaz ve esas olarak gastrointestinal kanama insidensinin artmasına bağlıdır (4). Hastamız düşük kanama skoruna sahipti. vWF:CB, yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerlerinin varlığını gösteren bir belirteç olduğundan tip2A ve 2M tanısında faydalı olabilir, ancak bu test yaygın olarak mevcut değildir (2). Tip 2A'da bu multimerler eksiktir ancak 2M'de normaldir. Bizim vWF:CB testi ya da multimer analizi yapılmasını sağlamamız mümkün olmadı.

Sonuç: Tekrarlayan subkonjunktival kanaması olan APTT ve vWF:Ag düzeyi normal, vWF:RCo/ vWF:Ag <0,5 olan bir hastayı ayırıcı tanıda tip2 vWH ve laboratuvar eksikliği olmakla birlikte tip 2A ya da 2M düşünerek sunmak istedik. Semptomların varlığı halinde APTT ve vWF:Ag normal olsa da vWH taramasına devam edilmesi gereğini ve ek olarak ta tip 2B vWH tedavisinde desmopressin kontrendike olduğundan ilgili merkezlerde tip 2 vWH alt tiplemesinde düşük konsantrasyonlu RIPA ve VWF:CB testlerinin yer alması görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: von Willebrand hastalığı, tip 2 von Willebrand hastalığı

Kaynaklar

1- Bowman M, Hopman W, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemostasis. 2010;8(1):213-216

2- James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1): 280-300.

3- James P. Goodeve A. von Willebrand Disease. Genet Med. 2011 ;13(5):1-24.

4- Castaman G, Federici AB, Tosetto A, et al. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. J Thromb Haemost. 2012;10:632-638.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-77 **Referans Numarası: 244**

GEBE AKUT İNTERMİTTAN PORFİRİLİ HASTADA NÖROLOJİK BULGULAR EKLAMPSİ Mİ, NÖROLOJİK SEMPTOM MU ?

Berrak Çağla Şenol Arslan[1], Funda Tanrıkulu[1]

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

Akut intermitan porfiri (AİP), hem biyosentezinde hidroksimetilbilan sentaz eksikliğinden kaynaklanan kalıtsal bir metabolik hastalıktır(1). Akut intermitan porfiri (AİP), en sık görülen klinik bulgusu karın ağrısı olan nörovisseral krizlerle karakterizedir (2). İlaçlar, alkol, açlık, gebelik veya adet dönemi, karın ağrısı, motor ve/veya duyusal polinöropati, otonomik disfonksiyon, hiponatremi, mental değişiklikler ve nöbetlere yol açabilir. Akut intermitan porfiri (AIP), akut porfirinin en yaygın ve şiddetli formudur. Akut ataklar intravenöz glikoz veya hem arjinat ile tedavi edilir(3). Biz de vakamızda nadir görülen porfiri hastalığında yaşadığımız nörolojik durumunun tedavi yönetiminden bahsedeceğiz.

Olgu: 2014 yılında karın ağrısı ve şiddetli bacak ağrıları nedeniyle dış merkez takiplerinde siyah renkli idrar çıkması nedeniyle şüphelenilen akut intermittan porfiria tanısı alan hasta 2020 yılına kadar çocuk metabolizma hastalıkları tarafından izlendikten sonra 2020 yılından itibaren dahiliye hematoloji kliniğinde izleniyor. 28 yaş kadın hasta mayıs 2025 tarihinde 24 +6 haftalık gebelik durumu mevcutken şiddetli karın ağrısı ve bacak ağrıları sebebiyle acil servise başvuruyor. Porfiria atak olarak değerlendirilen hastaya yatış verildi. Hastanın mevcut gebeliği 5. Gebeliği ve 1 canlı doğumu mevcuttu. Portu olan hastada hem arjinat (normosang) tedavisine devam edilmek istense de port tıkanıklığı saptanması üzerine periferal damar yollarından gebelik durumuna ve yasaklı listeye bakılarak analjezisi sağlanıp ve dekstroz infüzyonu başlandı. Hastanın geçmişinde çok kez port tıkanması hem arjinat (normosang) tedavisinin santral venöz katater ile verilmesi nedeniyle çok kez santral venöz katater takılması durumu olduğundan femoral venlerinde venöz tromboemboli saptandı. Hastaya güvenli santral venöz yolu bulunamaması üzerine multidisipliner branşlar ile port revizyonu ve katater için görüşülen hastada 2 gün sonra juguler katater açıldı. Mevcut portundan açıldıktan sonra püy gelen hastada port çıkarıldı. Kataterden sonra hızlıca hem arjinat tedavisine başlansa da yatışından itibaren olan hipertansiyonu düzelme saptanmadı. Preeklampsi açısından kadın doğum hastalıkları görüşü alınıyor . Preeklampsi ekarte edilemeyen hastada antihipertansif tedavi başlandı. 4 günlük hem arjinat tedavisi sürerken hiponatremisi gelişen hastada ön planda atak ilişkili düşünülse de hem tedavisinin son günlerinde derinleşmesi ağrı azalması olan hastada dekstrozlu tedavi verilmesinden kaynaklı olabileceğinden tedavi düzenlenmesi yapıldı. Sodyum 115 seviyelerine kadar düşen hastada gittikçe özellikle alt ekstremitede başlayan kas güçsüzlükleri başlaması üzerine nörolojiye danışılan hastadan uygun görüntülemeler istendi. Kranial BT ve MR görüntülemelerinde PRES ve diğer patolojileri düşündürecek patolojik durum saptanmadı. Hastanın sodyumu kontrollü şekilde 4 gün içinde 130 seviyelerinde düzeltilse de nörolojik semptomlarda progresif motor güç kaybında artış oldu. Antihipertansif ilaçların atağı tetikleyebileceği iletilmesi üzerine ilaçları kesilen hastada hipertansif seyretmesiyle birlikte yaklaşık 45-60 saniye süren videoya alınmayan yakınlarının ilettiği bir nöbet şüphesi bilinç kaybı gelişmesi üzerine kadın doğum tarafından eklampsi ekarte edilemediğinden ve nörolojik semptomlar eklampsiyi düşündürdüğünden acil C/S kararı alındı. Doğum sonrası motor güç kaybında düzelme olmayan hastaya kadın doğum yatışı sırasında nöroloji tarafından akut aksonal motor nöropati düşünülen hastaya plazmaferez önerilmiş . Hasta plazmaferezlerden sonra ağrılarının arttığını tariflemesi üzerine tarafımızca tekrar devir alınan hastanın ağrıları atak olarak değerlendirilip hem arjinat (normosang)tedavisi başlanıp plazmaferez tedavisi sonlandırıldı. Çocuk metabolizmadan görüş istenen hastada porfirianın nörolojik hasarlarının aylar ve yıllar içinde düzelme saptanabileceği için atak dışında da sık hemin arjinat tedavisi önerildi.

1 ay içinde 3 kez üst üste 4 gün olmak üzere total 12 gün hemin arjinat tedavisi alan hastanın yurtdışı ilaç temini ve rapor sorunlarından dolayı 21 günde bir gibi tedavisi düzenleniyor. Rutin fizik tedavi programına alınan hastada takiplerinde 1/5 lere düşen kas gücü üst ekstremite için 3-4/5 alt ekstremitelerde 2-3/5 motor güçte artış sağlandı. Gebelik durumunun atakları tetiklemesi nedeniyle hastanın hormonoterapi ile menopoza girmesi gerektiği anlatıldı hasta ve yakınları kabul etmedi . İmmobil hayatına devam eden hastada givosiran yurtdışı başvurusuna onay alınsa da ödeme zorluğu sebebiyle kullanılamamıştır. Hasta poliklinikten izlemlerine devam etmektedir.

Tartışma: Gebelik, AIP'li hastalarda önemli bir risk faktörünü temsil eder. AIP'deki klinik sendrom esas olarak akut ataklarla, özellikle ilk trimesterde ortaya çıkar. AIP'li kadınlarda gebeliğin daha yüksek morbidite ve komplikasyon oranlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. (4) Bizim vakamızda hasta 2. Trimesterine kadar izlenirken mevcut atağı hastanın bu gebeliğindeki ilk atağı değildir. Sık gebelik öyküleri olan hastanın gebelikleri sürecinde haftalık ya da 2 haftada bire kadar düşen atakları olmuş sık hem arjinat kullanması gerekmiştir. Hastanın santral venöz kataterizasyon nedeniyle hemin arjinat tedavisine hızlı ulaşamaması ve sık gebelik durumuna bağlı her gebeliğinde de ataklarının sıklaşması hemin tedavisinin standart günde verilse de hastanın nöroloji tablosunun gelişiminde atak seyrinin ağırlaşmasında etkin olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut İntermittan Porfiri, Gebelik,

Kaynaklar

1- Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2009 Feb 16;55(1):72-83. PMID: 19268005.

2- Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Apr;19(2):235-49. doi: 10.1016/j.bpg.2004.10.006. PMID: 15833690.

3- Tollåli G, Nielsen EW, Brekke OL. Akutt intermitterende porfyri [Acute intermittent porphyria]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002 Apr 30;122(11):1102-5. Norwegian. PMID: 12043053.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-78 **Referans Numarası: 250**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI MYASTENİA GRAVİS ATAĞI İLE EŞ ZAMANLI SAPTANAN DÜŞÜK DERECELİ MYOFİBROBLASTİK SARKOM: OLGU SUNUMU

Münevver İrem Kök Yılmaz[1], Zübeyde Nur Özkurt[2]

[1]Mardin Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) sonrası nöroimmün komplikasyonlar ve geç sekonder solid tümörler nadirdir ancak morbiditeye önemli katkıda bulunur. Bu olguda AKHN sonrası myastenia gravis (MG) atağı ile eşzamanlı saptanan düşük dereceli myofibroblastik sarkomun (LGMS) birlikte görülmesini sunuyoruz.

Olgu: 12 yaşında, erkek hasta Mayıs 2017'de Pre-B akut lenfoblastik lösemi tanısı almış. ALL-BFM-2000 tedavi protokolü başlanmış, steroid yanıtsızlığı

nedeni ile yüksek riskli olarak tedavisine devam edilmiş.17.10.2017'de kan ve HLA doku grubu tam uyumlu kardeşinden AKHN yapılmış. Hazırlık rejimi olarak; f-TBI(1200cGy), etoposid içeren rejim kullanılmış. Erken dönemde gastrointestinal ve cilt Graft versus Host Hastalığı (GVHH) gelişmiş. Steroid, siklosporin, sirolimus gibi uzun dönem immünsupresif kullanım öyküleri olan hasta Ocak 2025'te Mardin Eğitim Araştırma Hastanesine yaklaşık 1 haftadır var olan halsizlik, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük ve boğaz ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Poliklinik başvurusuna tekerlekli sandalye ile gelen hasta aseptik nekroz nedeni ile uzun zamandır bu şekilde mobilize olduğunu belirtiyor. Anamnez ve fizik muayenesinde GVHH düşündürür bulgu saptanmıyor. Nakil sonrası 8.yılında olan, immünsupresif tedavisi olmayan, tam kan sayımı ve periferik yaymasında nüks düşünülmeyen hastaya semptomatik tedavi başlanıyor ve hasta şikayetlerine yönelik ilgili branşlara yönlendiriliyor. Takip eden günlerde nefes darlığı ve yutma güçlüğü gelişmesi üzerine ilçe acil servisine başvuruyor. Ptozisi gelişen hastaya EMG yapılarak Myastenia Gravis ön tanısı ile IVIG tedavisi başlanıyor. Elektif entübe edilen hasta IVIG yanıtsız olması üzerine plazmaferez yapılan merkeze sevk ediliyor. Klinik düzelme sağlanan hastada ileri değerlendirmeleri sırasında Asetilkolin reseptör antikoru (25,86 nMol/L) pozitif, anti musk negatif saptanıyor. Yapılan görüntülemelerinde timoma düşünülmezken, L1 vertebra düzeyinde solda erektör spina kas planlarında 13x16 (APxTR) mm boyutlarında ölçülen, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası diffüz homojen kontrastlanan kitle lezyonu saptanıyor ve biyopsi "Düşük Dereceli Myofibroblastik Sarkom" ile uyumlu raporlanıyor. PET-MRG' de L1 vertebra düzeyinde sol paravertebral kas içerisinde, sol uyluk medialinde abdüktör kaslar arasında, sol patella superior kuadriseps femoris kası tendonu süperpozisyonunda ve sol uyluk posteriorunda cilt altı yağ dokuda izlenen büyüğü yaklaşık 17 mm çapındaki nodüler lezyonlarda değişen düzeylerde patolojik artmış 18F-FDG tutulumu saptanıyor. (SUVmaks:11,0) Hasta çok disiplinli kurulda, takip ve tedavi seçenekleri için değerlendirme aşamasındadır.

Tartışma: AKHN sonrası MG çok nadir olup sıklıkla kronik GVHH ile ilişkili otoimmün spektrumun parçası olarak bildirilmiştir; tanıda asetilkolin reseptör antikorları ve farmakolojik testler yardımcıdır. Plazmaferez/IVIG atak kontrolünde etkilidir. Sekonder solid tümör riski AKHN sonrası uzun dönemde artmaktadır; risk faktörleri arasında genç yaşta nakil, ışın içeren hazırlama ve kronik GVHH sayılmaktadır. AKHN sonrasında ortaya çıkan myofibroblastik kökenli neoplaziler literatürde inflamatuar myofibroblastik tümör olguları ile sınırlıdır. Buna karşılık, düşük dereceli myofibroblastik sarkom için yapılan güncel derleme ve olgu serilerinde AKHN sonrası gelişmiş bir vaka bulunmamaktadır. Düşük Dereceli Myofibroblastik Sarkom nadir bir mezenkimal tümördür; en sık baş-boyun bölgesinde bildirilmekle birlikte gövde ve ekstremite yerleşim olguları da mevcuttur. Tedavide temel yaklaşım geniş cerrahi rezeksiyondur; lokal nüks riski %20–30 civarındadır ve uzun dönem gözetim gerektirir. Cerrahi sınır pozitifliği veya inoperabilite durumlarında adjuvan radyoterapi seçeneği literatürde tartışılmıştır. AKHN sonrası MG atağı ile eşzamanlı Düşük Dereceli Myofibroblastik Sarkom saptanması, literatürde bugüne kadar rapor edilmemiş olup, bu birliktelik bakımından olgumuzun ilk vaka olma özelliğini taşıdığı düşünülmektedir.

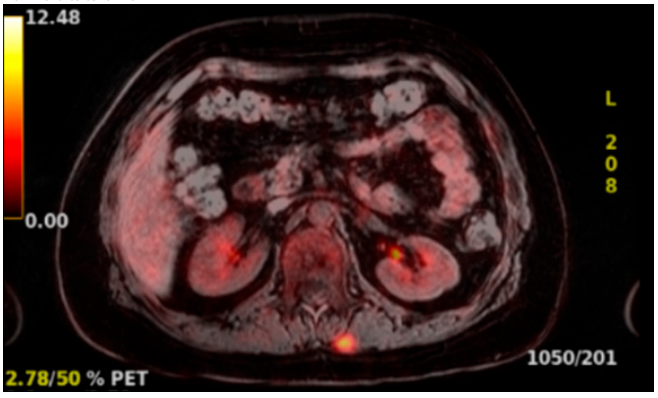
Sonuç: Allojenik kök hücre nakli, birçok hematolojik hastalık için küratif tek seçenek olsa da, geç dönem komplikasyonlar nakil başarısını ve hastaların uzun dönem yaşam kalitesini belirleyen temel faktörlerden biridir. Bu nedenle, erken komplikasyon yönetimi kadar geç dönem izlem ve önleyici yaklaşımlar da kritik önemdedir. Bu olgu, nakil sonrası geç dönemde yeni nöromüsküler semptomların otoimmün komplikasyonlar açısından hızlı değerlendirilmesi gerektiğini ve eşlik eden sekonder neoplazilerin ayırıcı tanıda bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır. Uzun dönem, multidisipliner izlem şarttır.

Anahtar kelimeler: Prekürsör hücreli lenfoblastik lösemi-lenfoma, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, myastenia gravis, sarkom, myofibroblastik, graft versus host hastalığı.

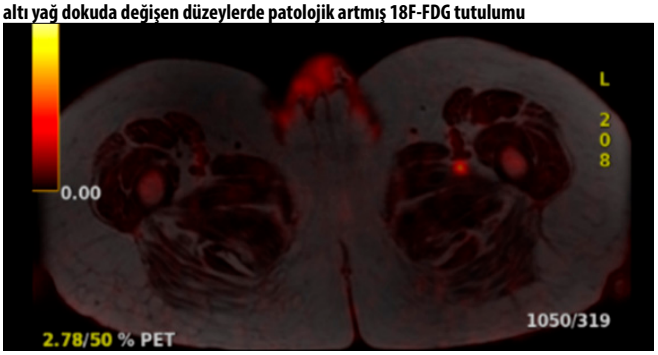
Kaynaklar

1. Shi YJ, Han Y, Zhang XF, et al. Myasthenia gravis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Two case reports and literature review. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2024;45(10):956-959. doi:10.3760/cma.j.cn121090-20240311-00089. PMID:39622761.
2. Zhang H, Wen Y, Ou Y, Chen X, Peng Y, Lai M, Mo W, Wang H. Successful treatment with refractory myasthenia gravis that developed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two case reports. Front Immunol. 2025;16:1539666. doi:10.3389/fimmu.2025.1539666.
3. Ahmed Z, McNally D, Yousaf Z, et al. Myasthenia gravis presenting as graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant. Case Rep Hematol. 2018;2018:7296930. doi:10.1155/2018/7296930.
4. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113(5):1175-1183. doi:10.1182/blood-2008-05-158782.
5. Eapen M, Brazauskas R, Williams DA, et al. Secondary neoplasms after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease. J Clin Oncol. 2023;41(12):2227-2237. doi:10.1200/JCO.22.01203.
6. Yagi T, Kukita Y, Matsuoka H, et al. Lorlatinib for the treatment of inflammatory myofibroblastic tumor after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. Intern Med. 2025;64(5):791-796. doi:10.2169/internalmedicine.3262-23.
7. Schenker A, Gutjahr E, Lehner B, et al. A systematic review and illustrative case presentation of low-grade myofibroblastic sarcoma (LGMS) of the extremities. J Clin Med. 2023;12(22):7027. doi:10.3390/jcm12227027.
8. Kito M, Ae K, Okamoto M, et al. Clinical outcome of low-grade myofibroblastic sarcoma in Japan: a multicenter study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. Cancers (Basel). 2023;15(8):2314. doi:10.3390/cancers15082314.
9. Kim JH, Choi W, Cho HS, et al. Surgical treatment and long-term outcomes of low-grade myofibroblastic sarcoma: a single-center case series of 15 patients. World J Surg Oncol. 2021;19:339. doi:10.1186/s12957-021-02454-5.

PET-MRG' de L1 vertebra düzeyinde sol paravertebral kas içerisinde patolojik artmış 18F-FDG tutulumu



PET-MRG' de sol uyluk medialinde abdüktör kaslar arasında, sol uyluk posteriorunda cilt altı yağ dokuda değişen düzeylerde patolojik artmış 18F-FDG tutulumu



Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-79 **Referans Numarası: 252**

X'E BAĞLI İKİ GENETİK HASTALIĞIN BİRLİKTELİĞİ: HEMOFİLİ A VE G6PD EKSİKLİĞİ

Mustafa Ozay[1]

[1]*Gaziantep Sehir Hastanesi*

Giriş ve amaç: Faktör VIII eksikliği (Hemofili A), X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren, en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğu olup, faktör VIII düzeyinin azalmasına bağlı olarak tekrarlayan ya da spontan kanamalarla seyreder. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ise yine X'e bağlı kalıtılan, eritrositleri oksidatif strese karşı savunmasız hale getirerek hemolitik anemiye yol açan en yaygın enzimopati olarak bilinmektedir(1). Her iki hastalığın da X kromozomuna bağlı resesif geçiş göstermesi, erkek çocuklarda daha belirgin klinik tablolarla ortaya çıkmalarına yol açar. Ancak, farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip olmalarına rağmen aynı bireyde bir arada bulunmaları son derece nadirdir ve klinik yönetim açısından önemli zorluklar doğurabilir. Bu nedenle, literatürde

çok az bildirilen Hemofili A ve G6PD eksikliğinin birlikte görüldüğü olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: Yedi ay on sekiz günlük erkek hasta sarılık yakınması ile merkezimize başvurdu. Özgeçmişinde, sekiz günlük iken uzamış sarılık nedeniyle yenidoğan ünitesine yatırıldığı ve üç gün fototerapi aldığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve babanın akraba olduğu, hastanın ailenin ilk çocuğu olduğu ve ailede kalıtsal hastalık öyküsü bulunmadığı belirtildi. Fizik muayenede mukozaların soluk olduğu ve kan alınan bölgelerde kanamanın durmadığı gözlendi. Laboratuvar incelemelerinde WBC 16.9 K/µL, RBC 3.87 M/µL, Hb 4.3 g/dL, Hct %14.2, MCV 90.3 fL, MCH 30.2 pg, MCHC 33.4 g/dL, RDW %17.2, retikülosit %7 ve PLT 365 K/µL bulundu. HPLC analizinde HbA1 %90.3, HbA2 %2.7 ve HbF %2 saptandı. Hastada belirgin anemi ve retikülositoz (→ hemoliz bulgusu, G6PD eksikliğiyle uyumlu) mevcuttu. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz ve "ısırılmış eritrositler" izlendi (→ G6PD eksikliğiyle uyumlu). HPLC sonuçları normal sınırlarda olup talasemi veya hemoglobinopatiyi dışladı. Kan alınan bölgelerde kanamanın durmaması (→ koagülopati bulgusu) ve laboratuvar incelemelerinde aPTT'nin belirgin şekilde uzaması (86 sn) (→ FVIII eksikliğiyle uyumlu) üzerine yapılan faktör düzeyi çalışmasında faktör VIII aktivitesinin %0.4 olması Hemofili A tanısını destekledi. Aynı zamanda düşük G6PD düzeyi (0.3) ve genetik analizde saptanan c.563C>T Mediterranean mutasyonu (→ G6PD eksikliği) hastadaki hemoliz etyolojisini açıklamaktaydı.

Faktör VIII eksikliği (Hemofili A), ilk kez 1803'te John Conrad Otto tarafından ailesel bir kanama hastalığı olarak tanımlanmış, 1952'de ise Pavlovsky tarafından Faktör VIII eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (2,3). Faktör VIII eksikliği (Hemofili A), X'e bağlı resesif geçiş gösteren, faktör VIII düzeyinin azalmasına bağlı olarak tekrarlayan veya spontan kanamalarla seyreden Ve yaklaşık her 5.000 erkek doğumda bir görülen en sık kalıtsal kanama bozukluğudur (4) Klinik tanı, genellikle çocuklukta sünnet, travma, diş çekimi gibi işlemler sonrası uzamış kanama ile veya ailesel öykü varlığında laboratuvar incelemeleri sırasında konur; ağır olgularda ise ilk aylarda spontan kanamalarla tanı konabilir Faktör VIII geni (F8), X kromozomunun uzun kolunun en ucu olan Xq28 bölgesinde yer almakta, yaklaşık 186 kb uzunluğunda, 26 ekzon ve 25 intron içermektedir(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 [1]. Ülkemizde G6PD eksikliği sıklığı bölgesel farklılık göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda prevalansın Ege ve Marmara bölgelerinde %0.2–1 gibi düşük, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ise %8–18 gibi daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir [6]. Bu farklılık, özellikle Akdeniz mutasyonunun (c.563C>T) bu bölgelerdeki yüksek sıklığı ile ilişkilidir. [6] . Hastamızda saptanan c.563C>T (Mediterranean mutasyonu), Türkiye'de ve Akdeniz ülkelerinde en sık bildirilen G6PD mutasyonudur ve sıklıkla ağır enzim eksikliğine yol açarak klinik açıdan ciddi hemolitik tablolarla ilişkilidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda favizm veya ilaç ilişkili hemoliz nedeniyle değerlendirilen hastaların yaklaşık %70'inde aynı mutasyonun bulunduğu bildirilmiştir [7]. Hemofili A'dan sorumlu F8 geni (Xq28) ve G6PD eksikliğine yol açan G6PD geni (Xq28–Xq27.1), X kromozomunun uzun kolunda birbirine oldukça yakın bölgelerde yer almaktadır. Bu durum, teorik olarak bu iki genin birlikte taşınma olasılığını artırabilir. Ancak elimizdeki veriler, bu birlikteliğin rastlantısal mı yoksa linkage disequilibrium sonucu mu ortaya çıktığını göstermeye yetmemektedir. Literatürde bu konuda yapılmış geniş seriler bulunmamaktadır. Yine de aynı kromozomal bölgede yer alan iki X'e bağlı hastalığın aynı bireyde görülmesi, genetik ve klinik açıdan dikkat çekici bir bulgudur.

Bu nedenle, olgumuzda görülen ciddi hemolitik anemi tablosunun, söz konusu mutasyonun bilinen fenotipik şiddeti ile uyumlu olduğu söylenebilir. Hemofili A ile birlikte görülmesi, her iki genin de X kromozomunda (F8 geni Xq28, G6PD geni Xq28–Xq27.1) lokalize olması nedeniyle teorik olarak ortak kalıtım olasılığını düşündürmektedir; ancak literatürde bu birlikteliğin bildirilmemiş olması, olgumuzun önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak; Hemofili A ve G6PD eksikliği, her ikisi de X kromozomuna bağlı kalıtılan genetik hastalıklar olmakla birlikte, aynı bireyde görülmeleri son derece nadirdir. Yaptığımız kapsamlı PubMed taramasında, Hemofili A ve G6PD eksikliğinin birlikte görüldüğü herhangi bir olguya rastlanmamıştır. Bu nedenle, olgumuzun literatürde nadiren bildirilen veya bizim bilgimiz dahilinde ilk tanımlanan olgulardan biri olduğu düşünülmektedir. Bu birlikteliğin tanı ve tedavi açısından önemli zorlukları vardır: Hemofili A'da faktör VIII replasmanı temel tedavi iken, G6PD eksikliğinde oksidan ilaçlardan ve bazı tedavi ajanlarından kaçınılması gereklidir. Dolayısıyla iki hastalığın birlikte bulunduğu olgularda tedavi ve ilaç seçiminde daha dikkatli olunmalı ve klinik yaklaşım bireyselleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hemofili A, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, X'e bağlı kalıtım

Kaynaklar

1- Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001; 3:4517-4553.

2- Otto JC. Ailesel hemorajik eğilim üzerine ilk gözlemler. Med Repository. 1803;6(1):1.

3- Pavlovsky A. Hemofilide vasküler faktörler. Acta Haematol. 1952;3(2):65-69.

4- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, ve ark. Hemofili tedavisi için WFH Kılavuzu, 3. baskı. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158. doi:10.1111/hae.14046.

5- Jamil MA, Sharma A, Nuesgen N, Pezeshkpoor B, Heimbach A, Pavlova A, Oldenburg J, El-Maarri O. Xq28 bölgesindeki F8 inversiyonları hemofili A'ya yol açar ve spesifik metilasyon değişiklikleri ile ilişkilidir: Moleküler epigenetik tanı için çıkarımlar. Front Genet. 2019;10:508. doi:10.3389/fgene.2019.00508. PMID:31191618; PMCID:PMC6548806.

6- Albayrak C, Albayrak D. Türkiye'nin kuzey bölgesinde kırmızı hücre glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği: G6PD eksikliği yalnızca erkeklerde görülen bir hastalık mıdır? Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(2):85-91.

7- Canatan D, Bağcı H, Gümüşlü S, ve ark. Türkiye'de favizmli olguların özellikleri. Haema. 2006;9(2):247-250.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-80 **Referans Numarası: 254**

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) YÖNETİMİNDE GÖZDEN KAÇAN RİSK: STEROİD-İLİŞKİLİ HİPOFİBRİNOJENEMİ

Fahir Öztürk[1], Gülten Korkmaz[1], Merve Ecem Erdoğan Yön[1], Funda Ceran[1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), hematolojik malignitelerde küratif amaçla yaygın olarak uygulanmakta olup nakil sonrasında ortaya çıkan graft-versus-host hastalığı (GVHH) önemli bir morbidite kaynağıdır (1). GVHH tedavisinde sistemik steroidler birinci basamak olarak kabul edilmekte; buna karşın uzun süreli ve yüksek doz steroid uygulamalarının immünsüpresyon, metabolik bozukluklar ve çeşitli hematolojik yan etkilere neden olabildiği bilinmektedir (2).

Hipofibrinojenemi, koagülasyon sisteminde bozulmayla ilişkili nadir fakat potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. Allo-HKHN sonrası hipofibrinojenemi, sıklıkla dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), karaciğer disfonksiyonu, sepsis veya belirli ilaçların kullanımına bağlı olarak bildirilmiştir (3,4). Bununla birlikte son yıllarda yayımlanan olgu serileri ve vaka raporları sistemik steroid uygulaması ile fibrinojen düzeylerinde belirgin düşüşler arasında olası bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (5, 6, 7). Ancak GVHH nedeniyle uzun süreli steroid tedavisi alan hastalarda hipofibrinojenemi gelişimi nadiren rapor edilmiş olup, altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Steroidlere bağlı hipofibrinojenemi son derece nadir bildirilmiş olup; özellikle akut lenfoblastik lösemide (ALL) tanımlanmış olmakla birlikte (7), akut miyeloid lösemi (AML) ve allojenik nakil sonrası GVHH tedavisinde steroid ilişkili hipofibrinojenemi oldukça az rapor edilmiştir. Japonya'dan bildirilen birkaç olgu serisi bu durumun tanımlanmasına katkı sağlamıştır (5, 6). Bu sunumda, AML tanısı ile allo-HKHN uygulanmış, GVHH nedeniyle steroid tedavisi başlanan ve hipofibrinojenemi gelişen nadir bir olgu sunulmaktadır.

Olgu: 47 yaşında kadın hasta, FLT3-ITD ve RUNX1 pozitifliği bulunan, Avrupa Lösemi Ağı sınıflamasına göre yüksek risk grubunda değerlendirilen akut miyeloid lösemi (AML) tanısı ile izlenmekteydi. Hastaya kan grubu ve HLA tam uyumlu kardeş donörden azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi ile allo-HKHN uygulandı. Nakil sonrası takipte, geç akut gastrointestinal sistem GVHH gelişmesi üzerine sistemik steroid (metilprednizolon 1 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Steroid tedavisi öncesi koagülasyon parametreleri normal sınırlarda idi; fibrinojen 3,44 g/L, INR 1,31, aPTT 26,4 s olarak saptandı (Tablo 1). Steroid tedavisi başladıktan sonra fibrinojen düzeylerinde hızlı ve belirgin bir düşüş gözlendi (Grafik 1).

Steroid tedavisi 7. gününde fibrinojen 0,66 g/L'ye geriledi ve daha sonra takiplerinde en düşük 0,35 g/L değerini aldı. Bu dönemde INR ve aPTT değerleri normal sınırlarında kalırken, trombosit sayısı ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin değişiklik olmadı. Steroid tedavisi süresince hasta majör kanama semptomu göstermedi. Eş zamanlı trombosit sayıları ve

karaciğer fonksiyon testleri (ALT/AST, bilirubin) stabil seyretmiş; yüksek D-dimer veya PT/aPTT'de belirgin bozulma gibi DİK lehine bulgular gözlenmedi. Bu bulgular ışığında, takipte gözlenen izole fibrinojen düşüklüğü tablosu DİK, hepatik yetmezlik veya enfeksiyon kaynaklı bir tablo ile ilişkilendirilmedi.

Hastanın kanama riski yakın izlendi; acil replasman bulguları oluşmadığı için rutin olarak taze donmuş plazma (TDP)/kriyopresipitat replasmanı yapılmamıştır. Hastaya bu süreçte sadece menstruasyon döneminde 3 gün TDP desteği verilmiştir. Steroid tedavisi kademeli olarak azaltılarak tedavinin 50. gününde sonlandırıldı ve sonlandırmayı takiben fibrinojen düzeylerinde hızlı toparlanma gözlendi. Steroidin tamamen kesilmesini takiben fibrinojen düzeylerinde hızlı bir toparlanma görüldü ve takipte 1,24 g/L'ye ulaştı.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, nakil sonrası GVHH nedeniyle başlanan sistemik steroid tedavisine bağlı olarak geliştiği düşünülen, DİK ve hepatik yetmezlik gibi diğer nedenlerin dışlandığı izole hipofibrinojenemi olarak değerlendirilmiştir.

Tartışma: Sunulan olgu, Allo-HKHN sonrası GVHH tedavisi amacıyla başlanan yüksek doz steroid uygulamasını takiben gelişen izole hipofibrinojenemiyi göstermektedir. İlginç olarak, hastada DİK ve belirgin hepatopati dışlanmış ve fibrinojen düzeyleri steroidin kademeli olarak kesilmesini takiben toparlanmıştır. Literatürde benzer ilişkiyi destekleyen olgu raporları ve küçük seriler mevcuttur. Moroga ve arkadaşları ile Ogasawara ve arkadaşları, Japon literatüründe steroid kullanımını takiben fibrinojen düşüşü bildirmiş; bu olgular steroidlerin fibrinojen düzeyleri üzerinde olası bir etkiye işaret etmektedir (5, 6). Buzzatti ve arkadaşlarının BCR-ABL1 pozitif B-ALL olgularında yaptığı çalışma ise steroid tedavisinin hipofibrinojenemi ile ilişkisini sistematik olarak rapor etmiş ve hematolojik malignitelerde tekrar edilebilir bir örnek oluşturabileceğini göstermiştir (7).

Glukokortikoidlerin fibrinojen düzeylerini düşürme mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, çeşitli moleküler yolaklar üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir: (i) Akut faz protein sentezinin hepatik düzeyde modülasyonu ve fibrinojen biosintezinin glukokortikoid-sitokin etkileşimi ile düzenlenmesi; (ii) İnflamatuvar süreçlerde fibrinojen ve von Willebrand faktör düzeylerinin azalması ile birlikte immün aracılı protein degradasyonunun artması; (iii) Endotel fonksiyonlarının değişmesi ve koagülasyon-fibrinolitik denge üzerine vasküler etkiler (5, 7, 8, 9).

Bu mekanizmaların doğrulanması için ileri translasyonel ve moleküler çalışmalar gereklidir. Klinik açıdan, açıklanamayan fibrinojen düşüşlerinde öncelikle DİK, sepsis, hepatik yetmezlik ve ilaç ilişkili (özellikle asparajinaz gibi) nedenler dışlanmalıdır (3). Sunulan olguda PT/INR, aPTT, D-dimer ve karaciğer enzimlerinin stabil seyretmesi, DİK ve karaciğer yetmezliği olasılıklarını azaltmış ve fibrinojen düşüşünün steroidle ilişkili geçici bir durum olabileceğini düşündürmüştür.

Tedavi yaklaşımı hastanın klinik durumu ve kanama riski ile belirlenmelidir. Hemodinamik olarak stabil ve kanama öyküsü olmayan hastalarda öncelikli yaklaşım izlem ve steroid dozunun gözden geçirilmesi (mümkünse azaltma veya kesme) olmalıdır. Aktif kanama veya çok düşük fibrinojen düzeyleri varlığında cryoprecipitate veya fibrinojen konsantresi ile replasman düşünülmelidir. Ayrıca, hematoloji ve kan bankası koordinasyonunun hızlı sağlanması ve replasman protokollerinin önceden planlanması uygulamada faydalıdır.

Sunulan olgu, GVHH yönetiminde steroid kullanımının nadir fakat klinik olarak önemli bir hematolojik komplikasyonuna dikkat çekmekte ve literatürle birlikte steroid-hipofibrinojenemi ilişkisinin daha sistematik olarak incelenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

SONUÇ: Allo-HKHN sonrası GVHH tedavisi için yüksek doz steroid uygulanan hastalarda açıklanamayan fibrinojen düşüşleri gözlendiğinde:

DİK ve hepatik disfonksiyon dışlanmalı,

Fibrinojen düşüşü steroidle ilişkili olabileceği düşünülmeli,

Kanama riski ve klinik tabloya göre replasman stratejileri planlanmalıdır.

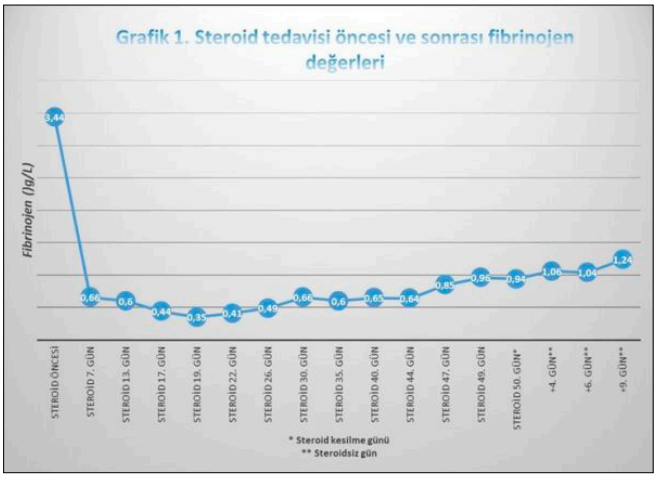
Steroid kullanımına bağlı fibrinojen düşüşü kanama öyküsü bulunmasa dahi klinik açıdan önemlidir. Bu nedenle, allo-HKHN sonrası GVHH nedeniyle steroid tedavisi alan hastalarda düzenli koagülasyon parametrelerinin, özellikle fibrinojen düzeylerinin yakından izlenmesi gereklidir. Düzenli takip ve hızlı değerlendirme, olası ciddi kanama komplikasyonlarının önlenmesi açısından hayati önem taşır.

Bu ve benzeri vakaların derlenmesi ve ileri araştırmalar yapılması, steroidin koagülasyon üzerindeki etkilerinin anlaşılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kan pıhtılaşma bozuklukları, graft-versus-host hastalığı, glukokortikoidler, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, fibrinojen

Kaynaklar

1. Zeiser, R., & Blazar, B. R. (2017). Acute graft-versus-host disease—Biologic process, prevention, and therapy. The New England Journal of Medicine, 377(22), 2167–2179. https://doi.org/10.1056/NEJMra1609337
2. Flowers, M. E. D., Inamoto, Y., Carpenter, P. A., Lee, S. J., Kiem, H. P., Petersdorf, E. W., Pereira, S. E., Nash, R. A., Mielcarek, M., Fero, M. L., Warren, E. H., Sanders, J. E., Storb, R. F., Appelbaum, F. R., Storer, B. E., & Martin, P. J. (2011). Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood, 117(11), 3214–3219. https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302109
3. Franchini, M., Di Minno, M. N. D., & Coppola, A. (2010). Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. Seminars in Thrombosis and Haemostasis, 36(4), 388–403. https://doi.org/10.1055/s-0030-1254048
4. Thachil, J., Falanga, A., Levi, M., Liebman, H., & Di Nisio, M.; Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. (2015). Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: Guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13(4), 671–675. https://doi.org/10.1111/jth.12838
5. Moroga, Y., Takata, H., Yoshida, N., Nagamatsu, K., Nashimoto, Y., Saburi, M., Takano, K., Ikebe, T., Kohno, K., Ogata, M., & Shirao, K. (2015). [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology, 56(7), 883–888. https://doi.org/10.11406/rinketsu.56.883
6. Ogasawara, F., Ito, T., Nakamura, M., Saeki, K., Taniguti, A., Togitani, K., & Kojima, K. (2021). [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology, 62(3), 193–195. https://doi.org/10.11406/rinketsu.62.193
7. Buzzatti, E., Forghieri, F., Paterno, G., Marchesi, F., Sarlo, C., Giglio, F., Fracchiolla, N., Sciumè, M., Palmieri, R., Esposito, F., Guarnera, L., Mercante, L., Pascale, M. R., Mallegni, F., Savi, A., Forte, V., Maurillo, L., Buccisano, F., Venditti, A., & Del Principe, M. I. (2022). In BCR-ABL1 Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Steroid Therapy Induces Hypofibrinogenemia. Journal of Clinical Medicine, 11(7), 1776. https://doi.org/10.3390/jcm11071776
8. van Zaane, B., Nur, E., Squizzato, A., Gerdes, V. E., Büller, H. R., Dekkers, O. M., & Brandjes, D. P. (2010). Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 8(11), 2483–2493. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x
9. Zielińska, K. A., Van Moortel, L., Opdenakker, G., De Bosscher, K., & Van den Steen, P. E. (2016). Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. Frontiers in immunology, 7, 592. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00592



Grafik 1. Steroid tedavisi öncesi ve sonrası fibrinojen değerleri

Tablo 1. Steroid tedavisi öncesi ve sonrası koagülasyon parametreleri

Zaman	*Fibrinojen (g/L)*	*INR*	*aPTT (s)*
Steroid Öncesi	3,44	1,31	26,4
Steroid 7. Gün	0,66	1,38	22,9
Steroid 13. gün	0,60	1,14	16,8
Steroid 19. gün	0,35	1,26	18,4
Steroid 26. gün	0,49	1,18	16,9
Steroid 35. gün	0,60	1,13	16,8
Steroid 40. gün	0,65	1,07	16,6
Steroid 47. gün	0,85	1,08	17,5
Steroid 50. gün*	0,94	0,99	15,2
+4. gün**	1,06	0,99	15,5
+6. gün**	1,04	1,00	17,5
+9. gün**	1,24	1,02	15,2

*Steroid kesilme günü.
**Steroidsiz gün.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-81 **Referans Numarası: 258**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İZOLE TROMBOSİTOZ FENOTİPİ: KLİNİK ÖZELLİKLER, RİSK SKOR UYUMSUZLUĞU VE TEDAVİ SONUÇLARI

Ezel Elgün[1], İbrahim Ethem Pınar[1], Şeyma Yavuz[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Vildan Gürsoy[1], Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

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

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), heterojen klinik ve laboratuvar özellikler ile seyreden bir hastalıktır. İzole trombositoz, daha çok esansiyel trombositemi ve polisitemi vera ile ilişkilendirilse de, nadiren KML tanısında da karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde KML tanısıyla takip edilen hastalarda izole trombositoz fenotipinin sıklığını, başlangıç özelliklerini, risk skorları ile ilişkisini ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: 2010–2023 yılları arasında tanı almış toplam 253 erişkin KML hastası retrospektif olarak incelendi. İzole trombositoz, *PLT ≥450×10⁹/L, WBC <15×10⁹/L ve Hb ≥9 g/dL* kriterleri ile tanımlandı. Hastalar "izole trombositoz" ve "diğer" olarak iki gruba ayrıldı. Başlangıç laboratuvar bulguları, dalak boyutu, yaş, risk skorları (Sokal, ELTS) ve tedavi yanıtları (3. ay erken moleküler yanıt [EMR], 6. ay majör moleküler yanıt [MMR], 12. ay tam sitogenetik yanıt [CCyR], MMR ve derin moleküler yanıt [DMR]) karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılık için uygun parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı.

Bulgular: Toplam 253 hastanın yalnızca 5'inde (%2,0) izole trombositoz fenotipi izlendi. Bu grupta:

Laboratuvar bulguları: Medyan trombosit sayısı 1.80×10⁶/µL olup, diğer gruba göre belirgin yüksekti (0.39×10⁶/µL; p=0.0007). Beyaz küre (13,500 vs 99,025; p=0.0001) ve LDH düzeyleri (217 vs 593; p=0.0017) daha düşük bulundu. Hemoglobin düzeyi (12.0 vs 11.1 g/dL; p=0.41) ve yaş (63 vs 55 yıl; p=0.58) açısından fark yoktu. Dalak boyutunda izole grupta daha küçük değerler saptandı, ancak fark sınırda istatistiksel anlamlılığa ulaştı (p≈0.056).

Risk skorları: İzole grupta Sokal yüksek risk oranı %60 iken diğer grupta %5.6 idi (p<0.001). Buna karşılık ELTS skoru izole gruptaki tüm olguları düşük riskte sınıfladı (%100 vs %73.8; p=0.41).

Tedavi yanıtları: İzole trombositoz grubunda 3. ay EMR oranı %80, 12. ay MMR oranı %80 ve 12. ay DMR oranı %80 idi. Diğer grupta ise sırasıyla %52, %79 ve %63.7 oranları gözlendi. Farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak izole grupta daha iyi yanıt eğilimi izlendi.

Sonuç: İzole trombositoz fenotipi, KML hastalarında son derece nadir (%2) bir alt grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu fenotip, belirgin trombositoz, düşük lökosit ve LDH düzeyleriyle "trombosit-dominant" bir biyolojiye işaret etmektedir. Risk sınıflandırmasında Sokal skoru bu hastaları yüksek risk grubuna kaydırırken, ELTS düşük risk grubunda değerlendirmektedir; bu durum, mevcut prognostik skorlar arasındaki uyumsuzluğu göstermektedir. İzole grupta erken ve derin yanıt oranlarının sayısal olarak daha yüksek olması dikkat çekicidir, ancak hasta sayısının azlığı istatistiksel gücü sınırlamaktadır. Bu nadir fenotipin klinik öneminin daha iyi anlaşılması için daha geniş çok merkezli kohortlarda çok değişkenli analizler ve sağkalım verilerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: İzole Trombositoz ,Kronik Miyeloid Lösemi

İzole trombositoz vs Diğer KML Hastaları: Tedavi Yanıtları

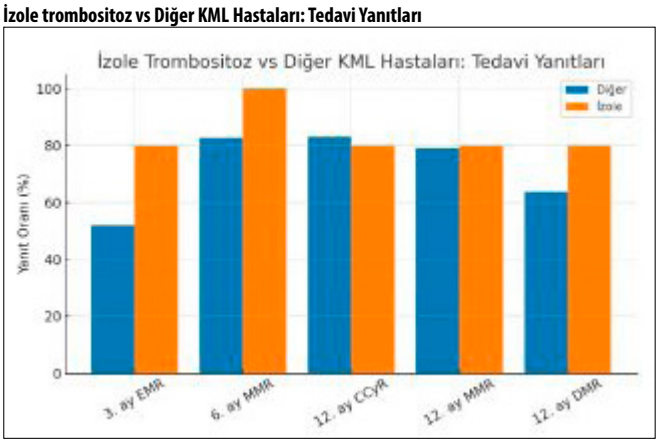


Table 1. İzole trombositoz ve diğer KML hastalarının başlangıç özellikleri ve risk sınıfları

Değişken	*Diğer (n=248)*	*İzole trombositoz (n=5)*	*p-değeri*
Yaş (yıl)	55.0 (21-95)	63.0 (43-75)	0.5827
Hemoglobin (g/dL)	11.1 (4.5-18.5)	12.0 (9.9-13.3)	0.4081
Lökosit (/µL)	99025.0 (14500-635000)	13500.0 (7780-14700)	0.0001
Trombosit (×10⁶/µL)	391000.0 (66000-3282000)	1797000.0 (513000-1895000)	0.0007
LDH (U/L)	593.0 (147-1664)	217.0 (100-340)	0.0017
Dalak (cm, kot altı)	0.0 (0-15)	0.0 (0-0)	0.0559
Sokal			p < 0.001
Düşük	109 (44.0%)	1 (20.0%)	
Orta	125 (50.4%)	1 (20.0%)	
Yüksek	14 (5.6%)	3 (60.0%)	
ELTS			0.414
Düşük	183 (73.8%)	5 (100.0%)	
Orta	57 (23.0%)	0 (0.0%)	
Yüksek	8 (3.2%)	0 (0.0%)	

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-82 **Referans Numarası: 262**

MULTİPL MİYELOMDA FONKSİYONEL YÜKSEK RİSK VARLIĞININ SAĞKALIMA ETKİSİ; TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Aslı Yüksel Öztürkmen[2], Elif Aksoy[1], Cem İdrisoğlu[1], Eren Arslan Davulcu[1], Gökhan Aydın[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bakanlığı Sivas Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Multipl miyelomda (MM) prognoz değerlendirmesi sitogenetik/moleküler değişiklikler ve ISS/R-ISS evrelemesi üzerine odaklanmaktadır. Ancak son yıllarda Fonksiyonel Yüksek Risk (FHR) kavramı öne çıkmıştır. FHR tanımı önceki çalışmalarda değişkenlikler içermekle birlikte ;indüksiyon tedavisine suboptimal yanıt (VGPR altı) ,ilk tanıdan sonra erken nüks (≤12–18 ay) ve otolog kök hücre nakli sonrası <12 aydan önce nüks kriterleri ile tanımlanmıştır. Multipl myelom için tanımlanmış diğer yüksek risk belirteçleri ise yüksek genetik risk (del 17p/tp53 mutasyonu, bi-allelik del 1p, t(4:14),(14:16), t(14:20)+gain/amp 1q/del 1 p, gain/amp 1q+del1p), normal renal fonskiyonlu hastada β2-mikroglobulin >5.5, ekstrameduller yumuşak doku plasmasitomu ve plazma hücreli lösemi varlığıdır. Bu çalışmada amacımız, merkezimizde takip edilen 178 MM hastasında tek başına FHR varlığının OS/PFS üzerine etkisini diğer yüksek risk grupları ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma hastanesinde 2014-2024 yılları arasında takip edilmiş ya da edilmekte olan 178 multipl myelom hastasının tanı anındaki demografik özellikleri,ilk tanı laboratuar parametreleri,ECOG performans skoru,ilk tanıda aldığı tedavi(ımıd bazlı, PI bazlı, CD38 bazlı olarak gruplandırıldı), tedavi yanıtı, otolog kök hücre nakli varlığı, nüks varlığı ve nüksde aldığı tedavi, tedavi yanıtı, sağkalım ve son durum verileri hastane otomasyon kayıtları ve dosyalar aracılığı ile kaydedildi.FHR varlığı ilk tanı tarihi sonrası 18 ay içinde nüks, otolog nakil sonrası 12 ay içinde nüks ve indüksiyon tedavisine suboptimal yanıt(VGPR altı) olarak tanımlandı.Sadece FHR (n=33), Standart risk (n=51), Diğer yüksek risk (n=37)(yüksek genetik risk, Beta 2 mg >5.5(normal renal fonskiyonda) ,ekstarmeduller yumuşak doku plasmositomu ve plazma hücreli lösemi varlığı kriterlerinden en az birini taşıyanlar) grupları karşılaştırıldı. Genetik verisine ulaşılamayan 57 hasta gruplara dahil edilmedi Demografik bulgulardan sürekli değişkenler Shapiro-Wilk ile normal dağılımı olanlarda Mann–Whitney U, normal dağılmayanlarda Bağımsız örneklem t-testi , kategorik değişkenler için ise Ki-kare/ Fisher's Exact testi uygulandı. OS, ölüm veya son vizit tarihi, PFS: Nüks/ölüm /son vizit tarihleri içinde en erken tarih baz alınarak hesaplandı. Bulgular Kaplan–Meier eğrileri, log-rank testi ile analiz edildi.

Bulgular: Üç grup arasında cinsiyet, ECOG skoru, İlk tanı kemik iliği plasma hücre oranı, β2-mikroglobulin, kreatinin, LDH, otolog nakil varlığı arasında fark yoktur (Tablo1).Tanı yaşı standard risk grubunda 62.7(38-82),FHR de 66.9(48-87), diğer yüksek risk grubunda 68.7(50-84) olup standart risk grubunda diğer iki gruptan anlamlı olarak düşüktü. (p=0.0108) Sadece FHR grubunda 22 hasta(%67) indüksiyona suboptimal yanıt, 11 hasta(%33) erken nüks kriterini karşılıyordu. Diğer yüksek risk grubunda ise 14 (%40) hasta yüksek genetik risk, 4(%12) hasta yumuşak doku plasmositomu, 16 hasta(%46) Beta2mg >5.5, 1(%2) hasta plasma hücreli lösemi kriterlerine uymaktaydı. Medyan OS/PFS; Fhr,diğer yüksek risk ve standart risk gruplarında sırası ile 25.9 , 20.9, 52.8 /15.9, 18.9, 36 ay idi. OS standard risk grubunda anlamlı düzeyde yüksek(p=0.009),FHR ve yüksek risk grubunda istatistiksel olarak benzer idi .PFS de standard risk grubunda anlamlı uzun,diğer iki grup arasında ise FHR daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak farksızdı.

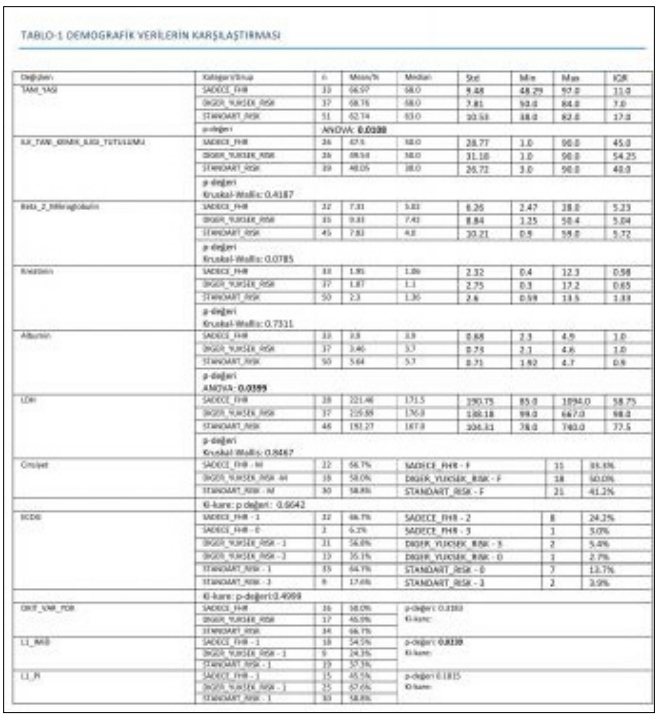
Sonuç: FHR kavramının önemi son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Soekojo ve ark.(1) CoMMpass verisinde FHR grubunun genomik yüksek riskten dahi daha kötü sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir. Yan ve ark. (2) ise 18 ay içinde erken nüksün güçlü bir dinamik prognostik belirteç olduğunu vurgulamıştır. Literatürdeki benzer çalışmalardan farklı olarak sadece genetik yüksek riski değil tanımlanan diğer tüm risk faktörlerini ,yalnızca FHR riski olan grup ile karşılaştırdığımız çalişmamizda bulgularımız FHR'nin risk sınıflamalarına dahil edilmesi ve tedavi planlarken göz önünde bulundurulması gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, fonksiyonel yüksek risk

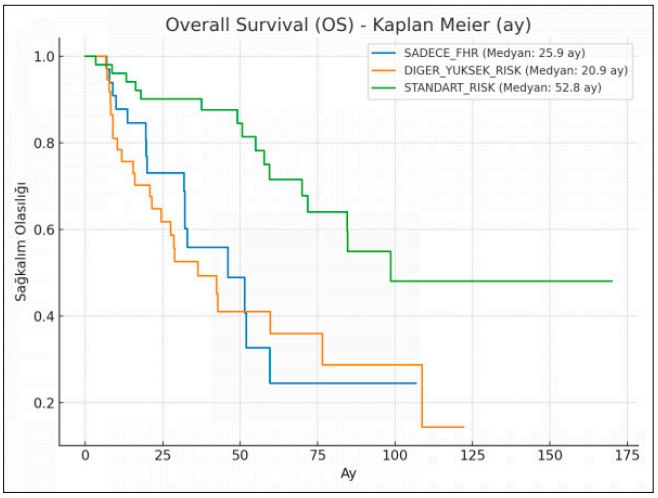
Kaynaklar

1- Soekojo, C. Y., Ooi, M., De Mel, S., Quek, R., Gavralidis, A., Lim, J. Q., … & Chng, W. J. (2022). Genomic drivers of poor prognosis and functional high-risk multiple myeloma: Insights from the CoMMpass study. Blood Cancer Journal, 12(1), 12. https://doi.org/10.1038/s41408-021-00605-2

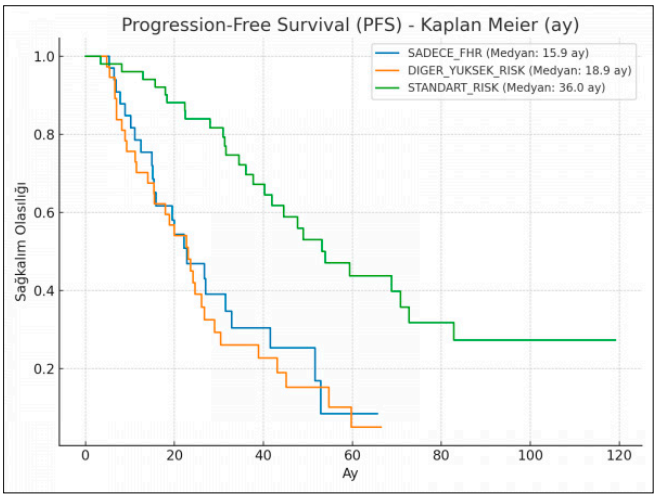
2- Yan, W., Chen, W., Li, J., et al. (2024). Early relapse within 18 months is a powerful dynamic predictor for prognosis in multiple myeloma. Cancer, 130(2), 278–289. https://doi.org/10.1002/cncr.35102


TABLO-1 DEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRMASI

Değişken	Kategori/Grup	n	Mean/%	Median	Std	Min	Max	IQR
TANI YAŞI	SADECE_FHR	33	66.97	68.0	9.48	48.29	87.0	13.0
	DIGER_YUKSEK_RISK	37	68.76	68.0	7.81	50.0	84.0	7.0
	STANDART_RISK	51	62.74	63.0	10.58	38.0	82.0	17.0
	p-değeri	ANOVA: 0.0108						
	SADECE_FHR	26	47.5	50.0	28.77	1.0	90.0	45.0
	DIGER_YUKSEK_RISK	26	49.54	50.0	31.16	1.0	90.0	54.25
	STANDART_RISK	39	48.05	48.0	26.72	3.0	90.0	48.0
	p-değeri	Kruskal-Wallis: 0.4187						
	SADECE_FHR	32	7.31	5.83	6.26	2.47	38.8	5.23
	DIGER_YUKSEK_RISK	35	9.83	7.43	8.84	1.25	50.4	5.84
	STANDART_RISK	45	7.83	6.8	10.21	0.9	59.8	5.72
	p-değeri	Kruskal-Wallis: 0.0785						
	SADECE_FHR	33	1.91	1.86	2.32	0.4	12.3	0.98
	DIGER_YUKSEK_RISK	37	1.87	1.3	2.75	0.3	17.2	0.65
	STANDART_RISK	50	2.3	1.36	2.6	0.59	13.5	1.33
	p-değeri	Kruskal-Wallis: 0.7311						
	SADECE_FHR	33	3.9	3.9	0.68	2.3	4.9	1.0
	DIGER_YUKSEK_RISK	37	3.46	3.7	0.75	2.1	4.6	1.0
	STANDART_RISK	50	5.64	5.7	8.71	1.92	4.7	0.9
	p-değeri	ANOVA: 0.0399						
	SADECE_FHR	28	221.46	171.5	190.75	85.0	1894.0	58.75
	DIGER_YUKSEK_RISK	37	225.88	170.0	186.18	99.0	647.0	98.0
	STANDART_RISK	46	193.27	167.0	106.61	38.0	740.0	77.5
	p-değeri	Kruskal-Wallis: 0.9047						
Cinsiyet	SADECE_FHR - M	22	66.7%	SADECE_FHR - F		11	33.3%	
	DIGER_YUKSEK_RISK - M	19	58.0%	DIGER_YUKSEK_RISK - F		18	60.0%	
	STANDART_RISK - M	30	58.8%	STANDART_RISK - F		21	41.2%	
	Ki-kare: p-değeri: 0.6642							
ECOG	SADECE_FHR - 1	22	66.7%	SADECE_FHR - 2		8	24.2%	
	SADECE_FHR - 0	2	6.3%	SADECE_FHR - 3		1	3.0%	
	DIGER_YUKSEK_RISK - 1	21	56.8%	DIGER_YUKSEK_RISK - 3		2	5.4%	
	DIGER_YUKSEK_RISK - 2	13	35.1%	DIGER_YUKSEK_RISK - 0		1	2.7%	
	STANDART_RISK - 1	35	64.7%	STANDART_RISK - 0		7	13.7%	
	STANDART_RISK - 2	9	17.6%	STANDART_RISK - 3		2	3.9%	
	Ki-kare: p-değeri:0.4069							
DKY_VAR_YOK	SADECE_FHR	16	48.5%	p-değeri: 0.0108				
	DIGER_YUKSEK_RISK	17	45.9%	Ki-kare:				
	STANDART_RISK	34	66.7%					
LI_NKD	SADECE_FHR - 1	18	54.5%	p-değeri: 0.0130				
	DIGER_YUKSEK_RISK - 1	9	24.3%	Ki-kare:				
	STANDART_RISK - 1	19	37.3%					
LI_PI	SADECE_FHR - 1	15	45.5%	p-değeri: 0.1815				
	DIGER_YUKSEK_RISK - 1	25	67.6%	Ki-kare:				
	STANDART_RISK - 1	30	58.8%					



Resim 1



Resim 2

Pediatrik Akut Lösemiler

P-83 **Referans Numarası: 265**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR ÇOCUKTA SİTOMEGALOVİRUS AKTİVASYONU İLİŞKİLİ GUİLLİAN BARRE SENDROMU VE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]

[1]Medicalpark Samsun Hastanesi
[2]Onodokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Guillian Barre Sendromu (GBS) poliradikülonöropati ile seyreden ilerleyici ve ciddi bir nörolojik hastalıktır. Hastaların %20-30'u akut dönemde solunum desteğine ihtiyaç duymaktadır. Hatta %15'i akut dönemdeki komplikasyonlarla kaybedilmektedir. Hastaların %60'ında son ayda geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardır. Geçirilmiş sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu serolojisi olan hastalarda GBS vakaları bildirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemide CMV reaktivasyonu ile birlikteliğine rastlamadık. Kemik iliği nakli yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve hemofagositik lenfohistiyositoz birlikte görülebilir ve ağır sitopenilere neden olabilir. Ancak akut lenfoblastik lösemili hastalarda cmv reaktivasyonu ve hemofagositoz yayına rastlamadık.

Olgu sunumu: Akut lenfoblastik lösemi, santral sinir sistemi tutulumu ve opere pilositik astrositoma, grade 1 tanıları ile takip edilen 10 yaşında erkek hasta SC2 kemoterapi blok tedavisi için yattı. İntratekal sitarabin+mtx+metilprednisol tedavisi ve 2 gün sitarabin iv tedavisi aldı. Ateşinin gelişmesi üzerine kemoterapi kesildi ve antibiotik tedavisi başlandı. Nötropenisi için 11 gün filgastrim aldı.+ 11 gün filgastrim cevapsızlığının enfeksiyon baskılamasına bağlı olabileceği düşünüldü ve 3 gün deksametazon verildi. Ayaklarda hafif derecede güçsüzlük operasyon sonrasından beri vardı. Yatışından itibaren yavaş gelişen bir artış olduğu bildirildi. 15. Günde sitopenisinin devamı sebebiyle bakılan Ferritin değeri arttı (>20000) bulundu. ALT ve AST değerlerinde artış artışı oldu. 15. günden Sonra ayaklarda güçsüzlük hızla ilerledi ve hasta yatağa bağımlı oldu. Guillian barre sendromu (GBS) ve hemofagositoz düşünüldü. EMG, aksonal tip GBS uyumlu idi. Hasta yatağa bağımlı ve GBS ölçütü derece 4 ve ağır tip idi. İdrar kontrolü sağlayamadığından sonda takıldı.1 defa saturasyon düşüklüğü gözlendi ve direkt oksijenle düzeldi. Solunumu yakından takip edildi. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Morfolojide promyelositlerde artış ve hemofagositoz görüldü. CMV Ig G 79,79 IU/mL idi. GBS açısından plazmaferez 2 gün verildi. Plazması ileri derecede yağlı idi. Plazmaferezin hemofagositoz/sitokin fırtınası açısından da faydalı olacağı düşünüldü. Takip günü için plazmaferez başlangıcı +1. Gün kabul edildi. GBS açsından öneriye uygun ivig tedavisi 5*15 g iv verildi. Hemofagositoz açısından HLH2004 protokolü tedavisi için endikasyon dışı izni istendi.

GBS etyolojisinde viral hastalıklar da olduğundan ve hasta yoğun kemoterapi sebebiyle immunuprese olduğundan cmv ve ebv aktivasyonu da olabileceği düşünüldü. cmv pcr ve ebv pcr alındı. İvig sonrası 3. günde alt ekstemitelerde paralizi ve karın paralizi ile GBS yukarı ilerlemesi durdu. İdrar sondası çıkarıldı. Gaitasını hissetmemeye devam ediyordu.

cmv-pcr 338117 kopya/ml geldi. Gansiklovir iv tedavisi başlandı. HLH için siklosporin başlanmasından immun süpresyon cmv tedavisini zorlaştırabileceği için verilmedi. EBV pcr negatif geldi.

Hasta plazmaferezin +13. Günde ve ilk ateşin 27. Gününde hasta destekle oturabiliyordu. Kol gücü iyi idi. Yutma ve solunumu rahattı. Yemeğini kendi yiyebiliyordu. Koltukta destekle duruşunu bozmadan oturabiliyordu. İdrarını kendi isteği ile başlatabiliyordu. Gaitayı hissetmiyordu. Bacaklarda hareket yoktu.

Tartışma: Guillain-Barré sendromu (GBS), immün aracılı bir poliradikülonöropatidir. Hastaların çoğunda hastalığın belirginleşmesinden önce 2-4 hafta önce ateş ve enfeksiyon geçirme hikayesi vardır. GBS ile CMV ilişkisi ile ilgili az sayıda yayın vardır. Çoğunluğu geçirilmiş CMV serolojisi ile GBS birlikteliği ile ilgilidir. Bir çalışmada GBS'li 29 hastanın 9'u (%31) AGA-seropozitifti ve bunların 22'sinde aynı anda BOS'ta CMV-IgG pozitifti, ancak 29 örneğin tamamında hem serum hem de BOS'ta CMV-IgM negatifti . Spognoli 9 yaşında bir GBS hastasında anti-CMV ve anti-GM2 IgM pozitifliği bildirmiştir. IVIG ve IV methylprednisolone ile tedavi edilmiş. Az sayıda erişkin genellikle organ nakli yapılmış hastalarda CMV pcr pozitif GBS vakaları bildirilmiştir. Bizim Akut lenfoblastik lösemili hastamızda CMV pcr pozitiftir ve literatürde ALL de CMV pcr pozitif GBS görmedik. Hastada serebral ve pulmoner tutulum olmadı. Enzim yükseklikleri CMV ve hemofogosituzun her ikisinde de olabilir. Hastamızda hemofagositoz vardı. CMV ile ilişkili düşündük. GBS ve hemofagositoz birlikteliğine rastlamadık. Fakat kemik iliği nakli yapılan ve refrakter CMV enfeksiyonu olan hastalarda hemofagositoz görülen bir birlikteliktir.

Bizim vakamız başlangıçtaki plazmaferezden faydalandı. İVİG ve gansiklovir tedavisi ile ilerleme durakladı ve gerileme eğilimi başladı. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalıklarda GBS ve/veya hemofagositoz geliştiğinde CMV pcr pozitifliği olabileceğinin akılda tutulması gerektiğini gösteriyor. Hemofagositozun siklosporin ile tedavisi immunsüpresyonu artırarak refrakter CMV enfeksiyonuna yol açması ihtimali bulunduğundan CMV pcr tetkiki önem kazanıyor.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirus, Guillian barre sendromu, hemofagositoz, akut lenfoblastik lösemi

Kaynaklar

1- Manaud A, Geraudie A, Viguier A, Mengelle C, Fortenfant F, Baudou E, Cheuret E. Post-CMV Guillain-Barre Syndrome with Anti-GM2 Antibodies: Two Cases and a Review of the Literature. Neuropediatrics. 2022 Aug;53(4):235-238. doi: 10.1055/s-0042-1742721. Epub 2022 Jun 18.

2- Spagnoli C, Iodice A, Salerno GG, Frattini D, Bertani G, Pisani F, Fusco C. CMV-associated axonal sensory-motor Guillain-Barre syndrome in a child: Case report and review of the literature. Eur J Paediatr Neurol. 2016 Jan;20(1):168-75. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.11.004. Epub 2015 Nov 14.

3- Jaime Toro , Jairo Gaitán , Thomas Medina , Saúl Reyes . Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection in a patient with liver transplantation BMJ Case Rep . 2024 Jan 4;17(1):e255739. doi: 10.1136/bcr-2023-255739.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-84 **Referans Numarası: 267**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PLAZMOSİTOMA ŞEKLİNDE NÜKS OLAN MULTİPLE MYELOMA VAKASI

Merve Kakcı[1], Berrak Çağla Şenol Arslan[2], Ali Turunç[2], Ayşegül Ezgi Çetin[2], Funda Tanrıkulu[2]

[1]Osmaniye Devlet Hastanesi
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

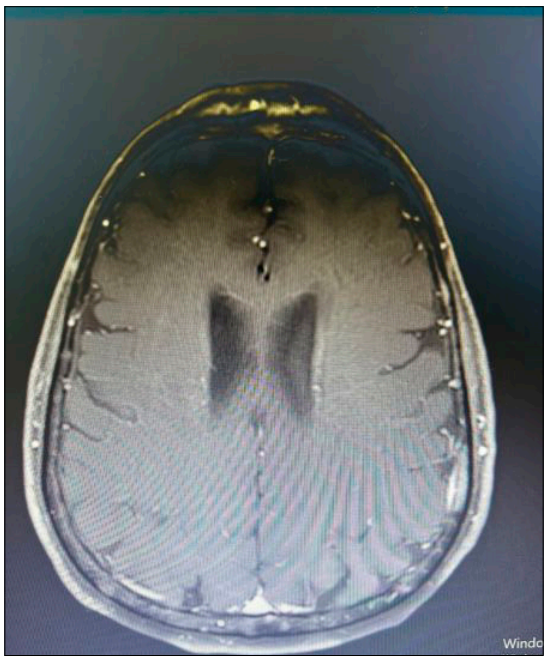
61 yaşında erkek hasta; nisan 2022 de halsizlik şikayeti ile iç hastalıkları klniğine başvurduğu sırada anemi ve akut böbrek yetmezliği saptanması üzerine tetkik edilmiş. kappa hafif zincir multiple myeloma tanısı almış. tanı aldığı dönemde ekstra medüller tutulum saptanmamış. 1 kür bortezomib-siklofosfamid-deksametazon protokolü uygulandıktan sonra 4 kür bortezomib-lenalidomid-deksametazon tedavisi uygulandıktan sonra minimal yanıt alınması üzerine 2 kür karfilzomib-lenalidomid-deksametazon tedavisi uygulanmış. ardından 6 kür de karfilzomib-deksametazon tedavisi uygulanıp parsiyel yanıt sağlanmış. parsiyel yanıt alınınca Nisan 2024 te otolog kök hücre nakli uygulanmış.otolog kök hücre nakli sonrası 3. ayda lenalidomid tedavisi idame dozda başlanmış. otolog kök hücre naklinin 6. ayında lenalidomid idame tedavisi altında hasta çenede uyuşma şikayeti ile diş hekimine başvurmuş. ardından hematolojiye yönlendirilmiş. çekilen kraniyal mr da pariyetal bölgede dura mater tutulumu saptanmış (resim 1 ve 2 de gösterilmiştir.) lomber ponksiyonla alınan sitolojik materyalde plazma hücresi saptanmış. hastaya bendamustin tedavisi başlanmış. bu dönemde biyokimyasal nüks işzlenmemiş. tedavinin 2. ayında hastada parapleji saptanması üzerine torakal mr çekilmiş. T10-11-12 ile L1 de kitlesel lezyon saptanmış. eksizyonel biyopsi sonucu plazmositoma ile uyumlu saptanmış. bu dönemde hastaya bendamustin-pomalidomid tedavisi verilmiş. hastaya operasyon sonrası radyoterapi uygulanmıştır. hasta halen selinexor tedavisi almaktadır, hastalığı remisyondadır.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, plazmositom, otolog kök hücre nakli.

Kaynaklar

1. Chu TH, Jung SH, Kim K, Lee JH, Mun YC, Bang SM, Yoon DH, Lee HS, Min CK, Lee JJ. Relapse with plasmacytoma after upfront autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Ann Hematol. 2022 Jul;101(7):1625. doi: 10.1007/s00277-022-04854-3.

2. Jesus OD. Multiple myeloma extramedullary relapse at the sellar and suprasellar region after autologous stem cell transplantation. Surgical Neurology International. DOI: 10.25259/SNI_964_2023.



Resim1. Dura mater tutulumu 1



Resim 2. Dura mater tutulumu 2

Erişkin Akut Lösemiler

P-85 **Referans Numarası: 269**

EŞ ZAMANLI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ VE MULTİPL MİYELOM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Ömer Candar[1], Hasan Aktuğ Şimşek[1], Mesude Falay[2]

[1]Eskişehir Şehir Hastanes
[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet: Multipl miyelom (MM) ve akut miyeloid lösemi (AML) aynı hastada birlikte görülebilmekle birlikte, bu durum çoğunlukla MM nedeniyle kemoterapi alan hastalarda tedavi sırasında veya sonrasında gelişmektedir. Daha önce kemoterapi almamış bireylerde MM ve AML'nin eşzamanlı ortaya çıkışı oldukça nadirdir ve literatürde yaklaşık 26 olgu bildirilmiştir. Bu çalışmada, eşzamanlı olarak semptomatik MM ve AML tanısı alan 67 yaşındaki erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu: Altmış yedi yaşındaki erkek hasta halsizlik ve eforla artan yorgunluk şikâyetleri ile başvurdu. Başvuru anında yapılan hemogram ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Periferik yayma incelemesinde, %25 oranında ince kromatin yapısına sahip, bazıları nükleolus içeren, sitoplazma/nükleus oranı azalmış miyeloid blast morfolojisinde hücreler izlendi. AML ön tanısı ile servise yatırılan hastanın kemik iliği aspirasyonunda %56 oranında miyeloblast ve %11 oranında plazma hücresi saptandı (Şekil 1). Blastların çoğunun sitoplazmasında granüller mevcuttu. Bulgular, FAB sınıflamasına göre AML-M2 ile uyumlu değerlendirildi.

Eş zamanlı olarak yapılan serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal bandı, protein elektroforezinde ise gama globulin bandında sivrileşme izlendi (Şekil 2). Hastanın düşük performans durumu ve kırılganlığı göz önünde bulundurularak, vücut yüzey alanına göre azasitidin (75 mg/m^2/gün, subkutan, 7 gün) ve venetoklaks (1. gün 100 mg, 2. gün 200 mg, 3. gün ve sonrası 400 mg, oral, 28 gün) tedavisi başlandı. Tedavinin 24. gününde yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonunda %1 blast ve %49 oranında plazma hücresi görüldü (Şekil 3).

Tedavi sonunda hematolojik yanıt elde edilen hastada plazma hücre artışının devam etmesi üzerine, sonraki kürlerde azasitidin (28 günlük siklusun ilk 7 günü) ile birlikte anti-CD38 monoklonal antikoru daratumumab (ilk 2 siklus haftalık, 3–6. siklus 2 haftada bir, 7. siklus ve sonrası ayda bir) tedavisi başlandı. Hasta 6 kür tedavisini tamamladı. Mevcut durumda AML açısından remisyonda olup, MM açısından çok iyi parsiyel yanıt (VGPR) ile tedavisi sürmektedir (Tablo 2, Şekil 4).

Tartışma ve Sonuç: MM ve AML birlikteliği genellikle MM tedavisi sonrasında veya tedavi sırasında ortaya çıkmakla birlikte, nadiren eşzamanlı görülebilmektedir. Literatürde olgu sayısı sınırlı olduğundan en uygun tedavi yaklaşımı net olarak belirlenememiştir. Bu olguların prognozu kötü seyretmektedir. Performans durumu iyi olan ve kırılgan olmayan hastalarda yoğun kemoterapi uygulanmalı, remisyon elde edildikten sonra allojenik hematopoietik kök hücre nakline (Allo-HSCT) yönlendirilmelidir. Nakil adayı olmayan hastalarda azasitidin + lenalidomid veya daratumumab gibi kombinasyonlar, sürekli tedavi yaklaşımı ile etkin olabilir. Bu olgu, uygun kombinasyon tedavileri ile her iki hastalığın da eşzamanlı kontrol altına alınabileceğini göstermektedir. Daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır

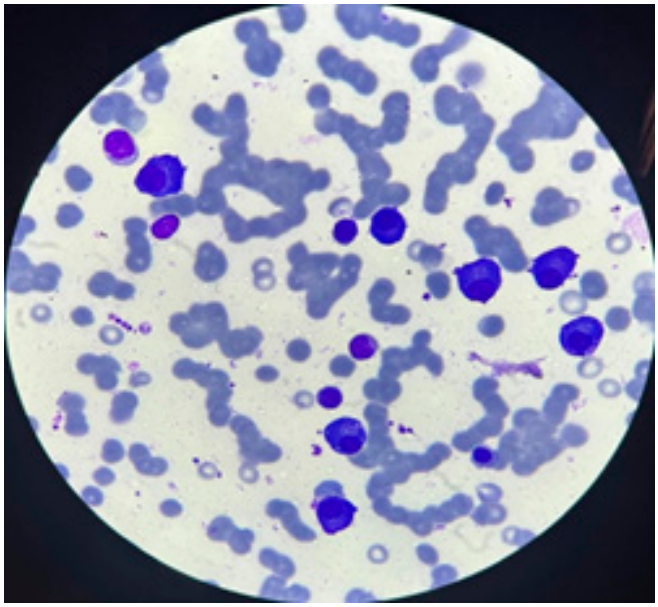
Anahtar kelimeler: lösemi, multiple miyelom,

Tablo 1. Hemogram ve biyokimyasal parametreler.

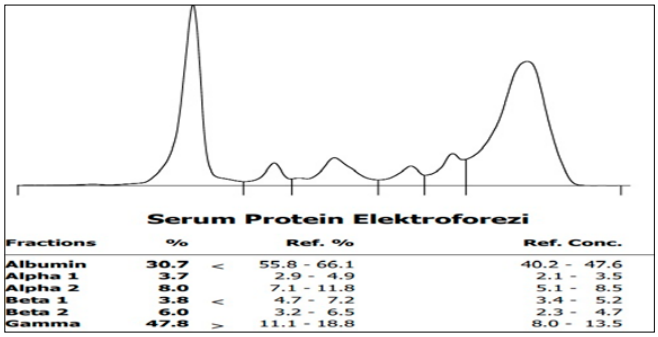
Parametre	Sonuç	Referans Aralığı
Hemoglobin (Hb)	5,6	12 – 16 g/dL
Hematokrit (Hct)	16,9	36 – 46 %
Lökosit (WBC)	15.140	4.000 – 10.000 /µL
Nötrofil (Neu)	630	1.800-7800 /µL
Trombosit (Plt)	75.000	150.000 – 400.000 /µL
MCV	92	80 – 96 fL
Üre	30	10 – 50 mg/dL
Kreatinin	0,92	0,6 – 1,3 mg/dL
Kalsiyum	8,39	8,5 – 10,5 mg/dL
LDH	330	135 – 225 U/L
Total Protein	10,7	6 – 8,3 g/dL
Albumin	2,25	3,5 – 5,0 g/dL
β2-Mikroglobulin	3,1	0,8 – 2,2 mg/L
Sedimentasyon (ESR)	>140	0–15 mm/h

Tablo 2. Altıncı kür sonrasında hastanın hemogram ve biyokimyasal parametre sonuçları

Parametre	Sonuç	Referans Aralığı
Hemoglobin (Hb)	15	12 – 16 g/dL
Hematokrit (Hct)	45,1	36 – 46 %
Lökosit (WBC)	9.300	4.000 – 10.000 /µL
Nötrofil	3.330	1.800-7800 /µL
Trombosit (Plt)	154.000	150.000 – 400.000 /µL
MCV	94	80 – 96 fL
Üre	28	10 – 50 mg/dL
Kreatinin	1,06	0,6 – 1,3 mg/dL
Kalsiyum	8,8	8,5 – 10,5 mg/dL
LDH	234	135 – 225 U/L
Total Protein	63	6 – 8,3 g/dL
Albumin	4,23	3,5 – 5,0 g/dL
β2-Mikroglobulin	2,97	0,8 – 2,2 mg/L
Sedimentasyon (ESR)	15	0–15 mm/h



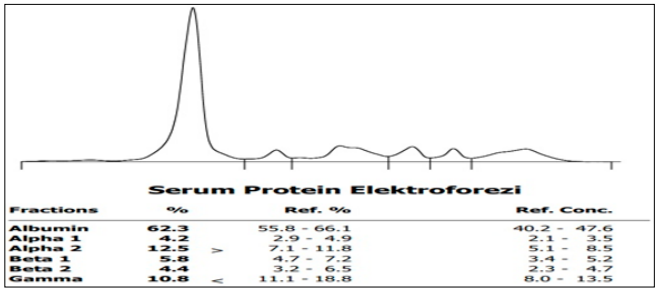
Şekil 3. Azasitidin + venetoklaks tedavisini takiben elde edilen kemik iliği aspiratı.



Serum Protein Elektroforezi

Fractions	%		Ref. %	Ref. Conc.
Albumin	30.7	<	55.8 - 66.1	40.2 - 47.6
Alpha 1	3.7		2.9 - 4.9	2.1 - 3.5
Alpha 2	8.0		7.1 - 11.8	5.1 - 8.5
Beta 1	3.8	<	4.7 - 7.2	3.4 - 5.2
Beta 2	6.0		3.2 - 6.5	2.3 - 4.7
Gamma	47.8	>	11.1 - 18.8	8.0 - 13.5

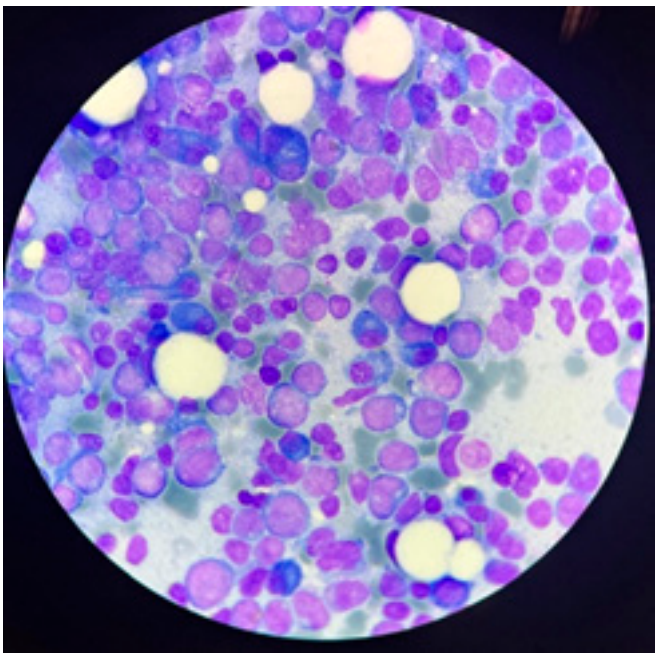
Şekil 2. Tanı sırasında elde edilen hastaya ait serum protein elektroforez sonucu.



Serum Protein Elektroforezi

Fractions	%		Ref. %	Ref. Conc.
Albumin	62.3		55.8 - 66.1	40.2 - 47.6
Alpha 1	4.2		2.9 - 4.9	2.1 - 3.5
Alpha 2	12.5	>	7.1 - 11.8	5.1 - 8.5
Beta 1	5.8		4.7 - 7.2	3.4 - 5.2
Beta 2	4.4		3.2 - 6.5	2.3 - 4.7
Gamma	10.8	<	11.1 - 18.8	8.0 - 13.5

Şekil 4. Altıncı kür sonrası gerçekleştirilen serum protein elektroforezinin sonuçları.



Şekil 1. Tanı anında elde edilen kemik iliği aspiratı.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-86 **Referans Numarası: 270**

RETINAL VEN TIKANIKLIĞI İLE PREZENTE OLAN ANTİFOSFOLİPİD SENDROM OLGUSU

Salih Sertaç Durusoy[1], Sinem Çubukçu[1], Gönül Irmak[1]

[1]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi

Giriş: Antifosfolipid sendromu (APS), kalıcı antifosfolipid antikorlarının (aPL) varlığında arteriyel, venöz veya küçük damar tromboembolik olayları, gebelik morbiditesi ve/veya trombositopeni dışı belirtilerle karakterize bir otoimmün multisistem bozukluğudur. aPL'ler, fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı yönlendirilmiş heterojen bir otoantikor grubudur. Farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Bizde retinal ven tıkanıklığı sonrası ortaya çıkan APS olgusunu sunmak istedik.

Olgu: 34 kadın hasta sol gözde gelişen görme kaybı sonucu , başvurduğu Göz hastalıkları polikliniğinde değerlendirme sonrası Nörit? ve Retinal ven tıkanıklığı (RVO) saptanması üzerine hematoloji polikliniğine yönlendiriliyor. Hastanın geçmiş öyküsünde tromboz öyküsü yok, gebelik kaybı, düşük öyküsü yok, aile öyküsü yok. Tanılı hastalık öyküsü yok. İlaç kullanım öyküsü yok. Sigara kullanımı , oks kullanımı yok.

Rehberlerde retinal vern tıkanıklığı için genellikle trombofili taraması önerilmez iken yapılan tetkiklerinde anti kardiyolipin Ig M pozitif saptanıyor. Detaylı degerlendirme sonrası tekrarlanan Anti kardiyolipin antikor (ACA) testlerinde , antikodiyolipin Ig M : 98,12 PL-U/mLH (önceki 92)tekrar pozitif saptanıyor. Lupus antıkoagulan 38.1 saniye, uzamış olarak saptanıyor. Aynı zamanda anti trombin 3 düzeyi normal olarak saptanıyor. ANA ve Anti dS DNA negatif olarak saptanıyor. Diğer trombofili testleri normal olarak saptanıyor. Pt, Aptt testleri normal aralıkta saptanıyor.

Antikardıyolipin Igm pozitif olması, lupus antıkoaogulan testının uzun oması ve tromboz olması üzerine hastaya Antifosfolipid sendrom tanısı konuldu. Tedavi olarak yeni oral antikoagulan tedavi başlandı.

Tartışma sonuç: Literatüre bakıldığında RVO hastalığı olan ve sistemik risk faktörü bulunmayan genç hastalarda ACA'ların pozitifliği izlenmiş fakat ACA'ların retinal ven tıkanıklığındaki rolü henüz netlik kazanmamış olduğu vurgulanmış. Özellikle genç yaş hasta grubunda, tromboz açısından risk faktörü olmaması trombofili taraması açısından akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Retinal VEN Tıkanıklığı, APS, ACA

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-87 **Referans Numarası: 271**

ON YEDİ YIL İÇİNDE HODGKİN LENFOMADAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA

İlknur Nizam Özen[1], Fatma Aykaş[1], Yüsra Çiftçi[1], Batuhan Büyükyılmaz[1], Sait Emir Şahin[1,2], Volkan Karakuş[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Foliküler lenfoma en sık görülen klinik olarak indolen lenfomadır. Foliküler lenfomanın histolojik transformasyon oranı yılda yüzde 1 ila 2'dir. Histolojik transformasyon lenf adenopatinin hızla ilerlemesi, ekstranodal alanların tutulması, sistemik semptomların gelişmesi, artmış serum laktat dehidrogenaz düzeyi, hiperkalsemi ve sıklıkla kötü bir prognozla ilişkilidir. Burada mide adenokanserini taklit eden bulgularla ortaya çıkan Richter transformasyonu olgusundan bahseidlecektir.

Olgu Sunumu: Bilinen nüks foliküler lenfoma öyküsü olan 72 yaşındaki erkek hasta son birkaç haftadır olan mide ağrısı nedeniyle başvurdu. Hastanın 2008 yılında Hodgkin lenfoma, 2018'de foliküler lenfoma ve 2021'de foliküler lenfoma nüksü öyküsü mevcut. Fizik muayenede solgun görünen hastada lastik kıvamlı sol aksiller lenf nodu palpe edildi. İki ay önceki muayenesinde böyle bir bulgu olmadığı için Çekilen PET-BT'de sol infraklaviküler ve sol aksiller lenf nodlarında tutulumu ve mide majör kurvaturda 4 cm lik alanda tutulum, sol akciğer hiler alanda 17 mm hipermetabolik nodül izlendi. Hastanın foliküler lenfoma nüksü akciğerden olduğu için hasta göğüs cerrahisine yönlendirildi. Midedeki tutulum alanı için endoskopi çekilen hastada mide korpusunda ülser izlendi. Gastroenterolojik cerrahi konseyinde değerlendirilen hastanın mide adenokanseri olabileceği düşünüldü. Mide biyopsisinde diffüz büyük B hücreli lenfoma saptanması üzerine hastaya uygun klinik araştırma arandı ancak bulunamadı. ABVD, DHAP, R-CHOP, R-Bendamustin tedavilerini kullanma öyküsü olan hastaya rituksimab-lenalidomid-ibrutinib verilmesi planlandı.

Çıkarım: İndolen lenfomaların Richter dönüşümü ekstranodal alanların tutulumuyla prezente olabilir. Bu nedenle hastaların şikayetleri dikkatle dinlenmeli, fizik muayene bulgusuna rastlanması durumunda mutlaka gerekli görüntüleme yöntemlerine başvurulmalı ve nüks düşünülse bile mutlaka bu durum patolojik olarak doğrulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Foliküler lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, Richter dönüşümü

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-88 **Referans Numarası: 275**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE ESANSİYEL TROMBOSİTOZ BİRLİKTELİĞİNDE PULMONER KİTLE İLE BAŞVURAN NADİR BİR Olgu: Merve Doğru Efgan[1], Gülçin Çelebi[2], Derya Emel Baki[2], Onur Ozan Arslan[2], Derya Demir[3], Ajda Güneş[4], Fahri Şahin[4], Güray Saydam[4]

[1]Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Abd
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Abd
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bd

Giriş: Hematolojik maligniteler tek başlarına sık görülse de, farklı klonal hematolojik hastalıkların aynı bireyde eşzamanlı olarak bulunması nadirdir. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ve Esansiyel Trombositoz (ET), patogenezleri farklı iki hematolojik hastalık olup birlikte görülmeleri klinik açıdan istisnai bir durumdur. Bu tür hastalarda pulmoner kitle varlığı, sigara öyküsü gibi ek risk faktörleri ile birleştiğinde ayırıcı tanı ve tedavi sürecini daha karmaşık hale getirmektedir.

Olgu: 55 yaşında erkek hasta, iki aydır devam eden öksürük yakınması nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde 50 paket-yıl sigara öyküsü mevcuttu. Hematolojik açıdan KLL ve ET tanıları ile takipli olan hastanın toraks BT'sinde bronş ağzını tıkayan pulmoner kitle ve atelektazi saptandı. Başvuru anında ECOG performans skoru 0 olarak değerlendirildi, sistemik muayenesinde ek patolojiye rastlanmadı. Hasta ileri tetkik ve tanısal doğrulama amacıyla hematoloji servisine yatırıldı.

Tartışma: Sunulan olgu, hematoloji pratiğinde oldukça nadir görülen KLL ve ET birlikteliği üzerine gelişen pulmoner kitle tablosunu göstermektedir. KLL'de sekonder malignite gelişme riski artmışken, ET'de trombotik komplikasyonlar klinik seyri zorlaştırabilmektedir. Sigara öyküsü ile birlikte düşünüldüğünde, pulmoner kitlenin etiyolojisi multifaktöriyel görünüm kazanmakta ve bu durum multidisipliner değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır.

Sonuç: Pulmoner kitle ile başvuran olgularda, yalnızca solid organ maligniteleri değil, eşlik eden hematolojik hastalıklar da mutlaka ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu vaka, KLL ve ET birlikteliğinde pulmoner kitle gelişiminin nadir ancak önemli bir klinik tablo olduğunu ve multidisipliner yaklaşım gerektirdiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Esansiyel Trombositoz, Akciğer Kanseri, Hematolojik Malignite.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-89 **Referans Numarası: 284**

GEBELİKTE ORTAYA ÇIKAN ANEMİ VE TROMBOSİTOPENİDEN SİSTEMİK MASTOSİTOZ VE MİYELOFİBROZİSE: ZORLU BİR Olgu: Derya Emel Baki[1], Gülçin Çelebi[1], Ajda Güneş[2], Nur Akad Soyer[2], Derya Demir[3], Fahri Şahin[2], Güray Saydam[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji

Giriş ve Amaç: Gebelikte hematolojik komplikasyonlar, maternal ve fetal morbidite açısından ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Anemi ve trombositopeni, en sık karşılaşılan tablolar olup, sıklıkla demir eksikliği anemisi ve immün trombositopenik purpura (İTP) gibi benign nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, nadir de olsa, gebelikte ortaya çıkan hematolojik bulgular altta yatan klonal hematopoietik hastalıkların ilk belirtisi olabilir. Bu olgu sunumunda, gebelik döneminde anemi ve trombositopeni ile başvuran, başlangıçta İTP tanısı alan ve izleminde sistemik mastositoz ile miyelofibrozis tanısı eklenen bir olgu tartışılmaktadır.

Olgu: 43 yaş kadın hasta, üçüncü gebeliği sırasında ağır anemi ve trombositopeni nedeniyle 2019 yılında hematoloji kliniğine başvurmuştur. Hastanın özgeçmişinde talasemi taşıyıcılığı mevcut olup, soygeçmişinde kardeşinde aplastik anemiye ve annesinde lösemiye bağlı mortalite öyküsü dikkat çekmektedir.

İmmün trombositopenik purpura (İTP) nedenli takibe alınıp kortikosteroid tedavisi başlanmıştır. Gebelik ve doğum sürecinde ağır anemiye bağlı toplam 11 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Aynı yıl içerisinde ilerleyici sitopenileri ve görüntülemelerinde hepatosplenomegali saptanması nedenli yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde sistemik mastositoz tanısı eklenmiştir.

Takip sürecinde transfüzyon ihtiyacında belirgin artış üzerine ileri tetkik yapılan hasta, Eylül 2022'de miyelofibrozis tanısı almıştır. Hastaya mastositoz nedenli midostaurin başlanıp miyelofibrozis nedenli allojenik kök hücre nakli (AKİT) uygulanmıştır.

Tartışma: Bu olgu, gebelik sırasında gelişen hematolojik bozuklukların yalnızca benign nedenlerle açıklanamayacağını, nadir de olsa mast hücre hastalıkları ve miyeloproliferatif neoplazilerin ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Başlangıçta İTP tanısı alan hastada tedaviye rağmen yanıt alınamaması, ileri tetkiklerin gerekliliğini ortaya koymuştur. Sistemik mastositoz ve miyelofibrozis birlikteliği, hematopoezin klonal bozukluklarla ilişkisini ve gebelikte klinik seyri komplike edebilecek nadir fakat önemli bir durumu temsil etmektedir.

Sonuç: Gebelikte ortaya çıkan anemi ve trombositopeni olgularında ayırıcı tanı geniş tutulmalı, özellikle atipik seyir veya tedaviye direnç durumlarında klonal hematopoietik hastalıklar dışlanmalıdır. Bu vaka, gebelikte başlangıçta İTP olarak değerlendirilen hematolojik tablonun, zaman içerisinde sistemik mastositoz ve miyelofibrozis gibi nadir hematolojik neoplazilere evrilebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, immün trombositopenik purpura, sistemik mastositoz, miyelofibrozis, anemi

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-90 **Referans Numarası: 297**

KOMORBİDİTELERE SAHİP T315I MUTASYONLU YAŞLI KML HASTASINDA ASCİMİNİB'İN GÜVENLİĞİ VE ETKİNLİĞİ: BİR OLGU SUNUMU

Burcu Altındağ Avcı[1]

[1]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi

64 yaşında KML (kronik myeloid lösemi) tanısı alan erkek hastanın geçirilmiş koroner bypass ve akciğer tümörü nedeni ile akciğer lobektomisi öyküsü mevcuttu. Ejeksiyon fraksiyonu %40 ve solunum yetmezliği nedeni ile inhaler tedavi alan hastada geleneksel TKI (Tirozin kinaz inhibitör) ler ile grade 4 yan etki gelişti. 1. ve 2. Kuşak tedavilere devam edilemeyen hastanın bakılan mutasyon analizinde T315I mutasyonu tespit edildi. Ponatinib 30 mg başlandı. Döküntüleri ve efor intoleransı olan hastaya dermatoloji ve kardiyoloji destek tedavileri ile ponatinib devam edildi. 3. Ayda PCR IS %0.04 (MR4) elde edildi. 6 yıl ponatinib altında DMR (derin moleküler remisyon) ile hasta takibi yapıldı. Sonrasında ponatinib temin edemedi. Ponatinib alamadığı dönemde haftalık peg intrerferon 135 mcg verildi. Hasta aylık PCR takibine alındı, 1 yıl remisyon kaybı olmadı. Asciminib erişimi sonrası literatüre uygun şekilde günlük 200 mg asciminib tedavisi başlandı. Tedavi ile derin moleküler yanıt devam etti. 74 yaşında ciddi komorbiditelere sahip hasta 200 mg dozda tedaviyi rahat tolere etti ve yan etki görülmedi. Hastanın efor kapasitesinde artış görüldü. 2 yıldır asciminib tedavisi altında DMR'da dır.

Sonuç olarak, vakamız T315I mutasyonlu, ileri yaş, çoklu komorbiditeye sahip KML hastasında asciminib'in klinik etkinlik, sürdürülebilir bir güvenlik profili ve tolerabilitesini sergilemiştir.

Anahtar kelimeler: yan etki, toksisite, kan

Kaynaklar

1) T315I mutasyonu olan kronik faz kronik miyeloid lösemi hastalarında ≥1 önceki tirozin kinaz inhibitörü kullanımından sonra asciminib monoterapisi: 2 yıllık takip sonuçları Jorge E Cortes 1, Koji Sasaki 2 doi: 10.1038/s41375-024-02278-8.

2) KMY tedavisinde yeni bir bahis: Asciminib'in vaadi, Maimoona Akhtar a, Zoha Jamal a, 2025 Feb 28;87(3):1117–1119. doi: 10.1097/MS9.0000000000003069

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-91 **Referans Numarası: 299**

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ TANILI BİR HASTADA GÖRÜLEN NADİR BİR FORM: AKCİĞER TUTULUMU

Tarık Onur Tiryaki[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları-hematoloji

Giriş: Tüylü hücreli lösemi (HCL), B hücre kökenli nadir görülen bir kronik lenfoproliferatif hastalıktır ve genellikle yavaş seyirli bir klinik tablo ile karakterizedir. Hastalığın tipik bulguları arasında pansitopeni, splenomegali ve enfeksiyonlara yatkınlık yer almaktadır. HCL'de immün sistemin baskılanmasına bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlara sık rastlanmakta, ancak pulmoner tutulum da nadir görülebilmektedir. Özellikle akciğer parankimini doğrudan etkileyen enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz komplikasyonlar, hastalığın tanı ve tedavisini zorlaştırabilir. Bu nedenle, HCL hastalarında gelişen solunumsal semptomların ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalı ve pulmoner infiltrasyonlar uygun şekilde değerlendirilmelidir.

Bu bildiride, tüylü hücreli lösemili bir hastada nadir görülen akciğer tutulumunun paylaşılması hedeflenmiştir.

Olgu: 42 yaşında kadın hasta, 2 yıl önce halsizlik nedenli tetkiklerinde sitopeni izlenmesi üzerine yapılan kemik iliği biyopsisi ile HCL tanısı konulmuş. Sistemik kemoterapi önerilmiş fakat hasta tedaviyi reddetmiş. Tarafımıza aralıklı ateş, halsizlik ve nefes darlığı şikayeti ile başvurusunda lökosit sayısı normaldi (WBC: 5.7 x10^9/L). Derin anemi (Hb: 4.7 g/dL) ve aşikar trombositopeni (PLT: 9 x10^9/L) ile akut fazlarında yükseklik (LDH:307 (<250) u/l, CRP: 201 mg/l) saptandı. Fizik muayenesinde solunum sesleri bilateral azalmış ve yaygın ral mevcuttu, oda havasında satürasyonu %80 idi.

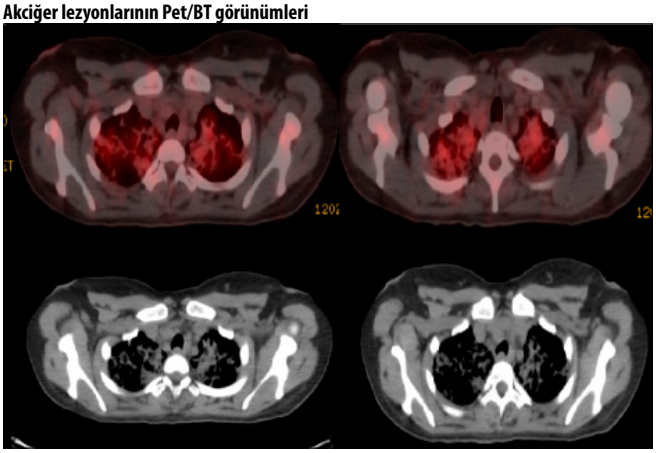
Yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), bilateral düzensiz nodüler infiltrasyonlar ve yer yer buzlu cam dansiteleri izlendi. Oksijen desteği olmadan hipoksemik seyri sebebiyle bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılamadı. Enfeksiyon hastalıkları ile görüşülerek olası bakteriyel, fungal etkenler ve P. jiroveciiye yönelik antibiyoterapiler başlandı. Valasiklovir profilaksisi eklendi. Solunum yolu viral panelinde özellik görülmedi. Serum CMV DNA, galaktomannan ve beta glukan negatif saptandı. Şüpheli patojenlere yönelik geniş spektrumlu antibiyotikler sonrasında akut faz yüksekliğinin sebat etmesi ve kliniği göz önüne alınarak hastaya kortikosteroid tedavisi düşük dozda başlandı. Klinik düzelme, akut fazlarında belirgin yanıt elde edildi.

Tartışma: Tüylü hücreli lösemi (HCL), kemik iliği ve dalakta birikim gösteren, nadir görülen bir B hücre malignitesidir. HCL hastalarında immün yetmezlik nedeniyle enfeksiyonlara sık rastlanmakla birlikte, doğrudan akciğer tutulumu oldukça nadir bildirilmiştir. Bu olguda, hastada görülen akciğer infiltrasyonlarının, enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra HCL'ye bağlı pulmoner tutulum olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Literatürde, HCL'nin akciğerde infiltratif tutulum yapabildiği sınırlı sayıda vakada gösterilmiştir. Tedavide antibiyotiklerin yanı sıra, lösemiye bağlı infiltrasyonlara karşı sistemik kortikosteroidler ve gerektiğinde kemoterapötik ajanlar da kullanılabilir.

Sonuç: Tüylü hücreli lösemi hastalarında pulmoner semptomlar her zaman enfeksiyonla ilişkilendirilmemelidir. Özellikle antibiyotik tedavisine yanıtsız olgularda, hastalığın akciğer parankim tutulumu akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda yer almalıdır. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognoz olumlu yönde etkileyebilir. Bu vaka, HCL'de nadir görülen pulmoner tutulumun tanısal yaklaşımı ve yönetimi açısından önemli bir örnek sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tüylü Hücreli Lösemi, Akciğer tutulumu

Akciğer lezyonlarının Pet/BT görünümleri



Erişkin Akut Lösemiler

P-92 **Referans Numarası: 300**

NADİR BİR VARYANT AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ VAKASI

Yusufcan Aygül[1], Atakan Turgutkaya[1], Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut promyelositik lösemi (APL), tüm AML vakalarının yaklaşık %5-15'ini oluşturan akut miyeloid löseminin (AML) bir alt tipidir (1, 2).

APL, promyelositik lösemi (PML) geninin retinoik asit reseptörü alfa (rarα) geniyle füzyonuna yol açan translokasyondan kaynaklanır, genellikle t(15;17)(q22;q12-21) mevcuttur (3). Varyant APL (vAPL) ise RARα ile PML haricinde bir ortak gen arasındaki füzyonla karakterize nadir bir lösemidir. APL'lerin %5'ten azı klasik translokasyon t(15;17) içermez. Tanımlanan füzyonlar arasında ZBTB16 (önceden PLZF), NPM1, NUMA1 ve STAT5b bulunur ve en yaygın olanı ZBTB16/RARα'dır. Lösemi morfolojisi ve all-trans retinoik aside (ATRA) yanıt varyant gene bağlıdır (4).

t(11;17) barındıran bir vAPL olgusunu sunuyoruz.

Olgu: Bilinen tip2 diyabet, carotis arter stenozu, depresif bozukluğu olan, acil servise bulantı ve baş ağrısı ile başvuran (başvuru anında hgb:8,5 mg/dl, mcv:104 fl, wbc:10000/mm^3 neu:1100/mm^3 plt:60000/ml, ferritin 689 ng/ml, demir 65 µg/dl, demir bağlama kapasitesi 184 µg/dl, vitamin b12 197 pg/ml, düzeltilmiş retikülosit %1,8, direk coombs igg ve kompleman

negatif, kreatinin:1,09 mg/dl, ldh:433 u/l, total bilirubin:1,31, ürik asit:6,3 mg/dl) 74 yaşında kadın hasta AML tanısı ile Eylül 2024'den beri hematoloji polikliniğinde takip edilmektedir (yapılan kemik iliği biyopsisinde %75 granüllü yapıda blastik hücre, NPM1 pozitif, t(11;17) ZBTB16-RARα pozitif, BLM1 ve NPM1 patojenik olarak saptandı.). ATRA (all trans retionik asit) başlanmadı. Hasta azasitidin tedavisi ile takip edilmektedir (7kür tedavi verilmiştir.). Tedaviye hematolojik yanıt alınmıştır (son tetkiklerinde wbc:12 gr/dl, wbc:3450, neu:990, plt:253 bin), güncel genetik sonuçlarında FISH t(11;17) negatif olarak saptanmıştır.

Tartışma: Çalışmalarda ZBTB16-RARα APL blastlarının klasik APL'den farklı olduğu, yoğun kromatinli daha düzenli çekirdekler ve kaba granüllü ve daha az Auer rodlu bol sitoplazma içerdiğini göstermiştir (5). ZBTB16 ekspresyonu farklılaşma, apoptoz, hücre döngüsü ve çoğalma gibi birden fazla hücresel süreçle bağlantılıdır; örneğin, G0/G1 fazlarında hücre döngüsünü baskıladığı ve engellediği bulunmuştur (6, 7). ZBTB16 kolon, akciğer, tiroid, testis ve prostat dahil olmak üzere birden fazla kanserle bağlantılıdır (8, 9).

Literatürde ZBTB16-RARα translokasyonu olan hastalar için birkaç olgu sunumu ve vaka serisi bildirilmiştir. Bu translokasyona sahip hastalar genellikle APL'nin tipik sunumuna sahiptir; bildirilen bazı vakalarda yaygın damar içi pıhtılaşmanın (DIC) ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (5, 10). ZBTB16-RARα'lı hastalar patolojik çalışmalarda tipik Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) AML-M3 görünümüne sahip değildir. Bu hastalarda tipik iki loblu çekirdek yerine hipogranüler ve düzenli çekirdek bulunur, Auer rod yoktur ve psödo-Pelger-Huet nötrofiller görülür. İmmun histokimyasal incelemede CD34 ve HLA-DR negatifliği, MPO, CD13, CD33 pozitifliği gösterilmiştir. CD56 pozitifliği bildirilen vakalar mevcuttur. PML-RARα vakalarına kıyasla ZBTB16-RARα translokasyonuna sahip hastalarda ATRA tedavi yanıtı daha zayıftır (10, 11).

Sonuç: APL'nin nadir görülen birçok varyantı mevcuttur. Klinik ve laboratuvar ile ayrım güçtür. Hastada var olan genetik translokasyonun tanımlanması önemlidir. APL varyantlarının ATRA veya arsenik trioksit yanıtı değişkendir. Bu durum olgularının yönetimini zorlaştırabilir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, akut myeloid lösemi, promyelosit, varyant

Kaynaklar

1. de Thé H, Pandolfi PP, Chen Z. Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. Cancer Cell. 2017;32(5):552-60.
2. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia. 2018;32(6):1277-94.
3. Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2002;16(10):1959-73.
4. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(10):1308-13.
5. Sainty D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. Blood. 2000;96(4):1287-96.
6. Jin Y, Nenseth HZ, Saatcioglu F. Role of PLZF as a tumor suppressor in prostate cancer. Oncotarget. 2017;8(41):71317-24.
7. Liu TM, Lee EH, Lim B, Shyh-Chang N. Concise Review: Balancing Stem Cell Self-Renewal and Differentiation with PLZF. Stem Cells. 2016;34(2):277-87.
8. Jones C, St-Jean S, Fréchette I, Bergeron D, Rivard N, Boudreau F. Identification of a novel promyelocytic leukemia zinc-finger isoform required for colorectal cancer cell growth and survival. Int J Cancer. 2013;133(1):58-66.
9. Xiao GQ, Li F, Findeis-Hosey J, Hyrien O, Unger PD, Xiao L, et al. Down-regulation of cytoplasmic PLZF correlates with high tumor grade and tumor aggression in non-small cell lung carcinoma. Hum Pathol. 2015;46(11):1607-15.
10. Rabade N, Raval G, Chaudhary S, Subramanian PG, Kodgule R, Joshi S, et al. Molecular Heterogeneity in Acute Promyelocytic Leukemia - a Single Center Experience from India. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018;10(1):e2018002.
11. Licht JD, Chomienne C, Goy A, Chen A, Scott AA, Head DR, et al. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation (11;17). Blood. 1995;85(4):1083-94.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-93 **Referans Numarası: 301**

POLİSİTEMİA VERA'DA NADİR KAŞINTI NEDENİ: NÖROENDOKRİN TÜMÖR

Müfide Okay Özgeyik[1], Engin Ödemiş[2], Serdar Tokmak[3], Hasan Aktuğ Şimşek[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Eskişehir Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Hematoloji Bölümü
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Eskişehir Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği
[3]Eskişehir Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü

Polisitemia vera (PV), kaşıntının sık karşılaşılan semptom olduğu myeloproliferatif neoplazilerden biridir. Kaşıntı mekanizmalarında, bazofil ve mast hücre sayısının artması, aktivasyonu ve histamin salınımı, trombositlerden serotonin, prostaglandin, bradikinin gibi mediyatörlerin salınımı, bunların yanında aquajenik (suyla temasla) olan kaşıntı, suyun derideki mast hücrelerini tetikleyerek histamin ve diğer mediyatörleri serbest bırakılması bulunmaktadır (1). Ayrıca JAK2-mutasyonlu hücreler, IL-31 gibi pruritogen sitokinleri artırabildiği bilinmektedir. Fakat, PVde kaşıntı her zaman hastalığa bağlı da değildir. Bu vaka ile klinikte PV hastalarında nadir görülen bir kaşıntı nedeninden bahsetmeyi hedefledik. Olgu 69 yaşında erkek hasta, bilinen hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, erken dönem alzheimer hastalığı mevcut. 2 yıldır geçmeyen kaşıntı ve hemoglobin yüksekliği nedeniyle hematoloji polikliniğinde değerlendiriliyor. Değerlendirmede JAK-2 V617 F mutasyonu pozitif bulunan hastaya kemik iliğinde panmiyeloz tablosu görüldüğünden PV tanısıyla hidroksiüre başlanıyor. Tedavinin 3. ayında kısmen kaşıntı şikayetinde iyileşme gösteren hasta bir yıl takip sonunda kaşıntı şikayeti geçmediği için ruksolitinib tedavisine geçiliyor. Ruksolitinib 20 mg/gün ile tedavi üçüncü ayında kaşıntı azalıyor fakat takiplerde yeniden günde 30 defayı geçen duş alma, sürekli kaşıntı nedenli tekrar değerlendiriliyor. Hastaya çekilen karın ultrasonografisinde şüpheli görünüm olması nedenli tomografi çekiliyor. Pankreas kuyruk kesimi komşuluğunda 42x26 mm boyutta kistik dansitede lezyon saptanması üzerine genel cerrahi bölümüne danışılıyor. Hastaya distal pankretektomi yapılıyor ve grade 1 nöroendokrin tümör (şekil 1, şekil 2) saptanıyor. Operasyon sonrası kaşıntı tamamen geçiyor. Operasyondan sonra ruksolitinib tedavisi kesilip aylık yakın takip ile hidroksiüre tedavisine devam ediliyor. Operasyon sonrası altıncı ayda yeniden kaşıntısı başlayan hastanın yeni görüntülemede Pankreas kuyruk kesim düzeyinde yaklaşık 44x27 mm boyutta, santrali T2 A hafif hiperintens, T1 A hafif hiperintens, şüpheli minimal difüzyon kısıtlanması gösteren, düzgün sınırlı kitlesel lezyon saptanması üzerine nüks açısından biyopsi planlanması yapılmıştır. Hastanın izlemine devam edilmektedir.

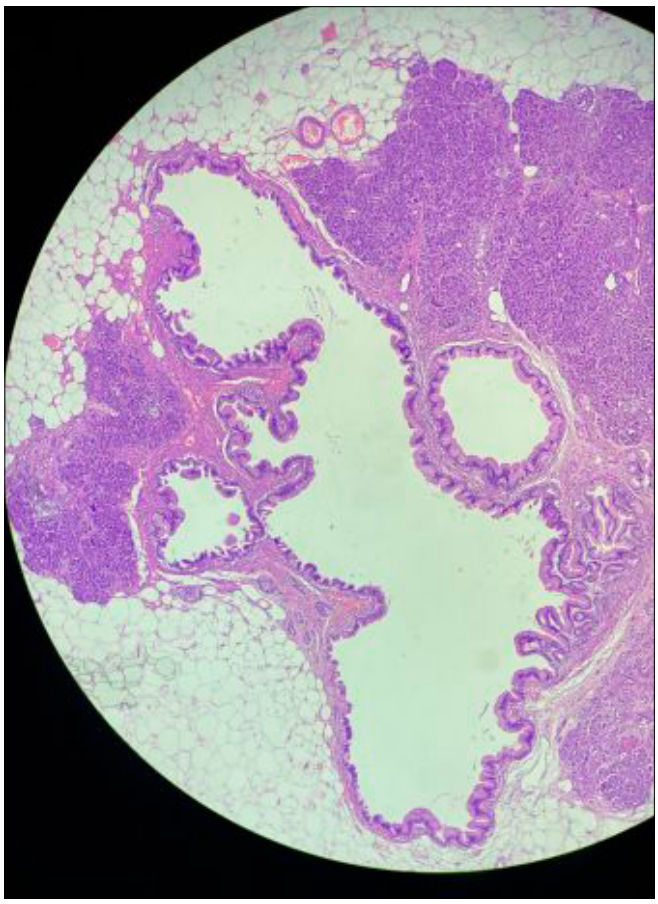
Nöroendokrin tümörler, en sık gastrointestinal sistem ve pankreastan kaynaklanan nadir görülen tümörlerdir. Hormon salgılama durumuna göre fonksiyonel olabilirler fakat çoğu hormon salgılamaz(2). Bu hastanın tümörü hormonal olarak değerlendirildi fakat hormon tespit edilemedi. Buna rağmen hastanın yaşadığı kaşıntıyı olası kolestatik mekanizmalara bağlı olabileceği veya olası histamin salınımına bağlı olabileceği düşünülebilir.

PV, hidroksiüre kullanımına bağlı ve klonal bir hastalık olmasından dolayı solid tümör riskinin arttığı bir durumdur. Hidroksiüre kullanımının solid tümör yaptığına ilişkin kesin kanıt 1638 PV hastasının katıldığı bir çalışmada saptanmamıştır (3). Bu olguda da hidroksiüre kullanımı kısa süreli olduğu için, pankreas nöreoendokrin tümörün tesadüfen saptandığı düşünüldü fakat kaşıntı almakta olduğu tüm tedavilerle (antihistaminikler, topikal tedaviler, PUVA) geçmediği için pankreas nöroendokrin tümör ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

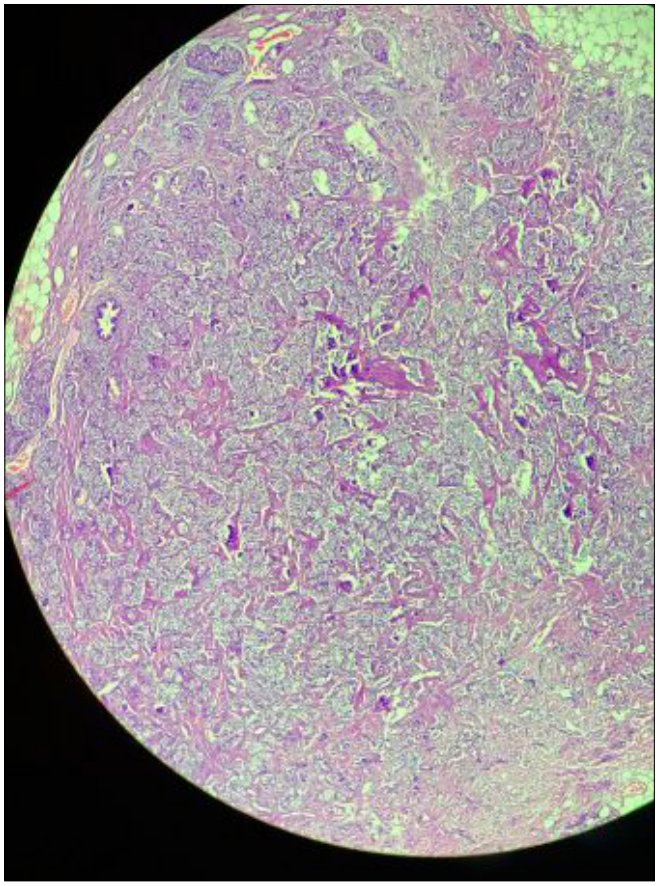
Anahtar kelimeler: polisitemia vera, kaşıntı, nöroendokrin tümör

Kaynaklar

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98:1465.
2. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008; 135:1469.
3. Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Barbui T. Incidence of solid tumors in polycythemia vera treated with phlebotomy with or without hydroxyurea: ECLAP follow-up data. Blood Cancer J. 2018 Jan 16;8(1):5.



Şekil 1. Nöroendokrin tümör dokusu (solda) görülmektedir.



Şekil 2. Pankreas dokusunda nöroendokrin tümör alanı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-95 **Referans Numarası: 314**

SEKONDER AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE KLİNİK ÖZELLİKLER VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fılız Yavasoglu[1], Sevgi Işık[2], Güzin Oğuz[1], Cemre Arslan[1], Gülce Yelkencioğlu[1], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz[1], Beyhan Durak Aras[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Sekonder akut miyeloid lösemi (sAML), miyelodisplastik sendrom (MDS), miyeloproliferatif neoplazm (MPN) veya kemoterapi/radyoterapi sonrası ortaya çıkan tedavi ilişkili AML (t-AML) sonucunda gelişen, de novo AML'ye kıyasla daha kötü prognozlu bir alt gruptur. Daha ileri yaşta görülmesi, olumsuz sitogenetik özellikler ve konvansiyonel tedaviye direnç, sağkalımın kısıtlı olmasına yol açmaktadır.

Amaç: Merkezimizde Ocak 2014-Ocak 2025 tarihleri arasında sAML tanısı alan hastaların klinik özelliklerini ve toplam sağkalıma (OS) etki eden prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Merkezimizde sAML tanısı almış 24 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, eşlik eden malignite varlığı, uygulanan tedaviler, sitogenetik risk grupları ve sağkalım sonuçları değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı.

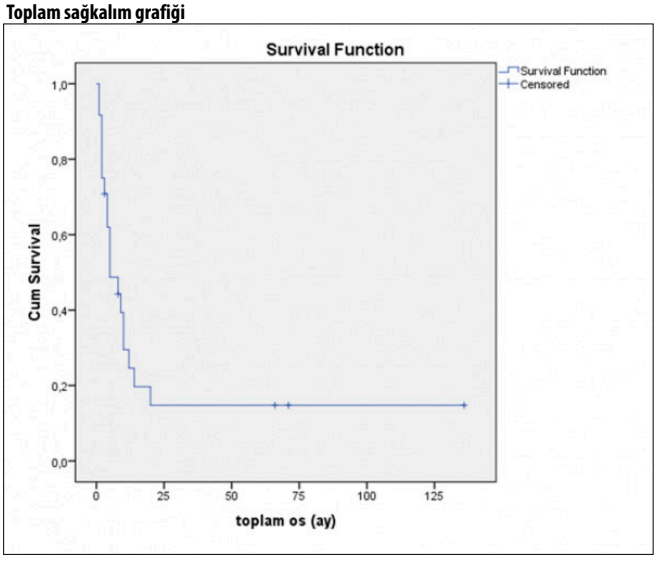
Bulgular: Çalışmaya alınan 24 hastanın 15'i (%62,5) erkek, 9'u (%37,5) kadındı. 7 hasta(%29,1) 60 yaş altında, 17 hasta (%70,9) ise 60 yaş ve üzerindeydi. Hastaların tanı anındaki laboratuar bulguları tablo 1'dedir. Üç hasta birinci basamak tedaviye refrakterdi, bir hastada ise nüks izlendi. Altı hasta yüksek doz tedavi aldı, yalnızca bir hastaya allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygulandı. Hastaların sadece ikisi venetoklaks içeren tedavi aldı. Hastaların sitogenetik bulguları tablo 2'de yer almaktadır. FISH paneli çalışılan 21 hastanın 3'ü (%14,2) iyi risk, 10'u (%47,6) orta risk, 8'i (%38) kötü risk grubundaydı.

Sekonder akut myeloid lösemi tanısı ile izlenen hastalarda toplam sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildi. LDH yüksekliği (p=0,51), yaş ≥60 (p=0,78), yüksek doz tedavi alımı (p=0,12), venetoklaks kullanımı (p=0,63) nın toplam sağkalıma etki etmediği saptanmıştır. Ayrıca AML FISH risk grupları arasında da OS açısından fark saptanmamıştır (p=0,2).

Sonuç: Sekonder AML hastalarında toplam sağkalıma etki eden anlamlı bir prognostik faktör saptanmadı. İleri yaş, eşlik eden malignite ve olumsuz sitogenetik varlığına rağmen sağkalım sonuçları tüm gruplarda benzerdi. Hasta sayımızın az olması, venetoklaks içeren ilaçların daha az hasta tarafından kullanılması nedeniyle daha çok hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi, sekonder, toplam sağkalım

Toplam sağkalım grafiği



Tablo 1. Hastaların tanı anındaki laboratuar bulguları

Parametre	*Medyan*	*IQR (25–75. persentil)*	*Birim*
Hemoglobin (Hb)	8,7	7,75–9,8	g/dL
Lökosit	14,95	3,10–59,58	10^9/L
Nötrofil	2,15	0,88–11,68	10^9/L
Lenfosit	2,35	1,4–7,6	10^9/L
Monosit	3,2	0,4–16,8	10^9/L
Trombosit (Plt)	38	19,25–73,5	10^9/L
LDH	555,5	235,25–806,5	U/L
Kreatinin (KRE)	1,0	0,9–1,1	mg/dL

Tablo 2. Hastaların sitogenetik sonuçları

Sitogenetik bulgular	*Hasta sayısı(n)*	*%*
Normal karyotip	7	29,1
Del 5q /-5	3	12,5
-7	1	4
inv 16	2	8
t(9;11)	1	4
Kompleks karyotip	1	4
Çalışılmamış /plak yok	9	37,4

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-96 **Referans Numarası: 316**

PEDİATRİK LENFOBLASTİK LENFOMADA GELİŞMELER: DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR: 30 YILLIK DENEYİM

Rejin Kebudi[1], Ülkü Miray Yıldırım[1], Başak Koç Şenol[1], Bülent Zülfikar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bölümü

Giriş: Non-Hodgkin lenfoma (NHL), farklı tiplerde lenfoid maligniteleri içermekte olup bunlar arasında lenfoblastik lenfoma (LBL), pediatrik popülasyonda en sık görülen alt tiplerden biridir. Lenfoblastik lenfoma, T-lenfoblastik lenfoma (T-LBL) ve prekürsör B-lenfoblastik lenfoma (B-LBL) olarak ikiye ayrılmakta olup, birlikte tüm pediatrik NHL vakalarının yaklaşık %20-25'ini oluşturmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) temelli tedavi stratejilerindeki gelişmeler, LBL tanısı alan hastaların prognozunu belirgin şekilde iyileştirmiştir.

Amaç: Bu çalışma, LBL tanısı alan çocuk ve ergenlerde merkezimizin deneyimini; demografik özellikler, klinik bulgular, tedavi sonuçları ve otuz yılı aşkın süredeki sağkalım oranlarını incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler: 1990–2022 yılları arasında LBL tanısı almış 18 yaş ve altı hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, tanıdaki hastalık evresi, uygulanan tedavi rejimleri ve klinik sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: 1990–2022 yılları arasında bölümümüzde toplam 152 NHL olgusu tanı alıp tedavi edildi; bunların 18'i (%11,8) LBL olarak sınıflandırıldı. Ortanca yaş yedi idi (dağılım 2–16 yıl). On hasta erkek, sekiz hasta kızdı. On üç hasta (%72,2) T-LBL, beş hasta (%27,8) B-LBL idi. Birincil tutulum bölgeleri sekiz hastada mediasten, beş hastada boyun, iki hastada deri ve üç hastada kemik olarak saptandı. Altı (%33,3) hastada kemik iliği tutulumu vardı. Tanı anında hiçbir hastada santral sinir sistemi (SSS) tutulumu saptanmadı. On dört hasta (%77,8) ileri evre (Evre III/IV), dört hasta (%22,2) erken evre (Evre I/II) hastalığa sahipti. Hastalar Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolleri ile tedavi edildi. Tam yanıt elde eden bir hasta 1990'larda sepsis nedeniyle, bir diğer hasta ise izole SSS nüksü nedeniyle kaybedildi; diğer hastaların tamamı sağ kaldı. ALL temelli rejimlere dayalı tedavi ile tüm hastalarda %88,5, B-LBL'de %100, T-LBL'de ise sırasıyla %83,9 ve %84,6 oranında 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım sağlanmıştır.

Sonuç: ALL temelli rejimlerden uyarlanmış modern tedavi stratejileri, pediatrik LBL hastalarında sağkalım sonuçlarını anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Gelişmekte olan bir ülkedeki merkezden elde edilen sonuçlarımız, büyük araştırma gruplarında bildirilen bulgularla benzerdir. Bu çalışma, yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesinde bu tedavilerin etkinliğini vurgulamakta ve tedavi sürecinde destekleyici bakımın önemini öne çıkarmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenfoblastik lenfoma, çocukluk çağı, BFM NHL

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-97 **Referans Numarası: 321**

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ PATERNLERİ VE MYELOFİBROZİS DÖNÜŞÜMÜ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Ahmet Mert Yanık[1], Özlem Candan[2], Derya Demirtaş[3], Abdulkadir Öncedağ[4], Arda Bayar[4], Fatma Temiz[4], Ceren Uzunoğlu Güren[4], Fatma Geçgel Arıkan[4], Meral Uluköylü Mengüç[4], Asu Fergün Yılmaz[4], Tayfur Toptaş[4], Işık Atagündüz[4], Ayşe Tülin Tuğlular[4]

[1]Bursa Şehir Hastanesi
[2]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi
[3]Adana Şehir Hastanesi
[4]Marmara Üniversitesi

Giriş: Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), hematopoietik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize, heterojen seyirli hastalık grubudur. Hidroksiüre (HU) uzun yıllardır ilk basamak sitoredüktif tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup semptomatik ve hematolojik fayda sağlasa da hastalığın doğal seyrini değiştirmediği bilinmektedir.

Son yıllarda özellikle esansiyel trombositoz (ET) kohortlarında IPSET skorlama sistemi trombotik komplikasyon ve fibrotik progresyon riskini öngörmede önemli bir araç haline gelmiştir. Bununla birlikte, kemik iliği retikülin fibrozisi gibi histopatolojik parametrelerin de hem progresyon hem de sağkalım açısından kritik prognostik değer taşıdığı giderek daha fazla vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada, tek merkezli retrospektif bir kohortta klinik özellikler, tedavi paternleri, dönüşüm dinamikleri ve sağkalım verileri değerlendirilmiş; özellikle IPSET riski, retikülin fibrozisi ve fibrotik/akut dönüşüm ilişkisi analiz edilmiştir.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya merkezimizde takip edilen toplam 78 hasta dahil edildi. Demografik veriler, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar bulguları, tedavi yaklaşımları, kemik iliği patolojisi ve sağkalım verileri hasta dosyalarından elde edildi.

Risk sınıflaması: Tanı anındaki yaş, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve ek klinik parametreler kullanılarak IPSET risk skoru hesaplandı. Ayrıca, sekonder MF gelişen hastalarda sağkalım öngörüsü için MYSEC ve DIPSS-Plus skorları uygulandı.

Tedavi özellikleri: HU kullanımı, HU tedavi süresi, ikinci basamak tedaviye geçiş durumu ve nedenleri kaydedildi.

Fibrozis derecesi: Kemik iliği retikülin fibrozisi Grade 1–3 olarak sınıflandırıldı.

Dönüşüm: MF veya AML'ye dönüşüm ve dönüşüm süreleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz: Tanımlayıcı istatistikler, Kaplan–Meier sağkalım analizi ve log-rank testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. MF dönüşümü açısından HU tedavi süresi Mann–Whitney U testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 78 hasta analiz edildi. Medyan tanı yaşı 67 yıl (27–89) olup hastaların %59,5'i kadındı. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%44,9), koroner arter hastalığı (%16,7) ve diyabetes mellitus (%14,1) idi.

Tedavi paternleri: Hastaların %85,9'u HU kullanmış, %14,1'i HU almamıştı. Yirmi iki hasta (%28,2) ikinci basamak tedaviye geçmişti. MF dönüşümü HU almayanlarda %9,1, HU alanlarda %22,2, HU + ikinci sıra tedavi alanlarda %27,3 oranında görüldü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.488), ancak HU kullanan ve ikinci basamağa geçenlerde daha yüksek dönüşüm oranı eğilimi izlendi (Şekil 1A-C).

HU tedavi süresi: MF'ye dönüşen hastalarda HU tedavi süresi anlamlı olarak daha uzundu (medyan 120,5 ay vs 50 ay, p = 0.004) (Şekil 1D). Ancak MF dönüşümü olan hastaların takip süreleri de daha uzundu; bu nedenle ilişki kısmen daha uzun gözlem süresini yansıtıyor olabilir.

Hastalığın dönüşümü: Toplam 17 hasta (%21,8) MF'ye, 1 hasta (%1,3) AML'ye dönüştü. MF dönüşüm süresi bildirilen 10 hastada medyan 86 ay (24–156) idi. AML dönüşümü 197. ayda gerçekleşti.

Retikülin fibrozisi: Kemik iliği fibrozisi değerlendirilen 47 hastanın 18'i Grade 1, 14'ü Grade 2, 7'si Grade 3 idi. MF dönüşümü Grade 1'de hiç görülmezken, Grade 2'de %71,4, Grade 3'te %85,7 oranında izlendi (p <0.001) (Şekil 2). Sağkalım analizlerinde de Grade 3 hastaların belirgin kötü prognoza sahip olduğu saptandı (Şekil 3).

Sekonder MF'de Prognostik Skorlar (MYSEC ve DIPSS-Plus): Sekonder MF gelişen hastalarda MYSEC skoru sağkalımı ayırt etmede eğilim gösterdi. Yüksek risk grubundaki hastalarda OS daha kısa izlenmesine rağmen, hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log-rank p>0.05). Benzer şekilde DIPSS-Plus skorlamasında da yüksek risk grubundaki hastaların sağkalımı daha kısa seyretti. Ancak düşük risk grubunda hasta sayısının azlığı ve genel olarak küçük örneklem nedeniyle log-rank testinde anlamlı farklılık elde edilmedi (log-rank p>0.05) (Şekil 4).

ET Kohortunda IPSET Risk Skorlaması: IPSET risk skorlamasına göre MF dönüşüm oranı düşük risk grubunda %16,7, orta risk grubunda %30,0 ve yüksek risk grubunda %27,3 olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark Kaplan–Meier analizinde anlamlı bulundu (log-rank p=0.03) (Şekil 5).

Tartışma: Bu çalışma, MPN hastalarında IPSET risk skoru ve kemik iliği fibrozisinin prognostik önemini ortaya koymaktadır. ET kohortunda IPSET risk skorları anlamlı farklılık göstermiş, düşük risk grubunun daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum, IPSET'in yalnızca trombotik risk değil, aynı zamanda fibrotik progresyon öngörüsünde de kullanılabileceğini göstermektedir.

Sekonder MF gelişen hastalarda ise MYSEC ve DIPSS-Plus skorlarının sağkalımı ayırt etmede eğilim göstermesi, bu sistemlerin ileri evre hastalıkta prognostik katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması istatistiksel anlamlılığı kısıtlamıştır.

Özellikle dikkat çekici bulgu, HU tedavi süresinin MF dönüşümü olan hastalarda belirgin olarak daha uzun olmasıdır (p = 0.004). Bununla birlikte, bu sonuç daha uzun takip ve daha ağır başlangıç profiline sahip hastaların HU'yu uzun süre kullanmış olmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla HU kullanım süresi doğrudan MF progresyonunu artırıcı bir faktör olarak değil, daha çok hastalık yükü ve uzun yaşam süresinin bir yansıması olarak yorumlanmalıdır.

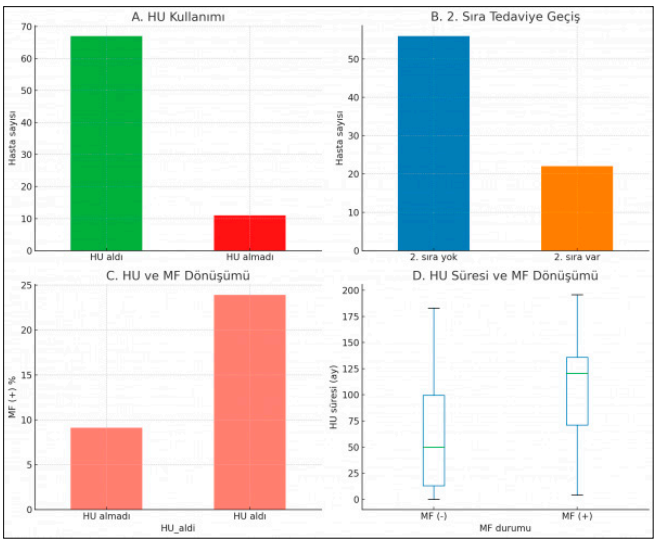
En güçlü prognostik belirteç ise kemik iliği retikülin fibrozisi oldu. Grade 1'de hiç dönüşüm izlenmezken, Grade 2–3 hastalarda dönüşüm oranı %70–85'e ulaştı. Ayrıca sağkalım da fibrozis derecesi arttıkça belirgin şekilde kötüleşti. Bu bulgular, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak retikülin artışının hem progresyon hem de sağkalım açısından kritik öneme sahip olduğunu doğrulamaktadır.

AML dönüşümü nadir olup (1 hasta), uzun bir latent dönemden sonra ortaya çıkmıştır (197 ay). Bu da MF progresyonunun klinik pratikte çok daha sık görüldüğünü göstermektedir.

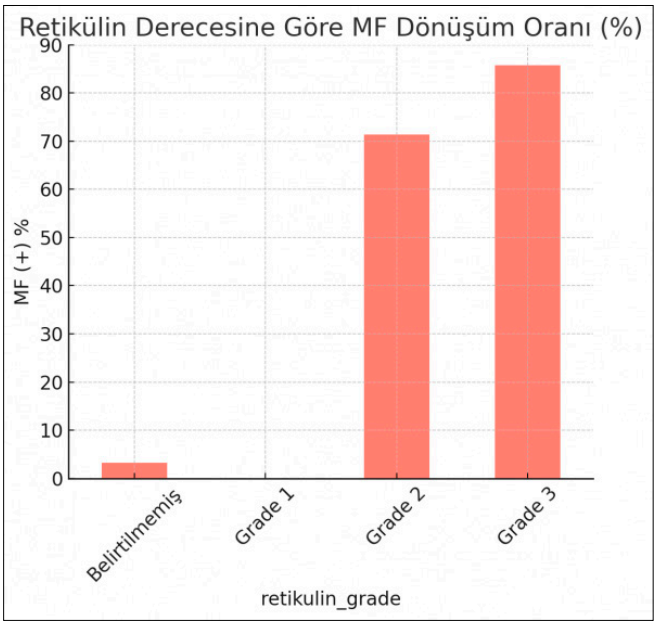
Sonuç: Bu çalışmada, ET hastalarının büyük kısmının IPSET'e göre intermediate risk grubunda olduğu, HU'nun yaygın şekilde kullanıldığı ancak uzun süreli HU tedavisinin MF progresyonunu engellemediği gösterilmiştir. MF'ye dönüşen hastalarda HU kullanım süresi anlamlı derecede uzundu; ancak bu durum HU'nun progresyonu artırıcı etkisinden ziyade, daha uzun yaşam ve takip süresinin bir yansıması olabilir.

En güçlü prognostik belirteç, kemik iliği retikülin fibrozisi olup Grade 2–3 fibrozisi olan hastalarda hem MF dönüşümü hem de sağkalım açısından belirgin olumsuzluk izlenmiştir. IPSET skoru da düşük risk grubunun daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, IPSET skoru ve retikülin fibrozisinin rutin klinik değerlendirmeye dahil edilmesi, daha doğru risk öngörüsü ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. AML dönüşümü ise nadir olup yalnızca bir hastada uzun latent dönem sonrası gözlenmiştir.

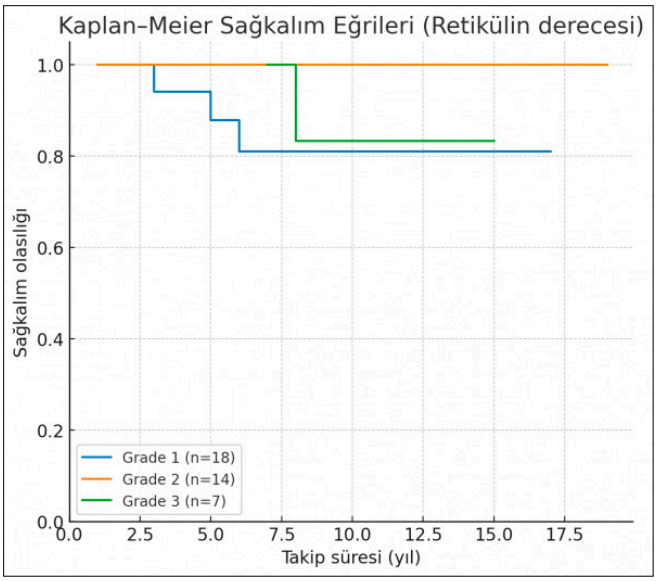
Anahtar kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Esansiyel Trombositoz, Kronik Myeloproliferatif Hastalık, Myelofibrozis



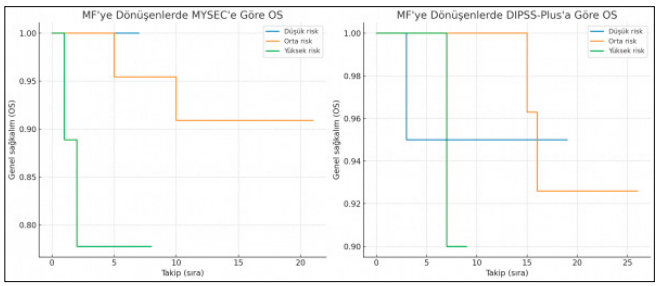
Şekil 1. Hidroksiüre kullanımı ile myelofibrozis görülmesi arasındaki ilişki



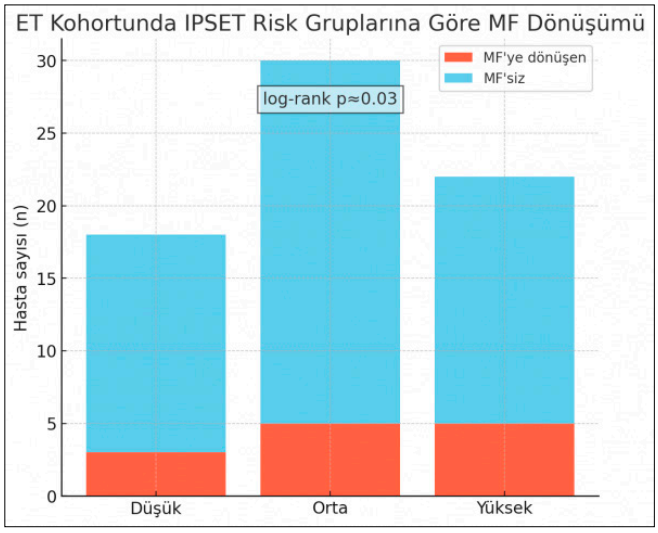
Şekil 2. Kemik İliği Retikülin Fibrozisi Derecesine Göre Myelofibrozise Dönüşüm Oranı



Şekil 3. Kaplan Meier Sağ Kalım Eğrisi (Retikülin Derecesi)



Şekil 4. Myelofibrozis gelişen hastalarda MYSEC ve DIPPS plus'a göre sağkalım



Şekil 5. ET kohortunda IPSET risk gruplarına göre myelofibrozise dönüşümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-98 **Referans Numarası: 322**

YAYGIN DERİ NODÜLLERİ İLE NADİR BİR LENFOMA: SUBKUTAN PANNİKÜLİT BENZERİ T-HÜCRELİ LENFOMA SEYRİNDEN ALINTILAR

Kıvanç Koruk[1], Beyza Bozan[2], Simge Erdem[1], Gözde Güngör Şahin[2], Ali Yılmaz Altay[3], Gülçin Yegen[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı
[3]İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Bilimdalı

Subkutan pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma (SPTCL), nadir görülen primer kutanöz T-hücreli lenfoma alt tipidir. Genellikle deri altı yağ dokusunda nodüller ile seyreder, ekstrakutanöz tutulum nadirdir. Bu olgu, nüks SPTCL'nin kemik iliği tutulumuyla seyrettiği ender bir tabloyu sunmak amaçladık.

Olgu Sunumu: 58 yaşında kadın hasta. Yaygın deri altı eritemli morumsu renge dönüşmüş şişlikler, ciddi kilo kaybı, ateş, yorgunluk ile başvuran hasta değerlendirildi. SPTCL tanısı ile 11 yıl önce kombine kemoterapi (CHOP) tam düzelme elde edildiği belirlendi. Yıllar içerisinde şişliklerin yeniden geliştiği, ikinci sıra tedavi olarak etoposid eklenmiş kemoterapi (CHOEP) ile yanıt sağlandığı ancak şişliklerin görüntü değişikliği dışında yakınmaya yol açmaması nedeniyle daha sonra tedavisiz izleme alınmıştı.

Soluk, bitkin ve kas dokusu azalmıştı. Bisitopeni (hemoglobin 10.5 g/dL, nötrofil 3.4 × 10^9/L, lenfosit 0.75 × 10^9/L), ESH 55 mm/saat, CRP 146 mg/L, LDH 738 U/L ile nüks düşünüldü. PET-BT'de tüm gövde deri bölgelerinde hipermetabolik lezyonlar izlendi.

Deri biyopsisi yağ lobülleri, CD3+, CD2+, CD5+, CD7+, CD4–, CD8+, CD30–, CD56–, perforin focal+; granzyme B–, TIA– histolojisi. ile SPTCL'yi doğruladı. Kemik iliğinde neoplastik T-hücre infiltrasyonu saptandı. Hastaya ulaşılabilen bir ilaç olarak EDO ile siklosporin başlandı. Hastanın genel durumu hızla düzeldi. İzleme alındı

Sonuç: Deri altı yağ dokusunu tutan sitotoksik T-lenfositlerin adipotropik infiltrasyonu ile karakterize SPTCL, T/NK hücreli lenfomaların yaklaşık %1'ini oluştumaktadır. Genellikle 30–40 yaş arası ve kadınlarda daha sık gözlenir. Olgumuzda olduğu gibi yavaş seyirli olmakla birlikte nüks ve ekstrakutanöz tutulum -olgumuzda kemik iliği- durumunda agresif seyredebilir.

Anahtar kelimeler: t hücreli lenfoma

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-99 **Referans Numarası: 324**

SESSİZ BİR BULGUDAN AGRESİF BİR TANIYA: ASEMPTOMATİK DALAK LEZYONLARI İLE ORTAYA ÇIKAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Sevinç Hakyemez[1], Elif Demir[1], Hasan Mücahit Özbaş[1]

[1]Giresun Üniversitesi Giresun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), yetişkin olguların %30–40'ını oluşturan en sık görülen non-Hodgkin lenfoma tipidir(1). Klinik seyir ve prognoz, ekstranodal tutulumun olumsuz etkisi, tutulan ekstranodal bölgeye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.Bu maligniteler hastaların yaklaşık %20'sinde lokalize bir şekilde görülür. Yaygın ekstranodal hastalık daha az sıklıkta görülür ve hastaların üçte birinde sistemik semptomlar bulunur (2).Primer dalak diffüz büyük B hücreli lenfoma oldukça nadirdir ve tüm DBBHL'lerin %1'inde görülür (3). Bu olgu sunumunda asemptomatik olan hastada rastlantısal olarak fark edilen dalak lezyonları ve lenfoma tanı sürecini anlatmayı amaçladık.

Olgu: 70 yaşında erkek esansiyel hipertansiyon ve aritmi ile takipli hasta, aktif şikayeti olmadan rutin kontrol amacıyla iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Kandesartan/hidroklorotiyazid 16/12,5 mg, metoprolol 50 mg kullanan hastadan tetkikler ve abdomen ultrasonografi (USG) istenmiş. Abdomen USG de dalak orta segmentte büyüğü 44x56 mm boyutunda 5-6 adet hipoekoik büyük olanı lobüle konturlu solid nodüler alan izlenmiş.Hasta hematoloji ve gastroenteroloji birimlerine yönlendirilmiş. Gastroenteroloji tarafından değerlendirilen hastadan endoskopi,kolonoskopi, üst batın difüzyon dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri istenmiş. Yapılan MRG "Splenomegali görüldü. Dalakta izlenen lezyonlar fibrotik karakterlidir. Ön planda inflamatuar myofibroblastik tümörler lehine yorumlanmıştır. Ayırıcı tanıda komşuluğunda izlenen yumuşak doku nedeniyle lenfoma tutulumu ve düşük ihtimalli olarak sklerozan hemanjiomlar yer almaktadır. Pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile değerlendirilmesi ve gereklilik halinde histopatolojik inceleme yapılması uygun olacaktır" şeklinde raporlanmış. Hasta sonuçlar ile hematoloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın şikayetleri sorgulandığında B semptomları yoktu.Fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve lenfadenopati yoktu.Solunum ve kalp sesleri doğaldı.Bilateral pretibial ödemi yoktu. Tam kan sayımında lenfosit 0,86 103/µl, beyaz küre sayısı 4,3 103/µl hemoglobin 13.5 g/dl, nötrofil 2,93 103/µl platelet 156 103/µl ve biyokimya testleri normal aralıktaydı. Periferik yaymasında atipik hücre görülmedi.Hastanın çekilen PET-BT si "Parakardiyak alanda artmış metabolizma gösteren nodüler lezyon izlendi (metastaz?), sol renal üst pol seviyesi paraaortik alanda ve portal hilus düzeyinde yoğun artmış metabolizma gösteren lenfadenopatiler, metastaz ile uyumlu değerlendirildi. Mide küçük kurvaturda artmış metabolizma alanı izlendi (malignite?). Dalak hilusu komşuluğunda mezenterik alanda yoğun artmış metabolizma gösteren yumuşak doku/lenfadenopatiler, metastaz ile uyumlu değerlendirildi. Dalak parankiminde yoğun artmış metabolizma gösteren hipodens lezyon izlendi.(primer malignite?)" olarak raporlandı. Hastaya eksizyonel lap biyopsisi önerildi ancak ilk etapta hasta bunu kabul etmedi. Dalaktaki lezyondan tru-cut biyopsi yapıldı. Patoloji raporunda lenfoid malignitelerden şüphelenildiği ancak tiplendirme yapılamadığı görüldü. Hastaya splenektomi ve batından lenf nodu eksizyonu yapıldı. Mikroskopik olarak normal dalak yapısını ortadan kaldıran diffüz tarzda infiltrasyon görüldü. İnfiltrasyon yer yer konjesyone ve sklerotik zeminde iri veziküler çekirdekli büyük atipik lenfotik hücrelerden oluşmaktaydı. Yapılan immünohistokimyasal boyamalarda CD20 ve Bcl-2 pozitif, CD3, CD15, CD30, Bcl-6, MUM-1, CD10 ve p53 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi %70 olarak saptandı ve nihai olarak diffüz büyük b hücreli lenfoma olarak raporlandı.Diffüz büyük b hücreli non hodgkin lenfoma evre IV karaciğer tutulumlu hastaya rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolon'dan oluşan doz azaltılmış kemoterapi rejimi (R-miniCHOP) düzenlendi.3 kür R-miniCHOP tedavi verildikten

sonra kontrol PET BT planlanan hastada tedavi rejimi devamına veya değişikliğine karar verilecektir.

Tartışma: Dalak tutulumu genellikle ileri evre hastalık ile ilişkilidir ve asemptomatik saptanması nadirdir (4). Diffüz büyük b hücreli lenfomanın dalakta solid kitle ile ortaya çıkması nadir bir durumdur.Hiç semptom vermeden dalaktan başlayarak batın içerisine yayılması da sık görülen bir durum değildir.Daha önce literatürde sistemik semptomu olmayan bir hastada, görüntüleme sırasında tesadüfen saptanan dalak lezyonları histopatolojik inceleme ile dbbhl olarak tanı almıştır (5). Semptom olmaksızın saptanan dalak lezyonları, DBBHL'nin ilk bulgusu olabilir. Bu nadir klinik tablonun tanınması, erken tanı ve tedavi açısından önemlidir (6). Dalaktan tru-cut biyopsi yapılması kanama komplikasyonu açısından riskli bir işlemdir. Bu olguda hasta eksizyonel biyopsiyi kabul etmediği için tru-cut biyopsi işlemi tercih edilmiştir.Bu hastada komplikasyon gelişmeden işlem başarı ile sonlandırılmıştır ancak tanı için yeterli olmamıştır. Bu olgu bizlere diffüz büyük b hücreli lenfomanın farklı ekstranodal tutulum klinik bulguları ile başvurabileceğini ve her zaman akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: diffüz büyük b hücreli lenfoma, splenomegali, dalakta solid kitle

Kaynaklar

1- Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021;384(9):842–58.

2- Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(2):146–71. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009

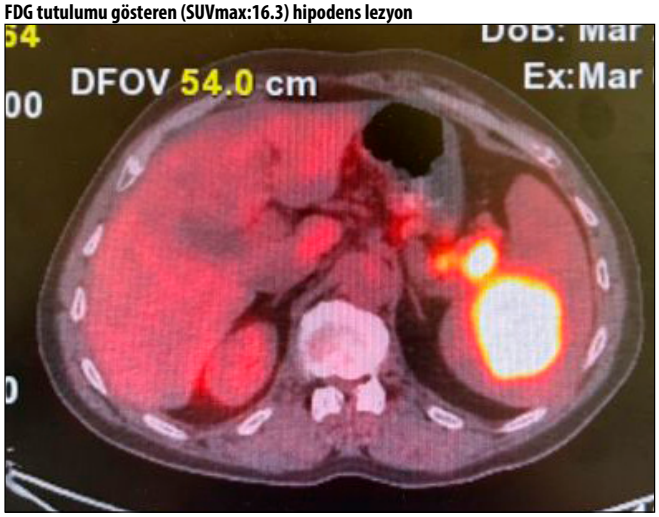
3- Maia Neves N, Pestana Lopes A, Carvalho Coelho S, Raimundo A, Mafra MM, Bayão Horta A. Primary splenic diffuse large B-cell lymphoma: a case report. Eur J Case Rep Intern Med. 2023;10(7):003932. https://doi.org/10.12890/2023_003932

4- Aoki T, Takata K, Ichikawa A, et al. Primary splenic diffuse large B-cell lymphoma: clinicopathological analysis of 115 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36(11):1603–14.

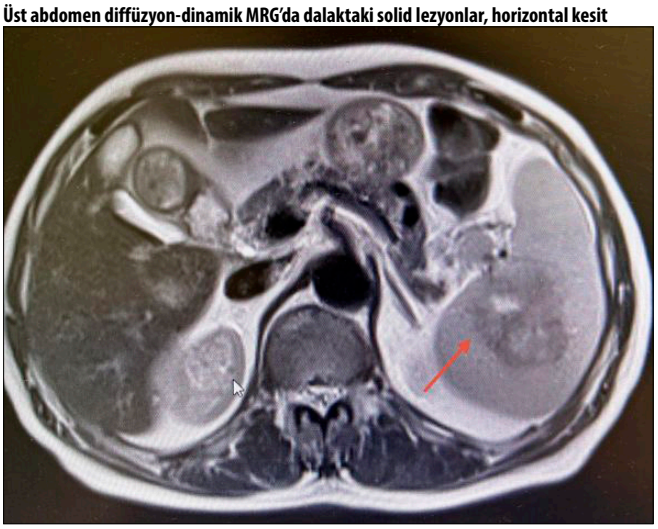
5- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer. 1972;29(1):252–60.

6- Armitage JO. The aggressive non-Hodgkin's lymphomas: diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:363–71.

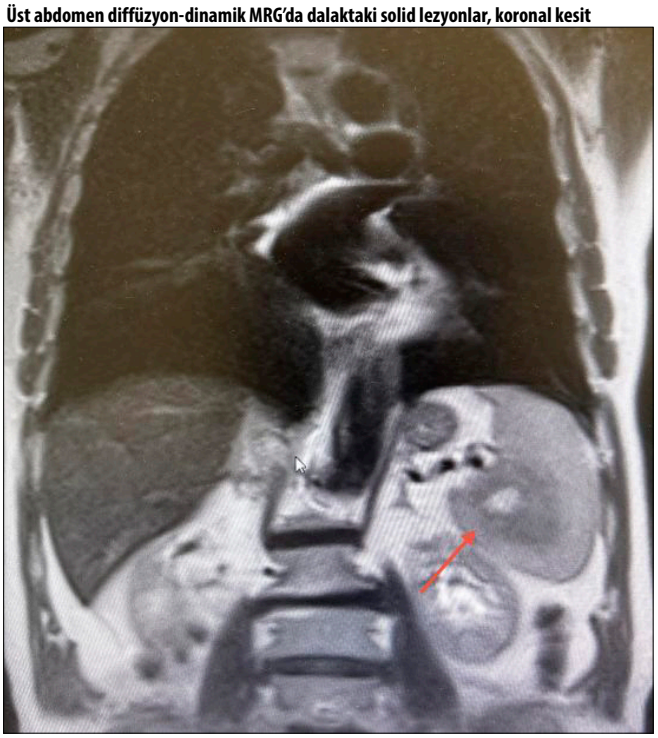
Dalak parankiminde 57x45 mm boyutunda yoğun artmış FDG tutulumu gösteren (SUVmax:16.3) hipodens lezyon



Üst abdomen diffüzyon-dinamik MRG'da dalaktaki solid lezyonlar, horizontal kesit



Üst abdomen diffüzyon-dinamik MRG'da dalaktaki solid lezyonlar, koronal kesit



Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-100 **Referans Numarası: 326**

KOLON ADENOKARSİNOMU İLE ORTAYA ÇIKAN SEKONDER MALİGNİTE: UZUN SÜRELİ LENALİDOMİD TEDAVİSİ ALAN BİR MULTİPLE MİYELOM OLGUSU

Kıvanç Koruk[1], Zeynep Saraç[1], Metban Mestanzade[1], Sevgi Beşışık Kalayoğlu[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

Aynı hastada birden çok birincil kanser gelişebilir. Kanserler eş zamanlı veya ardışık olarak ortaya çıkabilirler. İki kanser tipi iki solid kanser veya iki hematolojik kanser şeklinde olabileceği gibi solid tümör ve hematolojik kanser birlikteliği de gözlenebilir.

Yeni tedavilerle hastaların sağ kalım süresinin uzaması ikinci birincil kanserle karşılaşma olasılığını artırmaktadır. Ortak patojenik mekanizmalar genomik değişiklikler, stromal hücre fenotipik/metabolik değişiklikler, immünosupresyon, hormonal değişiklikler, anormal gen metilasyonu, EGFR sinyallemesi ve dolaşımdaki DNA dahil olmak üzere ikinci birincil kanser gelişimini etkileyebilir.

Multipl miyelom (MM) hastalarında yeni gelişen tedavilerle genel sağ kalımın artması ile ikinci birinci kanser gelişme riski bildirilmiştir. Burada

MM'lu hastada tanısının 14. Yılında kolon kanseri gelişmiş bir olgu sunuldu.

Olgu: 72 yaşında erkek hasta. İlk basamak tedavide VAD, VCD ardından otolog kan kök hücre nakli (KKHN), ikinci basamak tedavide VRD ile ikinci KKHN sonrası lenalidomid idamesi altında izleminde tam yanıtlı iken demir eksikliği saptanması nedeniyle kolonoskopi ile değerlendirildi. Lümeni çepeçevre saran ve daraltan ülsere kitle biyopsisi adenokarsinom olarak sonuçlandı. MM tedavisi durduruldu. Onkolojik tedavisi tamamlandıktan sonra MM hastalık durumu belirlendi. Hastalık ilerlemesi olduğu belirlendi. Dara-Vd tedavi programı başlatıldı.

Sonuç ve tartışma: İkinci birinci kanser gelişimi verileri tedavi yönetimi ama daha önemlisi önleyici yaklaşımlar açısından önem taşımaktadır. MM hastalarında ikinci birincil kanser sıklığı incelenen farklı popülasyonlar ve zaman içinde tedavi rejimlerindeki değişiklikler nedeniyle değişiklik göstermektedir. Öte yandan ikinci kanser tiplerin de farklılık gözlenmektedir Solid organ kanserlerine karşılık hematolojik kanser gelişme oranı daha fazladır. Uzun süreli alkilleyici ajan kullanılması yanı sıra lenalidomid kullanımını izleyerek ikinci kanser sıklığı bildirilmiştir. Olgumuzdaki gibi kolon kanseri gelişimi MM seyrinde kanser gelişiminde enderdir.

Anahtar kelimeler: lenalidomid,sekonde malignite

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-101 **Referans Numarası: 334**

T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONU TAKLİT EDEN PSEUDOMONAS PNÖMONİSİ: BİR OLGU SUNUMU

Çağrı Berhan Kurdu[1], Tuba Yurdusev[1], Sultan Okur Acar[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[1], Şebnem Yılmaz[1], Hale Ören[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi Bd, İzmir

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sırasında kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak birçok yan etki görülebilmektedir. Bu kemoterapötikler, miyelosupresyona bağlı olarak bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyon riskinde belirgin artışa neden olurlar. Burada T-hücreli ALL tanılı bir olguda indüksiyon tedavisi sırasında gelişen ve invaziv fungal enfeksiyonuna benzer bulgular ile prezente olan bir pulmoner pseudomonas aeruginosa enfeksiyonunu tartışmak istedik.

Olgu: On bir yaşında erkek olgu, öksürük, solunum sıkıntısı ile başvurduğu dış merkezden sol supraklavikular bölgede patolojik boyutta lenfadenopati ve direkt grafide mediastinal kitle saptanması üzerine lenfoma ön tanısı ile merkezimize sevk edildi. Vena cava superior sendromu nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgunun tam kan sayımı incelemesi normaldi; periferik yaymasında atipik hücre görülmedi. Kemik iliği aspirasyon yaymasında blast oranı <%5 idi, akım sitometrik incelemede de blast oranı %3,6 saptandı. Mediastinal kitleden patolojik örnekleme yapılan hastaya Evre IV lenfoma ön tanısı ile NHL-BFM 90 protokolüne uygun tedavi başlandı. Prednizolon tedavisinin 8. gününde hastada konvülsiyon ve lökositoz gelişti. Kemik iliği örneklemesi tekrarlandı ve kemik iliği aspirasyon yaymasında %60 oranında lenfoblast görüldü. Akım sitometrik inceleme T hücreli ALL ile uyumlu idi. Tanıda kemik iliği tutulumu olan hastada tedavi sırasında lösemi gelişince protokol değişikliği yapıldı ve tedavisi T-ALL için olan TURK-ALL 2023 protokolüne göre yeniden düzenlendi ve 8. gün steroid yanıtının kötü olması nedeni ile yüksek risk koluna alındı. Ancak olguda prednizolon tedavisi altında aşikar lösemi gelişmesi ve konvülsiyon nedeni ile santral sinir sistem tutulumu pozitif olarak değerlendirilmesinden dolayı tedavisine deksametazon ile devam edilmesi planlandı. Bu arada daha önce mediastenden alınan biyopsi örneği de T- hücreli lenfoblastik infiltrasyon ile uyumlu olarak raporlandı. On beşinci gün kemik iliği remisyonda olarak değerlendirilen hastanın minimal kalıntı hastalık incelemesinde de blast oranı $1x10^{-4}$ olarak raporlandı.

İndüksiyon tedavisinin 19. gününde hastada akut, sağ olmak üzere tek taraflı göğüs ağrısı gelişti. Şiddetli göğüs ağrısı nedeni ile direkt grafi çekildi. Sağ akciğer üst lobda opak, yaklaşık 2 cm çaplı lezyon görüldü (Resim 1).

Resim 1. Sağ akciğer üst lobda opak lezyon.

Bunun üzerine yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme yapıldı. Sağ akciğer üst lob posteriorda ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte perilezyoner buzlu cam alanı (halo) izlenen konsolidasyon alanları izlendi (Resim 2).

Resim 2. Sağ ve sol akciğer üst loblarda perilezyonel buzlu cam alanı izlenen konsolidasyon alanları.

Görünüm fungal enfeksiyon açısından anlamlı bulundu. Hastanın fungal enfeksiyon tanısı anında Hb: 10,3 g/dL, lökosit: 0/mm^3, mutlak nötrofil sayısı: 0/mm^3, trombosit değeri: 71.000/mm^3 idi. Tanı anından itibaren antifungal profilaksi olarak mikafungin tedavisi alan hastada lipozomal amfoterisin B tedavisine geçildi. Periferik kandan gönderilen aspergillus galaktomannan antijen negatif sonuçlandı. Bir sonraki gün ateş yüksekliği de saptanan hastanın tedavisine teikoplanin, meropenem, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotikleri de eklendi. İndüksiyon kemoterapisine ara verildi. Takibinde CRP değeri 231 mg/dL'ye kadar yükseldi. Mevcut lezyonlarından örnek alıp tiplendirme yapılabilmesi açısından hastaya bronkoskopi yapıldı. Bronkospiden elde edilen bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısıdan mikrobiyolojik tetkikleri gönderildi. BAL'den gönderilen tetkiklerde aspergillus galaktomannan antijen negatif, tüberküloz PCR negatif, pneumocyctis PCR negatif sonuçlandı. ARB boyamada basil görülmedi. Mikotik kültürde üreme saptanmadı. Kan ve kateter kültürlerinde üreme olmadı. BAL sıvısından gönderilen aerop kültürde 2000 cfu/mL pseudomonas aeruginosa üremesi saptandı. Antibiyogramda meropenem ve levofloksasin duyarlı görüldü. Antibiyogram sonucuna göre hastanın siprofloksasin tedavisi kesilerek levofloksasin tedavisi başlandı ve profilaktik dozda kullanılmakta olan trimetoprim-sülfametoksazol günlük tedavi dozuna geçildi. Ateş yüksekliğinin olduğu gün başlanılan antibiyoterapinin 48. saatinden itibaren olgunun ateş yüksekliği geriledi. Takibinde alınanan kan ve kateter kültüründe üreme görülmedi. Haftalık olarak periferik kandan gönderilen aspergillus galaktomannan antijen testlerinde pozitiflik izlenmedi. Hastamızda yakınmaların akut başlangıçlı olması, antibiyotik tedavisine dramatik yanıt vermesi ve mükerrer kez gönderilen galaktomannan antijeninde pozitiflik saptanmaması mevcut akciğer lezyonlarının pseudumonas aeruginosa ilşkili olabileceğini düşündürdü. Bununla birlikte invaziv fungal enfeksiyon tam olarak dışlanamadığından antifungal tedavisi de devam edildi. Antibiyoterapisinin 14. gününde klinik durumu uygun olan ve akut faz reaktanları gerileyen olgunun indüksiyon kemoterapisine tekrar başlandı. Tedavi protokolünün 33. gününde mediastinal kitle değerlendirilmesi için toraks BT çekildi. Tanı anındaki mediastinal kitlenin tamamen gerilediği görüldü. Bir önceki incelemede sağ akciğer üst lob posteriorda ve sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte tanımlanan konsolidasyon alanlarının santralinde konsolide alan barındıran septalı kaviter lezyon halini aldığı görüldü (Resim 3).

Resim 3. Sağ ve sol akciğer üst loblarda septalı, kaviter hal alan pnömotik konsolidasyonlar.

Mevcut görüntüleme bulguları radyolojik iyileşme olarak değerlendirildi. Antibiyoterapileri 21 günü doldurarak kesildi. Lipozomal amfoterisin B tedavisine 6 hafta boyunca devam edilmesi planlandı.

Tartışma ve Sonuç: İnvaziv aspergillozis, solunum yollarını tutan en yaygın fungal enfeksiyon olup; akut lösemili hastaların yaklaşık %10'unda görülebilmektedir [1-3]. Hematolojik maligniteli çocuklarda da invaziv fungal enfeksiyonların en yaygın tutulum yeri solunum yoludur [4,5]. Ancak bazı olgularda radyolojik olarak invaziv fungal enfeksiyonu ile uyumlu bulgular olsa dahi etken olarak bakteriyel pnömoni etkenleri saptanabilir. Choseok Yoon ve ark. pseudomonas aeruginosa pnömonisi saptadıkları toplam 16 immünkompromize hastayı değerlendirdikleri çalışmada 7 hastada eş zamanlı invaziv pulmoner aspergillozis saptadılar [6]. Toplam 16 hastanın 4'ünün toraks BT görüntülemesinde tek, 12 hastada ise çok sayıda konsolidasyon alanı mevcuttu [6]. Altı hastada halo bulgusu, 8 hastada kaviter lezyon, 8 hastada buzlu cam görünümü mevcuttu [6]. Biz de hastamızda her iki akciğerde olmak üzere çok sayıda konsolidasyon alanı saptadık. Bu alanlarda halo bulgusu ve buzlu cam görüntüsü de mevcuttu. Tanı anında mevcut olmasa da tedavi sonrası yaptığımız görüntülemede kaviter lezyonları saptadık. Yaptığımız tetkiklerde hastamızda eş zamanlı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon saptamadık.

Sonuç olarak, akut lösemi tedavisi alan çocuklarda derin nötropeni sırasında gelişen solunum sistemi enfeksiyonlarında, invaziv fungal enfeksiyonları kadar bakteriyel etkenlerin de akılda tutulması önemlidir. Ayrıca bu olgu, erken dönemde yapılan bronkoskopi ve uygun örneklemenin, doğru etken tanısına ulaşarak tedavinin zamanında ve etkin şekilde yönlendirilmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte,

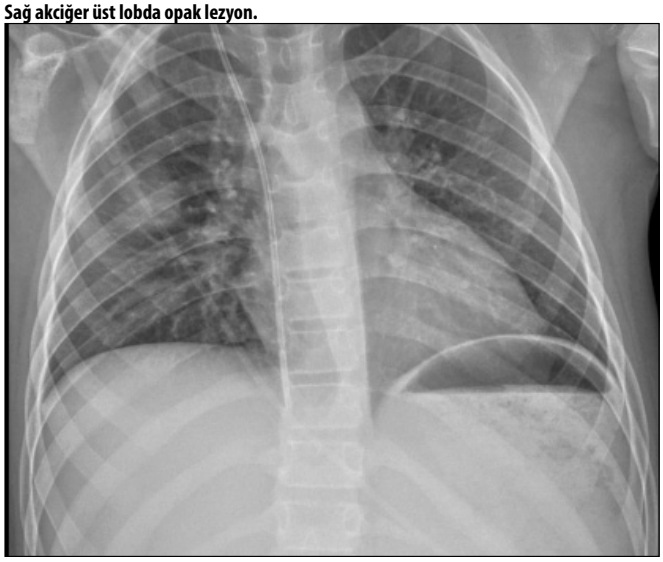
klinik ve radyolojik olarak invaziv fungal enfeksiyon şüphesinin devam ettiği olgularda, bakteriyel enfeksiyon tedavi edilse dahi, antifungal tedavisinin de sürdürülmesinin hasta güvenliği ve tedavi başarısı açısından hayati önem taşıdığı unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, invaziv fungal enfeksiyon, bakteriyel pnömoni

Kaynaklar

1. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):545-61.
2. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2005 Jan;18(1):44-69.
3. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, Aloisi T, Irrera G, Bonini A, Picardi M, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Melillo L, de Waure C, Reddiconto G, Fianchi L, Valentini CG, Girmenia C, Leone G, Aversa F. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis. 2007 Nov 1;45(9):1161-70.
4. Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. New therapies for fungal pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2009 Apr;22(2):183-90.
5. Subirà M, Martino R, Franquet T, Puzo C, Altés A, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies: survival and prognostic factors. Haematologica. 2002 May;87(5):528-34.
6. Yoon C, Chang E, Bae S, Jung J, Kim MJ, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Kim SH. P-2300. Invasive Pulmonary Aspergillosis-Mimicking Pseudomonas aeruginosa Pneumonia in Immunocompromised Patients. Open Forum Infect Dis. 2025 Jan 29;12(Suppl 1):ofae631.2453.

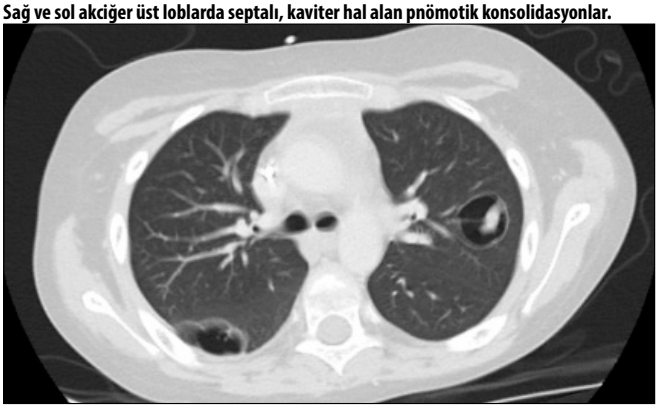
Sağ akciğer üst lobda opak lezyon.



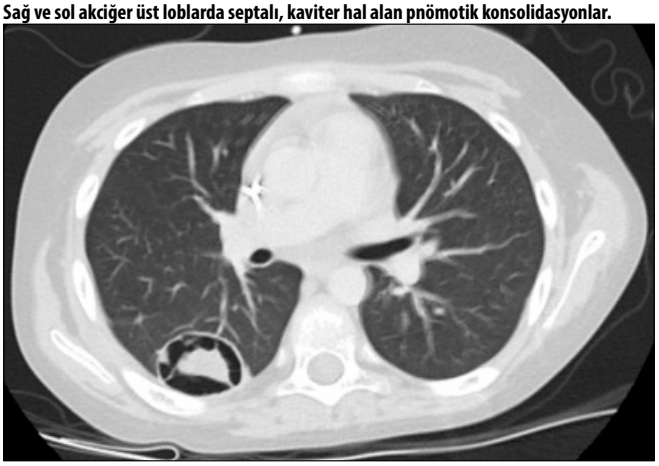
Sağ ve sol akciğer üst loblarda perilezyonel buzlu cam alanı izlenen konsolidasyon alanları.



Sağ ve sol akciğer üst loblarda septalı, kaviter hal alan pnömotik konsolidasyonlar.



Sağ ve sol akciğer üst loblarda septalı, kaviter hal alan pnömotik konsolidasyonlar.



■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-102 **Referans Numarası: 338**

ULTRA NADİR EKSTRAMEDÜLLER GÖZ TUTULUMU İLE SEYREDEN PEDİATRİK B-ALL RELAPSINDA GENOMİK BULGULAR

Alper Akkuş[1,2], Gizem Önder[1,3], Eylül Aydın[1,2], Hüma Günay[1,4], Özkan Özdemir[1,5], Koray Yalçın[6,7], Özden Hatırnaz Ng[1,5]

[1]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar Ve Yetim İlaçlar Uygulama Ve Araştırma Merkezi (acurare), İstanbul, Türkiye
[2]Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[3]Biyokimya Ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[4]Moleküler Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[5]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
[6]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[7]Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Modern tedavi protokolleri ile sağkalım oranları artmış olsa da, relaps hala en önemli mortalite nedenidir. Relapsların çoğu kemik iliğinde görülürken, ekstramedüller relaps (EMR) daha nadir olup, özellikle oküler tutulum oldukça seyrektir. EMR'nin biyolojik mekanizmaları yeterince aydınlatılamamış, özellikle farklı tutulumlar özelinde moleküler biyolojiye dayalı veriler kısıtlı kalmıştır. Bu çalışma, göz tutulumu ile seyreden pediatrik B-ALL olgusunda tüm ekzom dizileme (TED) ve RNA dizileme yaklaşımlarını birlikte kullanarak genetik arka planın ve ekspresyon imzalarının ortaya konmasını hedeflemiştir.

Bireyler ve Yöntem: Çalışmamızda, 5 yaşında B-ALL tanısı almış ve refrakter seyreden bir hastanın göz tutulumu ile nükseden tümör dokusu ile remisyondaki periferik kan örneklerinden TED ve RNA dizileme analizleri yapılmıştır. RNA dizileme verileri, STAR yazılımı kullanılarak insan genomu referansı (hg38) üzerine hizalanmış ve gen sayımları elde edilmiştir. Gen

ifade farklılıkları, edgeR biyoistatistik aracı ile değerlendirilmiş; yanlış pozitif sonuçları azaltmak için Benjamini–Hochberg FDR yöntemi kullanılmış ve anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edilmiştir. İfadesi değişen genlerin hangi biyolojik süreçlerde kümelendiğini gözlemlemek amacıyla analizler (KEGG ve GO) gerçekleştirilmiştir. TED verileri, GATK en iyi uygulamaları doğrultusunda GenNext platformunda işlenmiş ve analiz edilmiştir. Elde edilen varyantlar, Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) sınıflandırma kılavuzuna göre yorumlanmıştır. Analiz sonucunda saptanan kritik varyantlar Sanger dizileme yöntemiyle doğrulanmıştır.

Bulgular:

Analizler, göz tutulumu ile seyreden pediatrik B-ALL olgusunun hem tümör biyolojisi hem de immün yanıt mekanizmaları açısından belirgin farklılıklar taşıdığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, tümörün agresif davranışını destekleyen genetik ve transkripsiyonel imzaların yanı sıra, immün regülasyonda baskılanmayı da işaret etmektedir. Remisyonda saptanan heterozigot *TP53* p.Arg248Gln varyantının tümörde çift vuruş etkisi oluşturarak homozigot hale geldiği gözlenmiştir. *GATA3* ve *RASGRP1* varyantlarının, lenfoid gelişim ve Ras/PI3K/Akt yolakları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, somatik *TET2* p.T1884A mutasyonu tespit edilmiştir. RNA dizileme analizinde (STAR ve edgeR analiz akışı, FDR<0.05), *DNTT* ve *MKI67* gibi immatürite ve proliferasyon belirteçleri ile birlikte *NPM1* gen ifadesinde artış saptanmıştır. *MSI2*, *ITGB1*, *CD44* ve *VCAM1* genlerinin anlatımının artış gösterdiği belirlenmiştir. Fonksiyonel kümeleme analizleri sonucunda, hücre döngüsü, DNA kopyalanması ve ribozom biyogenezi gibi tümör büyümesini destekleyen süreçlerin belirgin şekilde aktive olduğu görülmüştür. Buna karşılık, antijen sunumu ve immün yanıtla ilişkili yolların baskılandığı tespit edilmiştir. Ayrıca, hücre yapışması (fokal adezyon) ve PI3K-Akt sinyal yolları gibi lösemik hücrelerin dokuya tutunmasını ve göçünü kolaylaştıran mekanizmaların da aktive olduğu ortaya konmuştur.

Tartışma:

Analizler, göz tutulumu ile seyreden pediatrik B-ALL olgusunun hem tümör biyolojisi hem de immün yanıt mekanizmaları açısından belirgin farklılıklar taşıdığını ortaya koymuştur. Bulgular, tümörün agresif davranışını destekleyen genetik ve transkripsiyonel imzaların yanı sıra, immün regülasyonda baskılanmayı da göstermektedir. Özellikle tümör dokusunda DNA hasar yanıtı ve apoptoz mekanizmalarının çift vuruş *TP53* varyantı aracılığıyla işlevsiz hale gelmiş olabileceği öne çıkmaktadır. *GATA3* ve *RASGRP1* varyantlarının lenfoid gelişim ve sinyal yolaklarında düzensizliğe katkı sağlayarak ekstramedüller adaptasyonu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. *TET2* mutasyonu, epigenetik instabilite ve kök hücre benzeri fenotipin korunmasına katkı sağlayabilir. *NPM1*'in artmış ifadesi, agresif klonal davranışın transkripsiyonel düzeyde de güçlendiğini düşündürmektedir. Adezyon ve migrasyon genlerinin yüksek ekspresyonu, lösemik hücrelerin göz dokusuna özgül "homing" mekanizmalarıyla migrasyonunu açıklayabilir. Focal adhesion ve PI3K-Akt sinyal yolaklarının aktivasyonu ise göz tutulumu ile seyreden ultra nadir EMR fenotipinin gelişiminde rol oynayan tamamlayıcı mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, Pediatri, Relaps, Ekstramedüller Hastalık, Göz, Dizileme Analizi, RNA Dizileme, Tüm Ekzom Dizileme, Biyoenformatik, Varyant Analizi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Sanger Dizileme, Gen Ekspresyon Profili, PI3K-Akt Sinyal Yolu

Kaynaklar

Hunger SP, Mullighan CG. "Çocuklarda akut lenfoblastik lösemi." N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. "Akut lenfoblastik lösemi." Lancet. 2013;381(9881):1943-55.

Gaynon PS. "Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi ve relaps." Br J Haematol. 2005;131(5):579-87.

Van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. "Akut lenfoblastik lösemide minimal rezidüel hastalık tanısı: hassas, hızlı ve standardize teknolojilere ihtiyaç." Blood. 2015;125(26):3996-4009.

Li H, Durbin R. "Burrows-Wheeler dönüşümü ile hızlı ve doğru kısa okuma hizalaması." Bioinformatics. 2009;25(14):1754-60.

Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, ve ark. "STAR: evrensel ve son derece hızlı RNA-seq hizalayıcı." Bioinformatics. 2013;29(1):15-21.

Robinson MD, McCarthy DJ, Smyth GK. "edgeR: sayısal gen ekspresyonu verilerinin diferansiyel ekspresyon analizinde kullanılan bir Bioconductor paketi." Bioinformatics. 2010;26(1):139-40.

Love MI, Huber W, Anders S. "RNA-seq verilerinde kat değişimi ve dağılımın ılımlı kestirimi için DESeq2." Genome Biol. 2014;15(12):550.

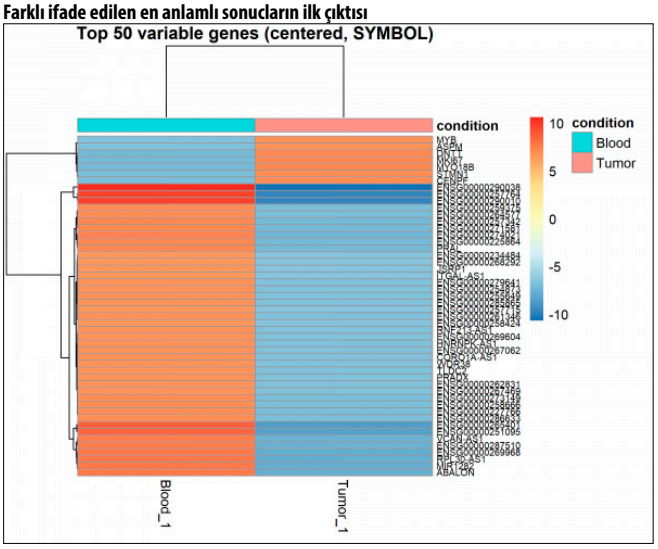
McKenna A, Hanna M, Banks E, ve ark. "The Genome Analysis Toolkit: yeni nesil DNA dizileme verilerini analiz etmek için bir MapReduce çerçevesi." Genome Res. 2010;20(9):1297-303.

Richards S, Aziz N, Bale S, ve ark. "Dizi varyantlarının yorumlanmasına yönelik standartlar ve kılavuzlar: ortak bir uzlaşı önerisi." Genet Med. 2015;17(5):405-24. (ACMG)

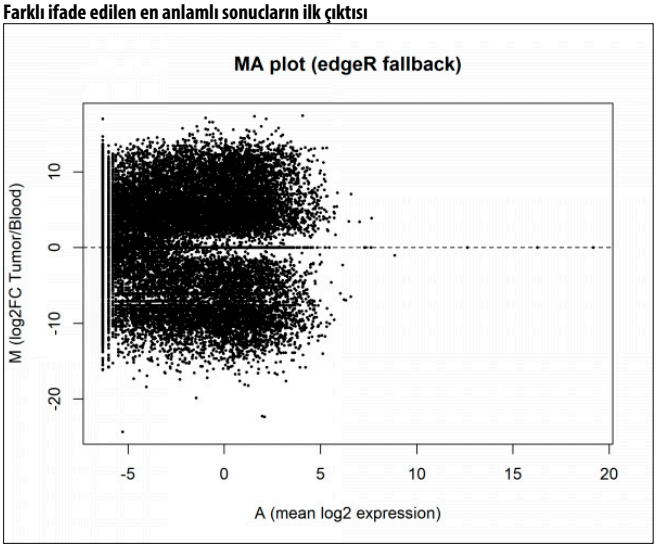
Yu G, Wang LG, Han Y, He QY. "clusterProfiler: gen kümeleri arasında biyolojik temaların karşılaştırılması için bir R paketi." OMICS. 2012;16(5):284-7.

Yu G. "clusterProfiler'ın on üç yılı." The Innovation. 2024;5(6):100722.

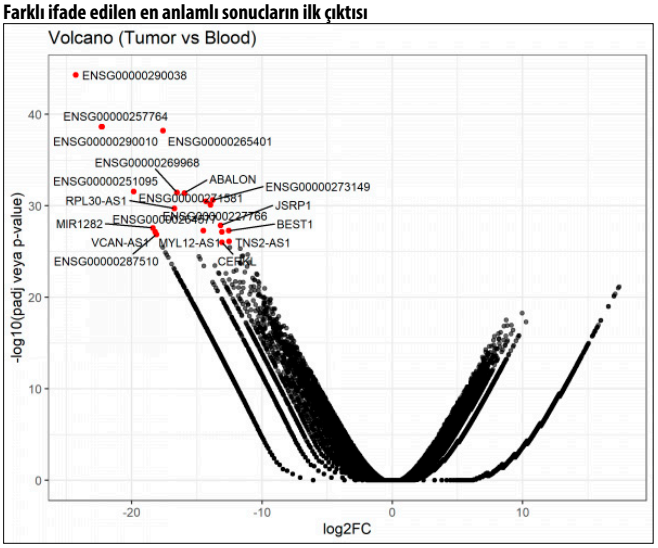
Farklı ifade edilen en anlamlı sonuçların ilk çıktısı



Farklı ifade edilen en anlamlı sonuçların ilk çıktısı



Farklı ifade edilen en anlamlı sonuçların ilk çıktısı



■ Erişkin Akut Lösemiler

P-103 **Referans Numarası: 345**

DERİN PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN HASTADA AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI

Ceylan Keskin[1], Şerafettin Onkaş[1], Lütfiye Seçil Deniz Balyen[2]

[1]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Abd
[2]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Abd

Amaç: Akut myeloid lösemi(AML) erişkinlerde sık görülen akut lösemi türü olup hematopoetik kök hücrelerin malign transformasyonu sonucu ortaya çıkar. Klinik prezentasyon genellikle pansitopeni bulguları ile karakterizedir;enfeksiyon eğilimi,mukozal kanamalar ve anemiye bağlı semptomlar ile görülür. Erken tanı ve risk temelli tedavi planlaması prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

Olgu: Harran üniversitesi acil servisine başvuran 84 yaş erkek hastanın bulantı,kusma ve ateş şikayeti mevcut. Hastanın alınan anamnezinde aynı zamanda 8 yıl önce mide ca tanısı olduğu görüldü. Hastanın kemoterapi aldığı ve remisyonda olduğu öğrenildi.

Yatışı yapılan hastanın derin pansitopeni tablosu olması nedeniyle periferik yayma ve kemik iliği biyopsisi yapıldı.

Laboratuvar bulgularında; WBC:2.35 10e3/uL LYM:0.46 10e3/uL NEU:0.1333 10e3/uL EOS:0.0021 10e3/uL Hgb:5.54 g/dL HCT:16.63 % MCV:96.34 fL PLT:19.12 e3/uL demir:16 ug/dL UIBC:157.45 ug/dL B12:379 pg/mL retikülosit:17 Brucella tetkikleri:negatif Hepatit serolojisi negatif. CMV IgGavidite:high avidity anti CMV IgM:negatif EBV PCR:negatif CMV PCR:negatif

Periferik yaymasında blastların görülmesi AML açısından şüphe uyandırdı. FISH ve kemik iliğinde kromozom analizi gönderildi.

Hastanın enfeksiyona yatkınlığı ve ateşi olması sebebiyle nötropenik ateş protokolünde antibiyotikleri başlandı. Eritrosit süspansiyonu ve trombosit replasmanı yapıldı. Hastanın ateşi oldukça kültürleri gönderildi ve üreme olmadı.

Sonuç: Bu çalışmamızdaki amaç derin pansitopeni ile başvurmuş ve daha öncesinde malignite öyküsü olan,remisyonda olsa bile kemoterapiye sekonder akut lösemi veya MDS olabileceği unutulmamalıdır.Derin pansitopeni, akut lösemi için alarm semptomudur.Erken tanı ve moleküler/genetik risk sınıflaması, tedavi stratejisini belirlemede kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: AML , kromozom analizi , pansitopeni

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-104 **Referans Numarası: 347**

EKSTRAMEDÜLLER LÖSEMİ İNFİLTRASYONUNU TAKLİT EDEN TÜBERKÜLOZ OLGUSU

Tuba Özkan Tekin[1], Guldana Zulfalıyeva[1], Gunel Musayeva[1], Rıdvan Karaali[2], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Muhlis Cem Ar[1]

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

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) hastalarında immün yetmezlik, fırsatçı enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmaktadır. Eşzamanlı ekstrapulmoner tüberküloz nadir olmakla birlikte, tanı sürecini zorlaştırabilir. Bu olgu, AML ile eşzamanlı ekstrapulmoner tüberkülozun tanı sürecini ve tedavi yönetimini vurgulamaktadır.

Olgu: 45 yaşında kadın hasta, diş eti kanaması, boyunda şişlik ve yaygın deri lezyonları ile başvurdu. Muayenede diş eti hiperplazisi, bilateral alt ve üst ekstremitelerde ve tüm vücutta makülopapüler- nodüler lezyonlar, bilateral submandibular ve supraklaviküler en büyüğü 2 cm olan lenfadenopatiler vardı, hepatosplenomegali yoktu. Kan sayımında Hb: 10,6 g/dl, PLT: 32x10^9/l, WBC: 6,8x10^6/l olup periferik yaymada displazi bulguları izlendi. LDH 267, sedimantasyon 31mm/saat (yüksek), CRP 6,8mg/l, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hepatit ve CMV serolojisi negatifti. ANA ve ENA profilinde özellik yoktu. Kemik iliği biyopsisinde eritroid dizide normoblastik matürasyon, myelopoezde matürasyon durması, megakaryosit sayısında belirgin azalma, interstisyel paternde MPO(+) CD117(+) CD34(+) myeloblast infiltrasyonu izlenmiş olup AML (M1/M2 FAB) ile uyumlu olarak raporlandı. Sitogenetik olarak t(6;11)(q27;q23) pozitifti. Moleküler genetik testlerinden ASXL1 geninde varyasyon allel frekansı (VAF) %5,35, CEBPA geninde VAF %10,12 olarak pozitif saptandı. PET/BT'de en büyüğü sağ servikalde 20*17mm, SUVmax: 18.1 olan multipl lenf nodaları mevcuttu. AML'ye yönelik tedavi başlamadan önce yapılan deri punch biyopsisi ve lenf nodu biyopsisinde AML infiltrasyonu görülmedi. 3 kez gönderilen balgam kültüründe aside dirençli basil (ARB) negatifti. Hastaya Daunorubisin (45 mg/m^2, gün 1–3) + Sitarabin (100 mg/m^2, gün 1–7) indüksiyon rejimi başlandı. Komplikasyonsuz tamamlanan tedavi sonrası 21.gün kontrolünde kemik iliği biyopsisi remisyon ile uyumluydu. Fakat lenf nodları ve deri lezyonlarında gerileme izlenmeyen hastaya 5+2 (5 gün sitarabin + 2 gün daunorubisin) protokolü ile pekiştirme tedavisi verildi. . Ikinci indüksiyon tedavi sonrası cilt lezyonlarda düzelme izlenmeyen hastaya çekilen PET/BT'de lenf nodlarında kısmi anatomik ve metabolik yanıt mevcuttu. Daha önce gönderilmiş olan serum ADA düzeyi: 52 IU/L (yüksek) sonuçlanan olgunun deri biyopsisi ve lenf nodu biyopsisi tekrarlandı. Dokuda M. Tuberculosis Complex DNA PCR pozitif saptandı.Deri biyopsisinde AML infiltrasyonu dışlandı. Perivasküler inflamasyon ile birlikte zayıf granulom oluşumu gözlendi. Lenf nodu biyopsisi nekrotizan granülomatöz lenfadenit olarak raporlandı (şekil 1.). Balgam ARB negatif, akciğer grafisi normal olan hasta ekstrapulmoner tüberküloz (tbc) tanısı aldı ve hastaya 4lü anti-tbc tedavisi başlandı. Orta riskli AML olarak değerlendirilen olgunun konsolidatif yüksek doz sitarabin tedavisi ertelendi. Anti-tbc tedavi (izoniazid+rifampisin+pirazinamid+etambutol) ile beraber hastaya yanıtı korumaya yönelik idame azasitidin tedavi 75mg/m2/7gün/4haftada bir başlandı. hastanın 6 aylık anti-tbc tedavisi sonrası cilt lezyonları geriledi ve kontrol PET/BT'de lenfadenopatilerde tam regresyon izlendi (şekil 2.). Azasitidin idame altında sebat eden sitopeniler nedeniyle yapılan kontrol kemik iliği biyopsilerde remisyonun korunduğu görüldü.

Tartışma: AML hastalarında tbc insidansı düşük görülmekle birlikte tübeküloz hem löseminin kendisinin, hem de uygulanan kemoterapinin immun sistemi baskılaması sonucu ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir enfeksiyondur. Katar'da yapılan bir çalışmada AML hastalarında tbc insidansının %5.58 olmasına karşı tbc tanısının ortalama 64 gün geciktiği gösterilmiştir (1).

Tüberkülozun en sık akciğer tutulumu bildirilirken, ekstrapulmoner tutulum daha nadirdir. Ekstrapulmoner tbc tutulumları içinde ise en sık lenf nodu tutulumu görülmektedir(2,3,4,5). Bizim vakada ise deri ve lenf nodu tutulumu mevcuttu.AML sırasında eşzamanlı anti-tbc tedavisine devam edilerek kemoterapinin kesintiye uğramadan verilmesi literatürde nadir uygulanan bir yöntemdir. Bu olguların prognozuna dair veriler ise umut vericidir. Özellikle erken tanı ve uygun kombinasyon tedavisi sayesinde bizim vakada olduğu gibi tbc lezyonlarının tamamen gerilediği bildirilen olgular mevcuttur. Örn, Çinden bildirilen bir vakada t(8;21) translokasyonu olan AML ve erken tbc tanısı alarak tedaviye başlanan bir vakada tanı sonrası remisyonun sürdürüldüğü bildirilmiştir (6,7).

Ayrıca, tek merkezli retrospektif başka bir çalışmada hematolojik malignitesi olan 59 tbc tanılı hastanın yaklaşık %66'sında, tbc tanısı sonrası kemoterapiye kesintisiz devam edildiği belirtilmiştir (7).

Özellikle immunsupresif hastalarda tbc semptomları geç başlayabilir ve atipik seyredebilir. Bu nedenle histopatolojik örnekleme ve moleküler tanı yöntemleri tanının doğrulanmasında kritik öneme sahiptir. Bizim vakada da klinik şüpheler doğrultusunda tekrarlanan biyopsiler sonucu nekrotizan granülom oluşumu gösterilebildi ve PCR pozitifliği ile tbc tanısı konuldu.

Sonuç olarak, AML tanısı sırasında nadir görülmekle birlikte özellikle atipik deri ve lenf nodu tutulumlarında tbc ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Çünkü erken histopatolojik/moleküler tanı yöntemleri ve uygun kombine tedavi (Anti-tbc + kemoterapi) prognozu belirgin şekilde iyileştirebilir.

Anahtar kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Ekstrapulmoner Tüberküloz, Lenfadenopati, Granülom

Kaynaklar

1- Al-Shehri, M., Elzouki, A., Almalki, A., Al-Humood, S., & Bener, A. (2018). Diagnostic delay and associated clinical features of tuberculosis among adult patients with acute myeloid leukemia in Doha, Qatar. Journal of Tuberculosis Research, 6(1), 49–62. https://doi.org/10.4236/jtr.2018.61005Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2007). Reported Tuberculosis in the United States, 2006. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.

2- Krishnan, N., Velayutham, B., Chadha, V. K., Vadivoo, S., Srilatha, S., & Narayanan, P. R. (2021). Prevalence and distribution of extrapulmonary tuberculosis: A systematic scoping review. BMC Infectious Diseases, 21(1), 1234. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06545-4

3- Frankel, A., Penrose, C., Emer, J., & Kerdel, F. A. (2009). Cutaneous tuberculosis: A practical case report and review for the dermatologist. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2(10), 19–27.

4- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2007). Reported Tuberculosis in the United States, 2006. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.

5- Fontanilla, J. M., Barnes, A., & von Reyn, C. F. (2011). Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. Clinical Infectious Diseases, 53(6), 555–562. https://doi.org/10.1093/cid/cir454

6- Zhou, Y., Zhang, X., Wang, Y., Liu, H., & Sun, Y. (2023). A case report of complete remission of acute myeloid leukemia combined with DNMT3A, FLT3-TKD, and IDH2 gene mutations and active pulmonary tuberculosis treated with homoharringtonine + venetoclax + azacitidine. Frontiers in Medicine, 10, 1180757. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1180757

7- Kumar, R., Sharma, P., & Singh, A. (2023). Tuberculosis and hematological malignancies: Real-world experience and key insights into drug–drug interactions. Journal of Clinical Infectious Diseases Society, 1(3), 227–232. https://doi.org/10.4103/CIDS.CIDS_20_23

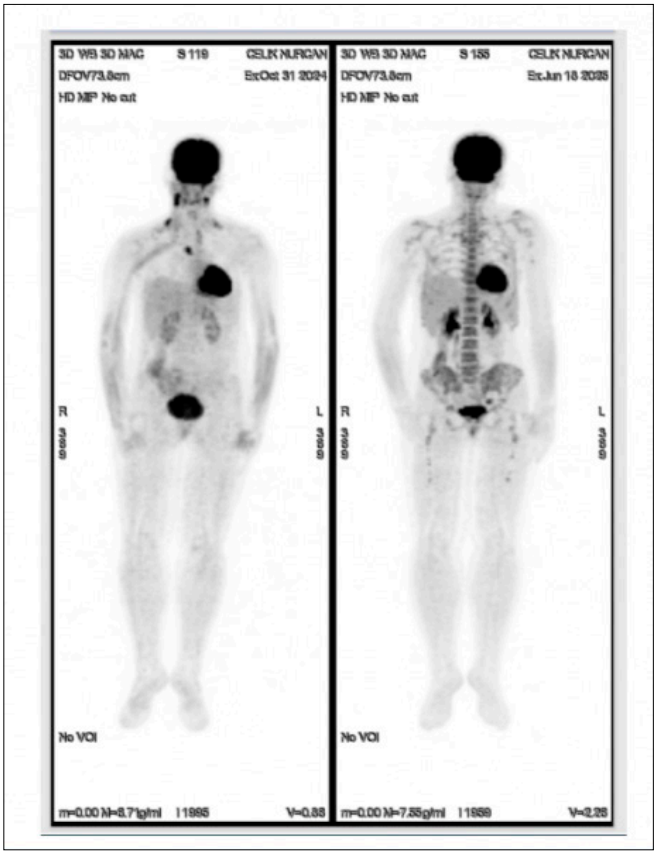
MAKROSKOPİ: Bir miktar yağ dokusu ile birlikte çıkarılmış 1,5x1,5x1 cm ölçüde 1 adet lenf düğümü. Kesitlerinde krem renkli görünümde olup Nodüler alanlar izlenmiştir. SK/ -

MİKROSKOPİK BULGULAR: Kapsül kalın ve sklerotik görünümdedir. Lenf düğümü parankimine büyük alanda ortadan kaldıran birbiri ile birleşme eğilimi gösteren granülomlar izlenmektedir. Granülomları birleştirerek bir alanda hilusta lenf düğümü dışına perinodal dokuya doğru uzanımı gösteren nekroz alanı izlenmiştir. Granülomlar epiteloid histiositler, az sayıda çok çekirdekli dev hücre, çevresinde lenfosit ve plazma hücreleri içermektedir. Granülomların dışında kalan dar bir alanda rezidüel lenf düğümünü ait yapılar mevcuttur. EZN ve PAS Boyaları ile spesifik mikroorganizma izlenmedi.

PATOLOJİK TANI Nekrotizan granülomatöz lenfadenit. Servikal lenf düğümü, eksizyonel biopsi

EPİKRİZ: Gönderilen lenf düğümünü tamamı incelenmiş olup malignite yönünde bulgu saptanmamıştır. Ön planda tüberküloz olmak üzere granülomatöz hastalıkların klinik olarak araştırılması önerilir.

Şekil 1. Lenf nodu patolojisi



Şekil 2. Anti tbc tedavisi öncesi (sol) ve sonrası (sağ) LAP tutulumu

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-105 **Referans Numarası: 350**

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA MİR-107 EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gözde Fidan[1], Gülçin Günden[1,5], Sevgi Işık[1], Filiz Yavaşoğlu[2], Serap Işıksoy[3], Eren Gündüz[2], Hülya Özen[4], Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad.
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd.
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ad.
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi Ad.
[5]Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ların yaklaşık %30'nu oluşturmakta olup, oldukça agresif bir kliniğe sahiptir. Günümüzde genetik heterojenite gösterdiği bilinmesine rağmen tedavide hala rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP) ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Hastaların %30-40'ı bu tedaviye yanıt vermemektedir veya nüksetmektedir. Bu sebeple tedavi hedefi olabilecek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda çeşitli kanserlerde önemli etkileri olduğu bilinen mikro-RNA107 (miR-107)'nin DBBHL'daki tedavi hedefi olma potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya dahil edilen örnekler Hematoloji BD ve Tıbbi Patoloji AD tarafından değerlendirilmiş olup, 30 DBBHL tanılı ve 22 malignite gözlenmeyen olgulara ait FFPE lenf nodu örneklerinden qRT-PCR yöntemi kullanılarak miR-107 ekspresyonu analiz edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen örneklerin 23'ü erkek ve 29'u kadın bireylere aitti. Kontrol grubunun yaş ortalamasının 44.45±15.39, DBBHL hasta grubunun ise 56.17±16.24 olduğu belirlendi. Olgulara ait demografik, klinik ve genetik test sonuçları tablo 1'de yer almaktadır. Elde edilen veriler kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yaşları ve miR-107 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı farklar saptandı (p=0,011, p=0,003). Hasta grubunda miR-107 ekspresyonunun (ortalama 0.72±1.39) kontrol grubuna göre (ortalama 4.18±6.88) anlamlı şekilde düşük, yaş ortalamasının ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi.

Tartışma: Son yıllarda yapılan çalışmalarda DBBHL örneklerinde miR-107 ekspresyonunun düşük olduğu, buna bağlı olarak miR-107'nin hedefleri arasında bulunan YWAH geninin ekspresyonunu arttırdığı ve bu ekspresyon düzeylerinin de kötü prognostik özellikler ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Chen ve ark.'ının çalışmasında ise DBBHL'de dairesel kodlamayan RNA olan circ-CFL1'in doğrudan miR-107'ye bağlanıp, miR-107'nin ekspresyonunu azaltarak, *HMGB1*'in ekspresyonunu indüklediği saptanmıştır ve bu yolağın DBBHL'de agresif klinikten sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da miR-107 ekspresyonunun DBBHL olgu örneklerinde düşük saptanması bu verileri destekler niteliktedir. Ancak yaş faktörünün miR-107 ekspresyonu ile ilişkili olup olmadığı ise çalışmanın devam etmesi sebebiyle, daha fazla olgu verisi ile tekrar değerlendirilecektir.

Tüm bu veriler miR-107'nin diagnostik bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir. Ayrıca DBBHL'de agresif klinik seyre sebep olabilecek *YWAH* ve *HMGB1* gibi genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinde, miR-107'nin hedef alınması bu mikro RNA'nın yeni bir tedavi hedefi olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: miR-107, DBBHL

Kaynaklar

1. Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Lossos, I. S., Rosenwald, A., ... & Staudt, L. M. (2000). Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 403(6769), 503-511.
2. Chen, X., Xie, X., & Zhou, W. (2020). CircCFL1/MiR-107 axis targeting HMGB1 promotes the malignant progression of diffuse large B-cell lymphoma tumors. Cancer management and research, 9351-9362.
3. Liu, J., Han, Y., Hu, S., Zhan, L., Hu, X., Yang, J., ... & Zhou, X. (2020). Exosomal MiR-107 as novel biomarker and tumor suppressor by targeting Ywhah in diffuse large B-cell lymphoma. Blood, 136, 26-27.

Tablo 1. Olgulara ait demografik, klinik ve genetik test sonuçları

		Kontrol	*Kontrol*	*Hasta*	*Hasta*
YAŞ ORTALAMASI	18-35	%27,3	6	%13,3	4
	36-65	%59,1	13	%56,7	17
	>65	%13,6	3	%30	19
CİNSİYET	ERKEK	%31,8	7	%53,3	16
	KADIN	%68,2	15	%46,7	14
ALT TİP	GCB			%57,1	12
	ABC			%42,9	9
BCL2	MONOZOMİ			%5,9	1
	NORMAL			%29,4	5
	POLİZOMİ			%64.7	11
MYC	MONOZOMİ			%11,8	2
	NORMAL			%58,8	10
	POLİZOMİ			%29,4	5
BCL6	MONOZOMİ			%5,9	1
	NORMAL			%47,1	8
	POLİZOMİ			%47,1	8
YAŞAM DURUMU	EX			%36.7	11
	SAĞ			%63.3	19

Tartışma: Kalsinörin İnhibitörü İlişkili Ağrı Sendromu başlangıcı CNI kullanımından sonra genelde 3-6 ay içinde başlar (3). Kendini sınırlama özelliğine rağmen pregabalin, kalsiyum kanal blokerleri, bifosfanatlar gibi farmakolojik; istirahat, bacak elevasyonu, fizik tedavi, TENS gibi non-farmakolojik yaklaşımlarla hastanın yaşam kalitesi arttırılabilir. Literatüre bakıldığında CNI değişikliği yapılması, pregabalin kullanımı ile tedavide başarı izlenmiş (4,5). Olgumuzun aktif GVHH bulgusu olmaması nedeniyle CsA kesildi, almakta olduğu pregabalin dozu arttırıldı.

Sonuç: Uzun süre kalsinörin inhibitörü kullanan olgularda pregabalin tedavisi altında polinöropati ile açıklanamayan, alt ekstremitede hiperestezi ve motor kuvvet kayıplarıyla karşılaşılan durumlarda CIPS akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: siklosporin, kalsinörin inhibitörü, hiperestezi, polinöropati, allojenik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Prommer E. Calcineurin-inhibitor pain syndrome. Clin J Pain. 2012;28(6):556–9.
2. Chen SR, Hu YM, Chen H, Pan HL. Calcineurin inhibitor induces pain hypersensitivity by potentiating pre- and postsynaptic NMDA receptor activity in spinal cords. J Physiol. 2014;592(Pt 1):215–27.
3. Abdul-Rahman et al. A comprehensive review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment of calcineurin inhibitor-induced pain syndrome. European Journal of Medical Research (2025) 30:177
4. Watanabe M, Koba Y, Tamekane A. Successful treatment of calcineurin inhibitor-induced pain syndrome with acute graft versus host disease by switching calcineurin inhibitors followed by pregabalin. Ann Hematol. 2017 Jul;96(7):1207-1208.
5. Taşoğlu Ö. Gökcan H, Demir SÖ, Yenigün D, Akdoğan M, Kaçar S. Pregabalin: A New Adjunct in Calcineurin Inhibitor Pain Syndrome Treatment. Prog Transplant. 2016 Sep;26(3):224-6. doi: 10.1177/1526924816654832. Epub 2016 Jun 16

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-106 **Referans Numarası: 352**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇMEYEN AĞRI: KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ İLİŞKİLİ AĞRI SENDROMU OLGUSU

Hayrullah Türkmen[1], Şevki Erdem Varol[1], Tuba Mutluer[2], Elif Güler[1], Alphan Küpesiz[1], Funda Tayfun Küpesiz[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ve Ergen Psikiyatri Ad

Giriş: Kalsinörin, immün fonksiyon için gerekli aktive T hücrelerinin nükleer faktörüne bağlanarak immün sistemi aktive eder (1). Kalsinörin inhibitörleri (CNI) olan siklosporin A (CsA) ve takrolimus ise allojenik kök hücre nakli (KHN) sonrası greft versus host hastalığını (GVHH) önlemek için kullanılır ve çok nadiren "Kalsinörin İnhibitörü İlişkili Ağrı Sendromu (CIPS)'na" neden olabilir (2).

Olgu Sunumu: T-ALL tanılı 16 yaşındaki erkek hastaya yüksek risk grubunda olması nedeni ile tam uyumlu kardeş vericiden allojenik KHN yapıldı. Nakil sonrası 2. ayda kas güçsüzlüğü, alt ekstremitelerde ağrı ortaya çıktı. Motor aksonal polinöropati saptanması üzerine pregabalin ile B6 vitamini başlandı. Hastaya pulmoner invaziv aspergilloza yönelik olarak başlanan vorikonazol tedavisinin bu duruma sebep olabileceği düşünülerek antifungal ilaç değişikliği yapıldı. Ancak hastanın yakınmaları şiddetlenerek arttı ve alt ekstremitelerde ortaya çıkan simetrik hiperestezi hastayı yatağa bağımlı hale getirdi. Vorikonazol tedavisi kesilen hastanı kliniğinin kötüleşmesi nedeniyle yapılan spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kitle ya da lösemik infiltrasyona yönelik bulgu saptanmadı. Algoloji yönetiminde kademeli olarak kullanılan ilaçlarla da ağrı palyasyonu sağlanamadı.

Literatür değerlendirildiğinde GVHH`na yönelik CsA kullanan hastada CIPS olabileceği düşünüldü. Siklosporin A kesim zamanı gelmiş olan hastanın ilacı sonlandırıldı. Kalsinörin İnhibitörü İlişkili Ağrı Sendromu, tanısını doğrulamak için yapılan tetkiklerinde kemik yapıdaki ödemi ve nekrozu göstermeye yönelik çekilen kemik sintigrafisi normalken, MRG'de nöropati ve immobilizasyona sekonder ya da miyozit ile uyumlu olabilecek bilateral gluteus maksimus, medius kasında yaygın ödematöz sinyal değişiklikleri, ayrıca her iki femur başı ve boynunda osteonekroz görüldü. Tedavide literatür bilgisi olarak bu olgular tramadolden fayda görmedikleri için tramadol kesilirken parasetamol düzenli olarak devam edildi, pregabalin dozu arttırıldı ve duloksetin başlandı. İlaç dışı tedavi olarak bacak elevasyonu, alt ekstremiteye yönelik eklem hareket açıklığını sağlayıcı egzersizler ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uygulandı. Siklosporin A kesiminden iki hafta sonra ağrıları belirgin azaldı, hiperestezi kayboldu, ekstremite hareketlerinde artış izlendi. Ağrı izlemi Görsel Analog Skalasına göre değerlendirilerek belirgin yanıtlı olduğu görüldü. Hayat kalitesi arttı ve kas güçlendirici egzersizlerle takip edilmektedir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-107 **Referans Numarası: 354**

BAŞARILI HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TEDAVİ EDİLEN NADİR BİR LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ TİP 3 OLGUSU

Şevki Erdem Varol[1], Esra Manguoğlu[2], Hayrullah Türkmen[1], Hüseyin Karayılmaz[3], Funda Tayfun Küpesiz[1], Elif Güler[1], Alphan Küpesiz[1]

[1]1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd
[2]2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
[3]3. Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Bd

Giriş: Lökosit adezyon defekti tip 3 (LAD-3), otozomal resesif geçişli, FERMT3 gen mutasyonu sonucu kindlin-3 eksikliği ile gelişen nadir bir immün yetmezliktir. Lökosit ve trombosit integrin fonksiyon bozukluğu nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar, kanama diyatezi bulguları ile karakterizedir. Kür sağlayan tek tedavi seçeneği hematopoietik kök hücre naklidir.

Olgu Sunumu: 1 yaş 8 aylık erkek hasta tekrarlayan otoimmün hemolitik anemi ve immün yetmezlik sebebiyle merkezimize yönlendirildi. Aralarında akraba evliliği olmayan ebeveynlerin ikinci çocuğu olarak miadında doğan hasta, doğumdan sonra vücutta yaygın peteşiler olması ve tekrarlayan eritrosit transfüzyon ihtiyacı sebebiyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 28 gün izlendiği öğrenildi. Aile öyküsünde kanama diyatezi ve immün yetmezlik öyküsü yoktu. Merkezimizdeki izlemde diş eti kanamaları sebebiyle çok sayıda eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı oldu.

Hastanın tetkiklerinde PT, aPTT ve fibrinojen düzeyleri normal saptandı. Kan sayımında 50000/mm^3'den fazla nötrofil sayısı mevcuttu. İlk başvurusunda trombosit sayısı normal iken izleminde trombositopenisi gelişti. Faktör VIII, Von Willebrand faktör ve Faktör XIII düzeyleri normal saptandı. Durdurulamayan diş eti kanamaları sebebiyle çoklu eritrosit/trombosit süspansiyonu verilmesini gerektirdi. Trombosit fonksiyon bozukluğu açısından; trombosit kapanma zamanı ve trombosit agregometri merkezimizde yapılamadığından bakılamadı. Trombosit transfüzyonu almadığı dönemde periferik kan yaymasında kümeli trombositler görüldü. Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek amaçlı akım sitometri ile trombosit reseptörleri CD41 (integrin α IIb), CD61 (integrin β 3), CD42a (GPIX) ve CD42b (GPIb-α)'nin normal ekspresyonunu (%99) ortaya kondu.

Kanama bozukluğunun yanı sıra; sık enfeksiyon öyküsü, otoimmün hemolitik anemisi ve lökositozu olan hastada tüm ekzon sekanslama testinde FERMT3 geninde homozigot mutasyon saptanması üzerine lökosit

adezyon defekti tip 3 tanısı konuldu ve kök hücre nakli için hazırlıklara başlandı.

Taramalarda hastaya tam uygun verici bulunamadı. Hastanın diş eti kanamalarının kardiyak yetmezlik yaratacak kadar derin anemiye sebep olması nedeni ile annesinden haploidentik kök hücre nakli yapılmasına karar verildi.

Nakil sonrası 15.günde nötrofil, 25.günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Birinci aydan itibaren tam donör kimerizmi elde edildi. Engraftman sonrası evre 1 cilt greft versus host hastalığı (GVHH) bulgusu gelişen hastanın immünsüpresif tedavileri nakil sonrası 6.aydan sonra azaltılarak kesildi. Nakil sonrası dönemde ağır enfeksiyon veya kanama bulgusu gözlenmedi. Hasta şu anda nakil sonrası 16. ayında ve tam donör kimerizmiyle GVHH bulguları olmaksızın takip edilmektedir.

Tartışma: Lökosit adezyon defekti tip 3, hem kanama diyatezi hem de tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden nadir bir immün yetmezliktir. Olgumuzda diş eti kanaması ilk bulgu olmuştur. Uygun donör bulunamaması nedeniyle anneden haploidentik nakil uygulanmış ve erken dönemde tam donör kimerizmi sağlanmıştır. On altı aylık izlemde GVHH bulgusu izlenmemesi, haploidentik naklin LAD-3 için güvenilir ve küratif seçenek olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Sık enfeksiyonlara eşlik eden kanama birlikteliğinde nadir immün yetmezlik LAD-3 akla gelmelidir. Bizim olgumuz literatürde haploidentik nakil ile başarı sağlanan ilk olgudur.

Anahtar kelimeler: haploidentik kök hücre nakli, immun yetmezlik, hemoraji, lökosit adezyon defekti, transfüzyon

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-108 **Referans Numarası: 358**

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMADA DAİRESEL RNA CFL1'İN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülçin Günden[1,5], Gözde Fidan[1], Sevgi Işık[1], Deniz Gören[2], İbrahim Öner Doğan[3], Fevziye Deniz Aslan[3], Olga Meltem Akay[4], Hülya Özen[6], Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad
[2]Memorıal Şişli Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Koç Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ad
[4]Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bd
[5]Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi Ad.

Giriş ve amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) non-Hodgkin lenfomaların %30'unu oluşturmakta olup, agresif klinik göstermektedir. Birçok genetik değişim tanımlanmasına rağmen, hala DBBHL hastalarında birinci basamak tedavi olarak R-CHOP immunokemoterapisi uygulanmaktadır. Olguların %50-70'i bu tedaviye olumlu yanıt verirken, geriye kalan hastalar tam remisyondan sonra nüks veya ilaca direnç geliştirmektedir. Bu sebeple yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Biz çalışmamızda dairesel kodlamayan bir RNA olan circCFL1'in DBBHL'da yeni bir tedavi hedefi olma potansiyeli taşıyıp, taşımadığını saptamak amacıyla, ekspresyon düzeyini araştırdık.

Materyal metot: 2017-2023 yılları arasında Hematoloji BD ve Tıbbi Patoloji AD tarafından DBBHL tanısı almış hastalara ait 21 FFPE dokusu ve Tıbbi Patoloji AD tarafından malign alan gözlenmeyen 19 FFPE lenf dokusundan elde edilen total RNA örneklerinde, RNaz R ile dairesel RNA'ların zenginleştirilmesi ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) basamakları uygulandı.

Sonuçlar: Örnekleri çalışmaya dahil edilen olguların demografik, klinik ve genetik sonuçları tablo 1'de yer almaktadır. Kontrol ve hasta grupları arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda circCFL1'in ekspresyon düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Hasta grubunda circCFL1'in ekspresyonu (ortalama 34.77±29.34) kontrol grubuna göre (ortalama 10.03±21.01) anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,003).

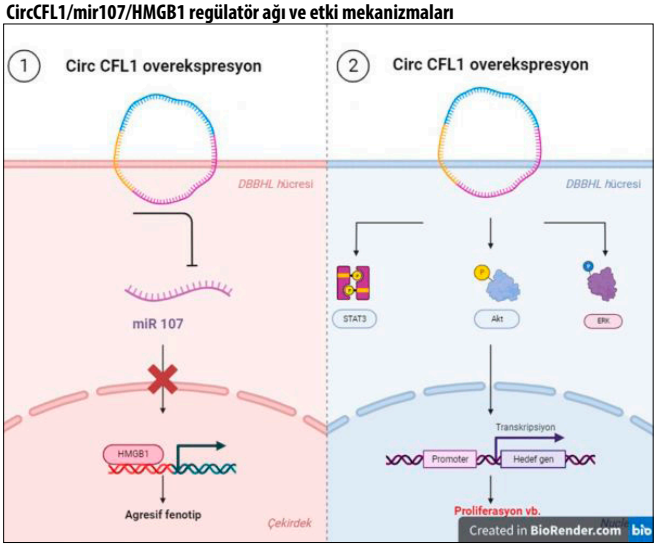
Tartışma: Nüks gelişen ve ilaca dirençli DBBHL olgularında (~%30) regülatör ağın aydınlatılması, daha etkili tedavi yöntemleri için yeni bir yaklaşım olabileceği belirtilmiş olup, bu yolaklarda dairesel RNA'ların rolleri ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Diffüz büyük B-hücreli lenfoma hasta örnekleri ve hücre hatları ile yapılan bir çalışmada, circAPC'nin, miR888 ve TET1 üzerinden tümör baskılayıcı APC mRNA ekspresyon artışına sebep olduğu bildirilmiştir. CircAPC/miR888/TET1 regülatör ağının, *in vivo* ve *in vitro* olarak hücre proliferasyonunu azalttığını ve DBBHL hasta örneklerinde circAPC'nin downregüle olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarının sonucunda circAPC'nin yeni bir proliferasyon inhibitörü olduğunu ve circAPC ekspresyonunun yeniden sağlanmasının DBBHL hastaları için umut verici bir tedavi yaklaşımı olabileceğini bildirmişlerdir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma hücre hatları ve ksenograft fare modelleri ile yapılan bir çalışmada, circCFL1'in over-ekspresyonunun, mir107/HMGB1 regülatör ağı oluşturarak, DBBHL'nın agresif fenotipine neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 1). Bizim çalışmamız sonucunda elde edilen veriler de bu regülatör ağın DBBHL'de etkili olduğunu desteklemekte olup, şu anki veriler doğrultusunda diagnostik bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız devam etmekte olup, prognostik önemi ise daha fazla vaka örneği ile tekrar değerlendirilecektir. Ancak DBBHL olgu örneklerinde ilk kez circCFL1 ekspresyonu araştırıldığı için bu ağın etkilerinin net şekilde anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Dairesel RNA CFL1, DBBHL

Kaynaklar

1. Chen, X., Xie, X., & Zhou, W. (2020). CircCFL1/MiR-107 axis targeting HMGB1 promotes the malignant progression of diffuse large B-cell lymphoma tumors. Cancer management and research, 9351-9362.
2. Golovina, E., Eaton, C., Cox, V., Andel, J., & Vargova, K. S. (2025). Mechanism of Action of circRNA/miRNA Network in DLBCL. Non-Coding RNA, 11(2), 22.
3. Hu, Y., Zhao, Y., Shi, C., Ren, P., Wei, B., Guo, Y., & Ma, J. (2019). A circular RNA from APC inhibits the proliferation of diffuse large B-cell lymphoma by inactivating Wnt/β-catenin signaling via interacting with TET1 and miR-888. Aging (albany NY), 11(19), 8068.

CircCFL1/mir107/HMGB1 regülatör ağı ve etki mekanizmaları



Tablo 1.

		Hasta (n)	Hasta (%n)
YAŞ GRUPLANDIRMA	<=65	16	76,2
	>65	5	23,8
CİNSİYET	ERKEK	13	61,9
	KADIN	8	38,1
ALT TİP	GCB	9	52,9
	ABC	8	47,1
BCL2	MONOZOMİ	1	10
	NORMAL	3	30
	POLİZOMİ	6	60
MYC	MONOZOMİ	1	10
	NORMAL	6	60
	POLİZOMİ	3	30
BCL6	MONOZOMİ	0	0
	NORMAL	5	50
	POLİZOMİ	5	50
YAŞAM DURUMU	EX	7	33,3
	SAĞ	14	66,7

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-109 **Referans Numarası: 366**

MİYELOM TAKLİTÇİSİ OLARAK İKİ VAKADA GÖRÜLEN LEİŞMANYAZİS

Denis Çetin[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Ajda Güneş Ersoy[2], Mine Hekimgil[3], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.
[2]İzmir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları A.d., Hematoloji B.d.
[3]Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji A.d.

Özet: Klonal bir plazma hücre hastalığı olan multipl miyelom, genellikle 50 yaş üstü yetişkinleri etkiler ve tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Anemi, kemik ağrıları ve böbrek yetmezliği en sık görülen semptomlardır. Hastalığın seyri sırasında hepatosplenomegali gibi ekstramedüller ekstraosseöz hastalıklar iyi bilinse de, klinisyenler immünsüpresif dönemde fırsatçı enfeksiyonlar gibi durumlara karşı dikkatli olmalıdır. Fırsatçı enfeksiyonlar bu hastalarda görülebildiği leişmanyazis gibi enfeksiyonlar nadiren miyelom gibi bulgularla karşımıza gelebilir.

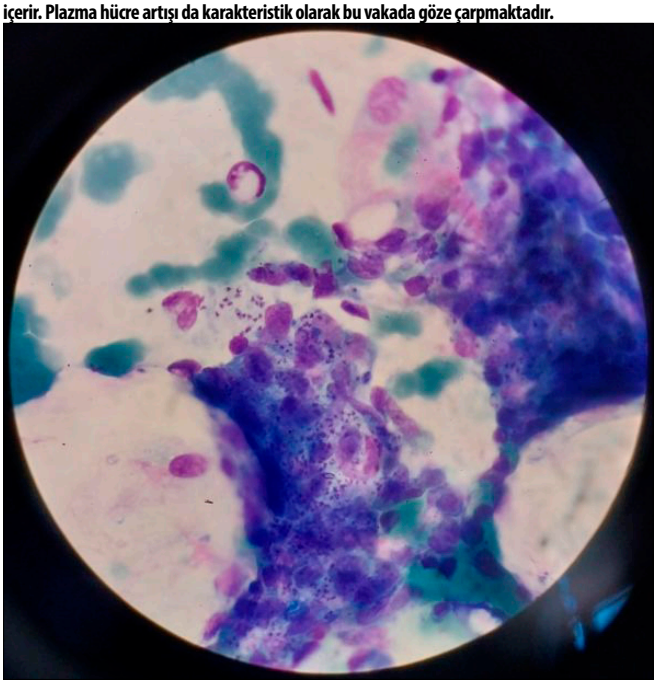
Giriş: İlk vaka olarak; 60 yaşında erkek, son 1 yılda 19 kilo kaybı, 2 aydır belirginleşen halsizlik ve iştahsızlık şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Sigara ve alkol kullanmadığını belirtiyor. 4 yıl önce COVID-19 pnömonisi geçirmiş ancak yoğun bakım yatış öyküsü yok. Fizik muayenede; mukozalar soluk görünümde, periferik lenf nodu ele gelmedi. Karaciğer boyutu olağan, dalak kosta alt hizasından 3 cm ağrısız ele geliyor. Hemogram parametrelerine ve periferik yaymasına bakıldığında normokrom normositer anemi (Hemoglobin 9.1 g/dl), lökopeni (1870 10^3/µL), rulo formasyonu izlendi. Rulo formasyonu, hipoalbuminemi (32 g/L) ve artmış globulinler (48.3 g/L) nedeniyle myelom açısından ek tetkikler istendi. IgG 23.83 g/L (normal aralık 7.67 - 15.90), IgA 0.6 g/L (normal aralık 0.610 - 3.560), IgM normal sınırlarda saptandı. Ferritin 2515 µg/L (normal aralık 30 – 400), LDH 196 (135-225), Sedimentasyon 96 mm/sa, Beta-2 Mikroglobulin 4412 µg/L (< 3000), Kappa Hafif Zincir, Serbest 53.6 mg/L (normal aralık 6.7 - 22.4), Lambda Hafif Zincir, Serbest 27.6 mg/L (8.3 – 27) her ikisi de artmış bulundu, oran olarak Kappa/Lambda, Serbest 1.942 (0.31 - 1.56) hafif artmış saptandı. Akut böbrek hasarı, hiperkalsemi, litik lezyon saptanmadı. Hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi uygulandı. Kemik iliği aspirasyonunda; bazı alanlarda %30 a ulaşan genelde %10-15 atipik plazma hücresi görüldü. Özellikle histiyositlerde ve makrofajlarda intrasellüler yerleşimli leişmanya amastigotları izlendi. Biyopsi kesitlerinde ise sellülarite %70 dolayında ve yaşa göre uyardığında hipersellüler nitelikte olup, eritroid seride ve plazma hücrelerinde belirgin artış dikkati çekmiş, genellikle histiyositlerde intrasellüler yerleşimli leişmanya amastigotları saptanmıştır. Aspirasyon yayma ve imprint preparat hücre ve partikülden fakir, hiposellüler nitelikte olup, seyrek olarak intrasellüler ve ekstrasellüler leişmanya amastigotları görüldü, hücresel morfoloji ve dağılım oranları verilemedi. Hastaya leişmanyaz tanısı ile amfoterisin B tedavisi uygulandıktan sonra taburcu edildi.

İkinci vakada ise; 68 yaşında erkek hasta anemi, hepatosplenomegali, sedimentasyon yüksekliği (140 mm/sa), globulin yüksekliği (7 gr/dL) şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın geçmiş tıbbi öyküsünde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaya miyelom şüphesiyle kemik iliği aspirasyon biyopsisi uygulandı ve ileri tetkikler istendi. Viral serolojisinde geçirilmiş bağışık hepatit B dışında özellik yoktu. Periferik yaymada normal platelet sayısı, hedef hücreler, rulo formasyonu, hipokromik, normokrom normositer anemi gözlendi ve lökosit dağılımı olağandı. Aspirasyon incelemesinde; plazma hücre diskrazisi, %80 hücresellik, %15 atipik plazma hücreleri görüldü, IgG kappa miyelom lehine değerlendirildi. Hastaya VCD rejimi başlandı. İlk 2 siklus VCD rejimi sorunsuz verildi ancak 3. siklusta karın ağrısı ve şişkinlik gelişmesi üzerine yapılan batın ultrasonografisinde hepatomegali (194 mm), splenomegali (211 mm) gözlendi. Hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı, karaciğer biyopsisi ile leişmanyaz tanısı konarak intravenöz amfoterisin B tedavisi uygulandı. Leişmanyazise yönelik amfoterisin B tedavisi sonrası VCD 6 küre tamamlandıktan sonra başarıyla otolog kök hücre nakli uygulandı.

Tartışma-Sonuç: Multipl miyelom hastaları, tedavi yaklaşımından ve yanıt durumundan bağımsız olarak, ciddi şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış ve fırsatçı enfeksiyon riski yüksek kabul edilirler. Leişmanyaz fırsatçı bir enfeksiyon gibi davranıyor gibi görünmektedir; ilk enfeksiyonun kuluçka süresi 2 ila 6 ay arasında değişirken, latent enfeksiyonun tekrarlaması mümkündür. 20' den fazla intramakrofaj protozoon türünün neden olduğu nadir bir vektör kaynaklı enfeksiyondur ve 30'dan fazla farklı flebotomus tatarcık türü tarafından insanlara bulaşır (veya daha az sıklıkla kontamine kan ürünleri transfüzyonu ile). Leişmanyaz, vakaların %90'ının tropikal ve subtropikal bölgelerde (örn. Brezilya, Hindistan ama aynı zamanda Güney ve Akdeniz Avrupası) görüldüğü endemik bir hastalık olmasına rağmen, son zamanlarda uluslararası seyahatlerin artmasıyla birlikte, sıklığı batı ülkelerinde de artmaktadır. Bu durum çoğunlukla, organ veya hematopoietik kök hücre nakli geçirmiş HIV kaynaklı immün yetmezlik hastaları ve lenfoproliferatif bozuklukları olan hastalar da dahil olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, leişmanyazis

Makrofajlar karakteristik "çift nokta" görünümüne sahip çok sayıda leişmanya amastigotları içerir. Plazma hücre artışı da karakteristik olarak bu vakada göze çarpmaktadır.



Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-110 **Referans Numarası: 368**

T HÜCRELİ NEOPLAZİLERDE AKIM SİTOMETRİK OLARAK TRBC1 VE TRBC2 DEĞERLENDİRMESİ

Mesude Yılmaz Falay[1], Emine Eylem Genç[2], Mehmet Bakırtaş[2], Aysun Baz Gönderen[4], Abdullah Ağıt[1], Itır Demiriz[1], Hasan Atilla Özkan[1], Mehmet Özen[1], Ömer Candar[3], İlker Bay[3], Lokman Karataş[1], Mahmut Çarın[1]

[1]İstinye Üniveristesi Tıp Fakültesi
[2]Tekirdağ Şehir Hastanesi
[3]Eskişehir Şehir Hastanesi
[4]Kütahya Şehir Hastanesi

T hücreli lenfoma (T-NHL) tanısı, reaktif T hücreleriyle immünfenotipik benzerlikleri nedeniyle zordur. T hücresi reseptörünün (TCR) β-zincir sabit bölgesinin iki izoformu olan TRBC1 ve TRBC2'yi hedefleyen antikorlar, reaktif T hücrelerinin poliklonal bir ekspresyon paterni sergilemesi göz önüne alındığında, klonaliteyi değerlendirmek için önerilmektedir. TRBC1 pozitifliğinin %15'in altında veya %85'in üzerinde olmasının ya da TRBC2:TRBC1 oranlarının <0,18 veya >5,7 olmasının fenotipik TCRαβ klonalitesini gösterebileceğini göstermektedir. Bizde laboratuvarımıza ; LPH, T-NHL , LGL, Sezary sendromu, T-ALL, lenfositoz etiyoloji ön tanılarılarıyla gelen 30 örneği panel antikorlarına ilaveten TRBC1 ve TRBC2 monoklonal antikorlarını da dahil ederek (10 kemik iliği, 20 periferik kan) 10 renkli Beckman Coulter Navios cihazında intrastoplazmik olarak çalıştık. 16 olgu reaktif T lenfositozdu ve politipik TRBC oranı tespit ettik, 4 olgu immünfenotipik olarak sezary sendromu ile uyumlu idi ve TRBC1 kısıtlaması vardı. Ancak sezary sendromlu bir olgunun cilt biyopsisi dermatitle uyumlu geldi . 3 olgumuzda da TRBC politipikti ancak sitotoksik T lenfosit ve NK larında artış vardı T-CUS olarak değerlendirdik ve takibe alındı. 3 olgumuz

T ALL ile uyumlu idi, bu üç olguda TRBC 1 ve 2 expresyonu tespit edilmedi çünkü CD3 ve TCRab negatifti. Bu nedenle klonalite gösterilemedi , 1 olgu LGL ile uyumlu idi, 3 olgu ise T-NHL ile uyumlu idi ve TRBC kısıtlaması tespit edildi. Çalışmamızın en büyük kısıtlaması TCR gen rearanjmanı ancak 5 hastaya çalışılmıştır. Bu bulgular eşliğinde TRBC1 ve TRBC2' nin flow panellerine dahil edilmesinin hem zaman hem maliyet olarak hasta ve hekim yararına olacağı görüşündeyiz ancak ülkemizde SUT talimatında bu testlerin yer almaması da bu testlerin çalışmasını sınırlandırmaktadır.

Anahtar kelimeler: T-NHL, Sezary Sendromu, T-CUS, TRBC1, TRBC2, Akım Sitometri

Kaynaklar

Horna P, et al. Blood Cancer J. 2024;14:34

Nguyen PC, et al. Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):910-920

Berg H, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2021 May;100(3):361-369.

Pediatrik Akut Lösemiler

P-111 **Referans Numarası: 369**

NADİR BİR PEDİATRİK OLGU:PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ LÖSEMİ

Emine Yılmaz Orulluoğlu[1], Zühre Kaya[1], Serap Kirkiz Kayalı[1], Ülker Koçak[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Sekiz yaşında kız çocuğu sol bacağının arkasında şişlik ile kliniğimize başvurdu. Ailesi şişliğin bir yıl önce morarma olarak başladığını ve giderek büyüdüğünü belirtti (Resim-1). Bu şişliğin yanında altı ay önce belirli cilt bölgelerinde (yüz ve göğüs) mor lezyonlar geliştiği ve izleminde vücudun her yerine yayıldığı öğrenildi. Şişliğe yönelik yapılan yüzeyel ultrasonografi, 6,5 x 3 cm boyutlarında heterojen iç yapıya sahip kitle lezyon olarak yorumlandı. Cilt biyopsisi blastik plazmasitoid-dendritik hücre neoplazm (TCL-1, CD123, CD56 ve CD4 belirteçleri pozitif) olarak raporlandı. Kemik iliği aspirasyonundan elde edilen yaymada eritroblastlar, histiyosit ve megakaryositler etrafında düzenli halka şeklinde vakuolizasyon izlendi. Ancak bir ay sonra blastik karakterdeki dendritik hücrelerin yaklaşık %50-70'in de cilt biyopsi sonuçlarıyla uyumlu olarak düzensiz vakuolizasyon görüldü (Resim -2). Hasta cilt, yumuşak doku ve kemik iliği tutulumu olarak değerlendirilip ALL-BFM-2000 kemoterapi protokolü ile birlikte venotoclax tedavisi başlandı. Anti-CD123 temin edilemedi. Protokolün 33. gününde kemik iliği tam remisyon gösterirken yumuşak doku lezyonunda %50-60 oranında, cilt lezyonlarında %70-80 oranında küçülme izlendi. Cilt ve yumuşak doku lezyonları tam olarak kaybolmadığından hasta yüksek riskli kabul edildi. Hastaya kemoterapi protokolü devam edilirken ardından allojenik kök hücre nakli planlandı.

Tüm dünyada yaklaşık 100 e yakın pediatrik vakada blastik plazmositoid dendiritik hücreli lösemi bildirilmiştir. Çocuk yaşta çok nadir görülen dendritik hücreli lösemi tedavisi ile ilgili yaklaşımlar daha çok erişkin yaşta uygulanan tedavi deneyimlerine dayanmaktadır. Özellikle asparajinaz ve metotreksat içeren ALL benzeri kemoterapi protokolleri ile hastalarda remisyon şansı yüksektir. Buna karşılık kemik iliği ve cilt kombine tutulum olanların prognozu ve tedavi yanıtı, izole kemik iliği tutulumu olan olgulara göre oldukça kötü seyretmektedir. Sunduğumuz olgunun da protokolün 33. gün değerlendirmesinde kemik iliği remisyon göstermekle birlikte cilt ve yumuşak doku lezyonun tam olarak kaybolmaması hastanın yüksek riskli kabul edilmesine neden olmuştur. Venotoclax ve anti CD123 içeren tagraxofusp gibi biyolojik ajanlar yüksek riskli olgularda kemoterapi ile birlikte kullanıldığında tam remisyon sağlarken ardından allojenik kök hücre nakli yapılması uzun süreli hastalıksız sağkalıma büyük katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, blastik plazmasitoid dendiritik hücreli lösemi tanısı alan, kemik iliği, cilt ve yumuşak dokunun birlikte tutulduğu ve venotoclax'la kombine ALL kemoterapisinin uygulandığı pediatrik olgu çok nadir olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: plazmasitoid-dendritik hücreli lösemi

Kaynaklar

1. Cuglievan B, Connors J, He J, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies. Leukemia. 2023;37:1767-1778.
2. Robak E, Braun M, Robak T. Leukemia Cutis-The Current View on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Cancers (Basel). 2023;15:5393.
3. Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+) CD56(+) malignancies. Blood. 2002;99:1556-1563.
4. Shimony S, Luskin MR, Gangat N, LeBoeuf NR, Feraco AM, Lane AA. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN): 2025 Update on Diagnosis, Pathophysiology, Risk Assessment, and Management. Am J Hematol. 2025;100:1408-1422.

Hastanın sağ uyluk arkasındaki ciltten kabarık lezyonu



Kemik iliği aspirasyonunda halo şeklinde vakuolizasyon gösteren hücreler



Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-112 **Referans Numarası: 372**

ANAGRELİD İLE TEDAVİ EDİLEN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİLİ HASTALARDA GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Kıvanç Koruk[2], Ayşe Tülin Tuğlular[1], Tayfun Toptaş[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

Esansiyel trombositemi (ET), trombotik ve hemorajik komplikasyon riski nedeniyle sitoredüktif tedavi gerektiren klonal bir miyeloproliferatif hastalıktır. Hidroksiüre en sık tercih edilen ajan olsa da özellikle genç hastalarda uzun süreli kullanıma bağlı riskler nedeniyle Anagrelid önemli bir alternatif oluşturmaktadır. Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Hematoloji BD'de Anagrelid ile tedavi edilen 80 ET hastasının verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların medyan yaşı 46 yıl olup %59,8'i kadındı. JAK2 mutasyonu %45,3, CALR mutasyonu %18,7 oranında saptandı. Anagrelid tedavisi

olguların %80,5'inde ikinci basamakta başlandı ve medyan tedavi süresi 53 ay idi.(tablo-1) İzlemde %15,9 hastada miyelofibrozis, %1,2 hastada akut lösemi gelişti. Tromboz oranı %7,6, kanama oranı ise %2,4 olarak bulundu.(tablo-2) En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (19 hasta), taşikardi (9 hasta) ve ödem (6 hasta) idi.(tablo-3)

Tedaviyle trombosit sayılarında erken dönemde anlamlı düşüş izlendi. Özellikle 18. ay itibarıyla tedavi öncesine kıyasla belirgin fark (p=0,034) saptandı.

Sonuç olarak, Anagrelid genç ET hastalarında etkin trombosit kontrolü sağlayan, tolere edilebilir bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte miyelofibrozis dönüşümü dikkatle izlenmeli, kardiyak yan etkiler açısından düzenli takip yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hidroksiüre,anagrelide,

Tablo 2.

Hastalık Sonuçları	n (%)
Arteriyel tromboz	3 (3,8)
Venöz tromboz	3 (3,8)
Kanama, herhangi bir derecede	2 (2,4)
Miyelofibroz dönüşümü	13 (15,9)
Akut lösemiye dönüşümü	1 (1,2)

Tablo 3. Anagrelid yan etkileri

Baş ağrısı, n (%)	19 (23.8)
İshal, n (%)	1 (1.2)
Taşikardi n (%)	9 (11.3)
Sıvı tutulumu, n (%)	6 (7.3)
Kalp yetmezliği n (%)	3 (3.7)
Karın ağrısı,, n (%)	1(1,.)
Döküntü n (%)	4(4.9)
Akut koroner sendrom (%)	3 (3.7)

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Özellik	Değer
Yaş, medyan (aralık), yıl	46,5 (19-84)
Erkek cinsiyet, n (%)	33 (40,2)
JAK2V617F, n (%)	34 (45,3)
CALR, n (%)	15 (65,2)[a]
Tanı anında trombosit sayısı, medyan (aralık), x10³/µL	811 (163-2574)
Tanı anında kemik iliği fibrozisi (2-3/3), n (%)	7 (9,7)[b]
Anagrelid tedavi basamağı, n (%)	
- Birinci basamak	12 (14,6)
- İkinci basamak	66 (80,5)
- Üçüncü basamak	3 (4,9)
Kombine kullanım, n (%)	11 (13,4)
- Hidroksiüre	10 (90,9)
- İnterferon	1 (9,1)
Anagrelid en yüksek doz, medyan (aralık), mg	3 (3-4)
Anagrelid tedavi süresi, medyan (95% GA), ay	53 (44-62)

[a] CALR mutasyonu için toplam 23 hasta incelenmiştir.
[b] Değerlendirme 72 hastada yapılmıştır.

P-113 **Referans Numarası: 373**

NADİR DIAPH1 P.R351* VARYANTI ZEMİNİNDE EŞZAMANLI HODGKİN LENFOMA VE B HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIK: TÜRKİYE'DEN YENİ DIAL SENDROMU OLGU SUNUMU

Rana Berru Özince[1], Parvana Hasanova[1], Rabia Yaren Şahin[1], Seçil Salim[1], Işık Atagündüz[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[1]

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

Giriş: DIAPH1 (Diaphanous Related Formin 1) geni aktin iskeletinin düzenlenmesinde görevli olup hücre şekli, hareketi, bölünmesi ve immün yanıt için kritiktir (1). Mutasyonları başlangıçta sensörinöral işitme kaybı ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiş, daha sonra nöbet, mikrosefali, nörogelişimsel gerilik, kortikal körlük ve immün yetmezlik tablolarıyla bağlantılı bulunmuştur (1– 4,8,9). Son çalışmalar DIAPH1 mutasyonlarının DNA çift zincir kırık tamirinde yetersizliğe yol açtığını göstermiştir (5). Bu yazıda, DIAPH1 geninde c.1051C>T (p.Arg351*) homozigot mutasyonu olan, nöbet, mikrosefali, gelişimsel gerilik, immün yetmezlik, eşzamanlı nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma ve EBV ilişkili polimorfik B hücreli lenfoproliferatif hastalık (B-LPD) bulunan bir olgu sunulmaktadır. Vaka, literatürde SCBMS (Seizures, Cortical Blindness, Microcephaly Syndrome) olarak tanımlanan ve son yıllarda DIAL (DIAPH1 Loss-of-function) sendromu olarak adlandırılan fenotipe büyük ölçüde benzemektedir (1,3,5,6).

Olgu Sunumu: Yirmi yaşında, DIAPH1 c.1051C>T (p.Arg351*) homozigot mutasyonu taşıyan, immün yetmezlik, mikrosefali, nöbet ve zeka geriliği öyküsü olan kadın hasta IVIG tedavisi altında izlenmekteydi. Servikal bölgede şişlik, ateş ve gece terlemeleri ile başvurdu. Muayenede sol servikal lenfadenopati, hepatosplenomegali saptandı. Üç yıl önce akciğer tüberkülozu nedeniyle yeterli süre tedavi görmüştü. Lenf nodu biyopsisinde nekrotizan granülomatöz inflamasyon izlendi, tüberküloz ve fungal etiyoloji dışlandı. Mediastinal lenf nodunda Reed–Sternberg benzeri hücreler görüldü ve klasik Hodgkin lenfoma (nodüler sklerozan tip) tanısı kondu. PETBT'de karaciğer, dalak ve pankreas tutulumu şüphesi vardı.

Hepatik disfonksiyon nedeniyle ABVD protokolündeki Adriamisin ve Vinblastin yerine modifiye Siklofosfamid + Bleomisin + Dakarbazin tedavisine başlandı. İlk kemoterapi sonrası bilirubin düzeylerinde kısmi iyileşme izlenirken takipte bilirubin düzeyleri tekrar yükselmeye başladı. Kolestaz nedeniyle yapılan MRCP'de primer sklerozan kolanjit veya hepatosplenik kandidiyazis ile uyumlu bulgular raporlandı. Flukonazol tedavisi altında hepatotoksisite öyküsü olması nedeniyle enfeksiyon hastalıkları ekibi andilofungin başlama kararı aldı. Ancak bilirubin düzeylerinin yükselmeye devam etmesi nedeniyle olası lenfoma karaciğer tutulumu nedeniyle ikinci kür kemoterapi uygulandı. Buna rağmen klinik kötüleşme engellenemedi. Koagülopati düzeltildikten sonra karaciğer biyopsisi yapıldı. Ancak hastada status epileptikus, ardından solunum yetmezliği ve kardiyak arrest gelişti. Hasta kaybedildi. Hastanın vefatının ardından raporlanan karaciğer biyopsi ise Epstein-Barr virüs (EBV)-ilişkili polimorfik lenfoproliferatif hastalık ile uyumlu sonuçlandı.

Tartışma: Woodward ve ark. tarafından DIAPH1 mutasyonu olan, mikrosefali, zeka geriliği, kortikal körlük ve immün yetmezlik bulguları gösteren olgular bildirilmiştir. Bu mutasyonların DNA çift zincir kırık tamirinde kritik rol oynadığı ve DIAL (DIAPH1 Loss-of-function) sendromu olarak adlandırılması gerektiği öne sürülmüştür (5). Ayrıca lenfoid malignite riskine dikkat çekilmiştir. Bizim olgumuzda da Hodgkin lenfoma ile EBV ilişkili B-LPD birlikteliği görülmüş, bu da malignite eğilimini desteklemiştir.

Yeni tanımlanan p.R351* ve p.R322* işlev kaybı varyantları altı olguyu içeren bir çalışmada yayınlanmıştır (7).Bu altı olgunun beşinde, bizim hastamızda da olduğu gibi p.R351* varyantı saptanmıştır ve tümü Türk kökenlidir. Altı olgunun sadece ikisinde körlük bulunmamış ve bu her iki olgu da p.R351* varyantı taşımaktaydı(7). Benzer şekilde bizim hastamızda da körlük hiç gelişmedi. Bu durum p.R351* varyantının fenotipte farklılık yaratabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Bu olgu, p.R351* varyantında körlüğün zorunlu olmadığını ve hastalığın SCBMS yerine DIAL sendromu kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca Hodgkin lenfoma ile EBV ilişkili B-LPD birlikteliği, DIAPH1 mutasyonunun DNA tamir defekti üzerinden malignite riskini artırabileceğini ortaya koymaktadır. Tanımlanan DNA tamir defekti ile birlikte DIAPH1 geninin fonksiyon kaybı ile seyreden varyantlarında kemoterapiye intolerans ve artmış karsinojenite riskinin artacağı

öngörülebilir. Aynı zamanda bu durum standart tedavilerin etkinliğini sınırlayabilir. Bildirimiz, homozigot p.R351* DIAPH1 mutasyonunun karmaşık immünhematolojik fenotipiyle ilişkili klinik spektrumunu, literatürde yakın zamanda tanımlanan DIAPH1 işlev kaybı varyantlarıyla uyumlu olarak sunan ilk raporlardan biridir. Bulgular, DIAPH1 mutasyonlarının immün disregülasyon ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkisini açıklığakavuşturacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: DIAPH1 gen mutasyonu, p.R351* varyantı, immünyetmezlik, Hodgkin lenfoma, Polimorfik lenfoproliferatif hastalık

Kaynaklar

1. Kaustio M, et al. Loss of DIAPH1 causes SCBMS, combined immunodeficiency, and mitochondrial dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):599–611.
2. Stritt S, et al. A gain-of-function variant in DIAPH1 causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. Blood. 2016;127(23):2903–14.
3. Al-Maawali A, et al. Novel loss-of-function variants in DIAPH1 associated with syndromic microcephaly, blindness, and early onset seizures. Am J Med Genet A. 2016;170(2):435–40.
4. Ercan-Sencicek AG, et al. Homozygous loss of DIAPH1 is a novel cause of microcephaly in humans. Eur J Hum Genet. 2015;23(2):165–72.
5. Woodward BL, et al. Inherited deficiency of DIAPH1 identifies a DNA double strand break repair pathway regulated by γ-actin. Nat Commun. 2025;16(1):4491.
6. Esmaeilzadeh E, et al. A Novel Homozygote Pathogenic Variant in the DIAPH1 Gene Associated With Seizures, Cortical Blindness, and Microcephaly Syndrome (SCBMS). Mol Genet Genomic Med. 2024;12(11):e70031.
7. Azizoglu ZB, et al. DIAPH1-Deficiency is Associated with Major T, NK and ILC Defects in Humans. J Clin Immunol. 2024;44(8):175.
8. Alasmari BG, et al. A Novel Variant in the DIAPH1 Gene Causing Macrothrombocytopenia and Non-syndromic Hearing Loss. Cureus. 2024; Available from: https://www.cureus.com/articles/246952
9. Karki NR, et al. DIAPH1 Mutation as a Novel Cause of Autosomal Dominant Macrothrombocytopenia and Hearing Loss. Acta Haematol. 2021;144(1):91–4.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-114 **Referans Numarası: 374**

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ BİR ÇOCUKTA DİRENÇLİ CRYPTOSPORİDİUM ENFEKSİYONUNUN BAŞARILI TEDAVİSİ

Emine Yılmaz Orulluoğlu[1], Zühre Kaya[1], Serap Kirkiz Kayalı[1], Onur Türkyılmaz[2], Funda Dogruman Al[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı

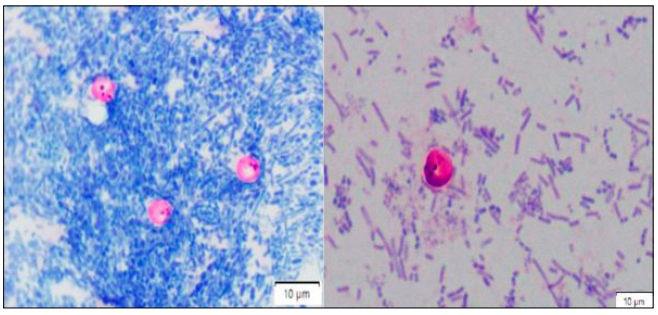
Cryptosporidium, transplantasyon yapılan çocuklarda uzun süreli ishal ve yetersiz beslenmeye neden olan potansiyel ölümcül hücre içi paraziter enfeksiyondur.[1] Bu nedenle, etkenin erken teşhisi ve tedavisi kritik öneme sahiptir. Paromomisin ve nitazoksanid gibi *Cryptosporidium* için birçok etkili ilacın gelişmekte olan ülkelerde temini zordur[1,2] Bu ülkelerde ilk tedavi seçeneği olarak makrolidler tercih edilebilir. Akut miyeloid lösemi (AML) li ve allojenik kök hücre nakli yapılan 2 olguda dirençli *Cryptosporidium* enfeksiyonu için tekli nitazoksanid veya azitromisinle kombine tedavi yaklaşımı bildirilmesine karşılık paromomisin ve azitromisin kombine tedavisi ile ilgili herhangi bir yayın bulunamamıştır. Biz de AML nedeniyle allojenik kök hücre nakli yapılan bir çocuk olguda dirençli *Cryptosporidium* enfeksiyonun başarılı tedavisini sunduk. Yüksek riskli AML'li 14 yaşında bir kız çocuğu, HLA uyumlu kardeşinden allojenik kök hücre nakli için merkezimize sevk edildi. Son kemoterapisi sırasında *Cryptosporidium* enfeksiyonundan kaynaklanan kronik sulu ishal öyküsü vardı. Paromomisin ve nitazoksanid ülkemizde olmadığından sevk eden merkezin başlangıçta sadece makrolidlerle tedavi ettiği ancak hastanın düzelmediği öğrenildi. Kronik bol volümlü ishal nedeniyle kilo kaybı olan hastanın beslenmesi de yetersizdi.Nakil ünitesine alınan hastanın izleminde günde 500-1000 mL ishal görülmesi üzerine nakil ertelendi. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında deneyimli bir parazitolog tarafından Kinyoun'un asit-hızlı boyama ve monoklonal ELISA testi (Cryptosporidium II™, Techlab Blacksburg, ABD) kullanarak dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* spp. ookistlerini moleküler düzeyde tanımladı (Şekil 1). Hastaya bu sürede paromomisin veya nitazoksanid temin etmeye çalışıldı. Endikasyon dışı onay alınarak yurt dışından sadece paromomisin bulunabildi. Hastaya paromomisin (iki dozda 25 mg/kg/gün) başlandıktan 1 gün sonra ishalinde azalma 7 gün içinde kliniğinde tamamen düzelme izlendi. Sonraki dört hafta içinde hem oral hem parenteral nutrisyon desteğiyle hasta başlangıç kilosuna döndü. Dışkı örneklerinde patojen saptanmadı ve hasta nakil ünitesine alındı. Kardeşinden başarılı bir şekilde allojenik kök nakli yapıldı. Nötropenik dönem boyunca hastaya sadece paromomisin verildi. Ancak, düşük volümlü ishal başlaması ve ardından dışkı örneklerinde *Cryptosporidium'un* tekrar saptanması üzerine tedaviye azitromisin (10 mg/kg/gün) de eklendi. Hastanın ishali durdu ve dışkısında patojen saptanmadı. *Graft versus host* hastalığı (GVHH) için immünosüpresif profilaksisi boyunca profilaktik azitromisin ve paromomisin kombinasyonları (paramomisin temini zor olup ilaç azaldığından dolayı) ardışık devam edildi. Naklin 60. günde, immünosüpresif ilaçların kesilmesiyle birlikte azitromisin ve paromomisinin ardışık kullanımı da kesildi. Nakil sonrası 180. günde, *Cryptosporidium*'la ilişkili klinik veya kullanılan ilaçlarla ilgili farmakolojik yan etki görülmedi. Hasta halen remisyonda izlenmekteydi .

Cryptosporidium, transplant alıcılarında hayatı tehdit eden ciddi bir bağırsak parazitidir. Çünkü nakil sonrası gelişebilecek intestinal GVHD'yi taklit edebilir veya şiddetini artırabilir. Bu nedenle etkenin erken teşhisi ve tedavisi önemlidir. Nitazoksanid, *Cryptosporidium* enfeksiyonu için FDA onaylı tek ilaç olmasına rağmen, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki etkinliği genellikle sınırlıdır[1,2] ve bazı vakalarda erişim halen zordur. Alternatif olarak, azitromisin kullanılan, ancak değişken başarı oranları elde edilen yayınlar bildirilmesine karşılık[3] bağırsak lümeninde doğrudan antiparaziter aktiviteye sahip, emilmeyen bir aminoglikozit olan paramomisin, hem HIV enfeksiyonlu hem de transplantasyon hastalarında sınırlı güvenlik ve etkinliğe sahiptir.[4,5] Sunulan olguda, erişimi zor olan paramomisin ile azitromisin kombine tedavisi *Cryptosporidium* enfeksiyonunu kontrol altına almış ve daha fazla komplikasyon olmadan hastanın zamanında nakil yapılmasına olanak sağlamıştır. Bunun yanında paramomisin ile azitromisin ardışık uygulamasının da nakil boyunca *Cryptosporidium* reaktivasyonun önlenmesi için güvenli ve etkili bir seçenek olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür

Anahtar kelimeler: Kriptosporidium,Kök Hücre Nakli,Miyeloid Lösemi,Paramomisin

Kaynaklar

1. Acikgoz Y, Ozkaya O, Bek K, Genc G, Sensoy SG, Hokelek M. Kriptosporidiyoz: Pediatrik böbrek nakli alıcısında nadir ve ciddi bir enfeksiyon. Pediatr Transplant. 2012;16(4):E115-E119.
2. Pérez-Heras Í, García-Palomo M, Herrera-López M, González-Granado LI, Domínguez-Pinilla N. Akut miyeloid lösemili bir çocukta persistan Cryptosporidium spp. istilasının yönetimi. Pediatr Kan Kanseri. 2020;67(11):e28470.
3. Vargas SL, Shenep JL, Flynn PM, Pui CH, Santana VM, Hughes WT. Kanserli iki çocukta şiddetli Cryptosporidium ishalinin tedavisinde azitromisin. J Pediatr. 1993;123(1):154-156.
4. Kurniawan A, Dwintasari SW, Connelly L ve ark. Endonezya, Cakarta'da kronik ishalli insan immün yetmezlik enfeksiyonlu hastalardan elde edilen Cryptosporidium türleri. Ann Epidemiol. 2013;23(11):720-723.
5. Ali M, Xu C, Wang J, Kulyar MF, Li K. Cryptosporidium'a karşı yeni tedavi yöntemleri: Kapsamlı bir inceleme. Vet Parasitol. 2024;331:110279.



Şekil 1. Kinyoun asit-hızlı boyama yöntemiyle boyanmış hastaların dışkı örneğindeki Kriptosporidiyum sp. oositleri (kırmızı küre şekli) (1000x)

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-115 **Referans Numarası: 375**

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ İLE İLİŞKİLİ AĞRI SENDROMU: ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN NADİR BİR AĞRI TABLOSU

Şengül Baran Yerlikaya[1], Cengiz Demir[1], Özlem Beyler[1], Murat Kaçmaz[1]

[1]Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Allojenik kök hücre nakli, hematolojik malignitelerin tedavisinde potansiyel olarak kür sağlayan bir yöntemdir. Ancak bu tedavi, beraberinde immünsüpresyon ve çeşitli komplikasyon risklerini de getirir. Nakil sonrası dönemde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri graft-versus-host hastalığı (GVHH) olup, bu durumun önlenmesi için kalsinörin inhibitörleri (CNI) sıklıkla tercih edilmektedir. CNI olan siklosporin ve takrolimus, özellikle allojenik nakil alıcılarında yaygın kullanılan ajanlardır. Bu ajanlar GVHH'yi önlemede etkili olmalarına rağmen, nadir fakat klinik olarak dikkat gerektiren yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkilerden biri olan kalsinörin inhibitörü ile ilişkili ağrı sendromu (CIPS), tanısı zor ve sıklıkla gözden kaçabilen bir durumdur. CIPS, kalsinörin inhibitörleri kullanan hastalarda genellikle alt ekstremitelerin distalinde ortaya çıkan, simetrik, yanıcı tarzda ve analjezik tedavilere dirençli ağrı ile karakterizedir.

Bu yazıda, Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi tanısı ile allojenik kök hücre nakli uygulanan ve nakil sonrası erken dönemde CIPS gelişen 47 yaşında bir kadın hastanın klinik süreci sunulmaktadır.

Vaka: Philadelphia kromozomu pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı ile izlenen 47 yaşında kadın hastamıza myeloablatif hazırlık rejimi sonrasında kardeşinden allojenik kök hücre nakli gerçekleştirdik. GVHH profilaksisi amacıyla siklosporin başladık. Nakil sonrası ilk günlerde hastada alt ve üst ekstremitelerin distal bölgelerinde, özellikle bacak ve ayaklarda yoğun ağrı gelişti. Ağrı sürekli ve yanıcı karakterdeydi; hareketle artma veya istirahatte azalma göstermiyordu. Ödem, kızarıklık, lokal sıcaklık artışı ya da enfeksiyon bulgusu izlenmedi. Kas gücü yerindeydi ve reflekslerde patolojik bulgu yoktu. Nörolojik muayenede duyu kaybı veya motor defisit saptanmadı. Ağrının değerlendirilmesi amacıyla yapılan elektromiyografi çalışması da normaldi. Ağrının değerlendirilmesi amacıyla yapılan laboratuvar incelemelerinde kreatin kinaz, ürik asit, CRP ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Rabdomiyoliz, polimiyozit, artrit ve sistemik enflamatuvar süreçler dışlandı. Hasta, manyetik rezonans görüntülemeyi reddettiği için medüller ödem yönünden radyolojik değerlendirme yapılamadı. Antienflamatuvar ilaçlar, parasetamol, tramadol ve gabapentin gibi çeşitli analjezik tedavilere rağmen ağrıda anlamlı düzelme sağlanamadı. Klinik tablo, CIPS ile yüksek oranda uyumlu bulundu.

Tedavi amacıyla bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin 10 mg günde iki kez başlandı. Nifedipinin, CIPS olgularında vazodilatasyon yoluyla semptomatik düzelme sağlayabileceği bildirilmiştir. İlacın başlanmasını takiben ağrılarda dramatik bir düzelme görüldü. Yaklaşık bir hafta sonra nifedipin kesildiğinde, ağrılar birkaç gün içinde tekrar ortaya çıktı. İlaç yeniden başlandığında ise semptomlarda tam düzelme gözlendi. Bu klinik yanıt, CIPS tanısını destekleyici bir bulgu olarak değerlendirildi.

CIPS tanısı esas olarak diğer tanıların dışlanmasıyla konur. Ayırıcı tanıda, başta akut GVHH olmak üzere, periferik nöropatiler, kas iskelet sistemi enfeksiyonları, rabdomiyoliz, inflamatuvar miyopatiler, osteonekroz, osteomiyelit ve derin ven trombozu gibi pek çok klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olguda, ateş, cilt bulguları ya da sistemik enflamasyon göstergelerinin olmaması GVHH'yi; normal CK ve inflamatuvar belirteçler rabdomiyolizi ve inflamatuvar miyopatileri dışladı. Nörolojik muayenenin ve EMG'nin normal olması, periferik nöropati ve Guillain-Barré sendromu gibi nörojenik nedenleri uzaklaştırdı. Enfeksiyon ya da vasküler nedenleri düşündürecek radyolojik ve klinik bulgu olmaması da diğer olasılıkları dışlamamıza yardımcı oldu.

CIPS'in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kalsinörin inhibitörlerinin endotel fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri ön plandadır. Bu ajanların vazokonstriktif etkileri nedeniyle özellikle medüller mikrosirkülasyonda perfüzyon bozulabilir. Bu durum kemik iliğinde ödem oluşmasına ve intramedüller basınç artışına neden olabilir. Sonuçta, kemiğin iç basıncının artması ve lokal iskemik süreçlerin gelişmesiyle birlikte şiddetli ağrı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca mikrovasküler disfonksiyon, ağrının analjezik tedavilere dirençli olmasının temel nedeni olarak görülmektedir.

Literatürde CIPS, genellikle allojenik kök hücre naklini izleyen ilk günlerde ya da haftalarda ortaya çıkmaktadır. En sık siklosporin ile bildirilmekle birlikte, takrolimus kullanan olgularda da benzer bulgular tarif edilmiştir. Ağrı genellikle alt ekstremitelerde belirgin olmakla birlikte, bazı olgularda üst ekstremiteler, pelvis ve vertebral bölgeler de tutulabilir. Ağrının karakteri sıklıkla yanıcı, sızlayıcı veya baskılayıcı olarak tanımlanır ve klasik analjezik tedavilere yanıt vermez. Klinik olarak tanının doğrulanmasında nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerlerine verilen dramatik yanıt oldukça belirleyicidir. Bazı olgularda siklosporin dozunun azaltılması ya da alternatif immünsüpresanlarla değiştirilmesi gerekebilir.

Bu olguda olduğu gibi, CIPS tanısının gecikmesi ya da gözden kaçması, gereksiz tetkiklerin yapılmasına, enfeksiyon şüphesiyle antibiyotik başlanmasına ya da nöropati düşünülerek gereksiz nörolojik tedavilere yol açabilir. Bu nedenle, kalsinörin inhibitörü kullanan bir hastada ani başlayan, simetrik, alt ekstremite odaklı, yanıcı tarzda kemik ağrısı varsa ve klasik tedavilere yanıtsız seyrediyorsa, CIPS tanısı akılda tutulmalıdır. Klinik farkındalık, bu sendromun zamanında tanınması ve etkili şekilde tedavi edilmesini sağlar.

Sonuç olarak, CIPS, kalsinörin inhibitörü kullanan allojenik kök hücre nakli hastalarında nadir görülen ancak klinik olarak önemli bir sendromdur. Tanısı genellikle dışlayıcıdır ve klinik seyir ile tedavi yanıtı tanıyı destekler. Nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliği, hem tanısal hem de tedavi edici bir araç olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda, hekimlerin CIPS farkındalığını artırması, tanının atlanmaması ve hastaların gereksiz tedavi ve tetkiklerden korunması açısından büyük önem taşır.

Anahtar kelimeler: Kalsinörin İnhibitörleri / Graft versus Host Hastalığı / Hematopoietik Kök Hücre Nakli / Siklosporin

Kaynaklar

1. Abdul-Rahman T, Herrera-Calderón RE, Mueller-Gomez JL, et al. A comprehensive review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment of calcineurin inhibitor-induced pain syndrome. Eur J Med Res. 2025;30(1):177. Published 2025 Mar 17. doi:10.1186/s40001-025-02357-1
2. Tachikawa T, Tanaka K, Iwai A, Kim K, Usami I. Pediatric Case of Calcineurin Inhibitor-Induced Pain Syndrome Diagnosed During Cyclosporine Therapy for Aplastic Anemia. Cureus. 2025;17(3):e80602. Published 2025 Mar 15. doi:10.7759/cureus.80602
3. Noda Y, Kodama K, Yasuda T, Takahashi S. Calcineurin-inhibitor-induced pain syndrome after bone marrow transplantation. J Anesth. 2008;22(1):61-63. doi:10.1007/s00540-007-0574-2

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-116 **Referans Numarası: 376**

NÜKS/DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOMDA ELRANATAMAB TEDAVİSİ SIRASINDA ERKEN BAŞLANGIÇLI KONJONKTİVİT: OLGU SUNUMU

Merve Çağla Bilek[1], Selin Arslan Kirezli[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi

Elranatamab, B hücre olgunlaşma antijeni (BCMA) ve CD3 hedefleyen bispesifik bir T-hücre aracılı antikordur, multipl miyelomda malign plazma hücrelerine karşı T-hücre aracılı sitotoksisiteyi kolaylaştıracak şekilde tasarlanmıştır. 2023 Ağustos'unda, proteazom inhibitörü, immünmodülatör ajan ve anti-CD38 monoklonal antikor içeren en az dört önceki tedavi hattı almış olan nüks/dirençli multipl miyelom hastaları için FDA onayı almıştır. Yaygın bildirilen advers etkiler arasında sitokin salınım sendromu (CRS), sitopeniler, enfeksiyonlar ve gastrointestinal semptomlar yer almaktadır. Ancak, konjonktivit klinik çalışmalarda veya sonrası izlemde daha önce tanımlanmamıştır. Bu yazıda, nüks/dirençli multipl miyelomlu ve elranatamab tedavisi alan hastalarda gelişen iki konjonktivit olgusunu sunuyoruz.

İlk olgu, 45 yaşında bir kadın hasta, Temmuz 2021'de hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve pelvik bölgede yerleşimli plazmasitom bulgularıyla kappa hafif zincir miyelom tanısı almış. Hastanın VCD rejimine yanıt vermemesi üzerine, karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon (KRd) içeren protokolle tedavi edilmiş ve tandem otolog transplantasyon ile pelvik radyoterapi (iki transplantasyon arası büyük plazmasitom için) ile tedavisi pekiştirilmiştir. Lenalidomid idame tedavisinin ardından hastalık progresyonu gözlenmiştir. Hastaya birden fazla rejim (KTd, VPd, Dara-Rd) uygulanmış ve altıncı basamak tedavi olarak Şubat 2025'te elranatamab tedavisine başlanmıştır. Elranatamab tedavisinin 2. ve 3. günlerinde,

parasetamol ile kontrol edilebilen ateş atakları gözlendi. Tedavinin 2. gününde intravenöz sıvı yüklemesine yanıt veren evre 2 sitokin salınım sendromu gelişti. Tedavinin 7. gününde her iki gözde kızarıklık ortaya çıktı. Göz muayenesinde akıntı olmaksızın konjonktival hiperemi saptandı. Hastaya topikal moksifloksasin damla, suni gözyaşı ve antibiyotik merhem verildi; göz kapağı hijyeni eğitimi sağlandı. Elranatamab tedavisi kesintiye uğramadan sürdürüldü. Semptomları birkaç gün içinde geriledi.

İkinci olgu, Eylül 2021'de multipl miyelom tanısı almış ve hipertansiyon komorbiditesi bulunan 60 yaşında bir erkek hasta. Hastada daha önce VCD, VRD, otolog transplantasyon, lenalidomid bakım tedavisi, KTd, VPd ve Dara-VCD rejimleri uygulanmıştır. Hastalık ilerlemesi sonrası Mart 2025'te elranatamab tedavisi başlatılmıştır. İlk hafta boyunca hastada günde bir-iki kez ateş yükselmesi gözlendi ve asetaminofen ile yönetildi. Elranatamab tedavisi kesintisiz devam etti. Dokuzuncu günde, hastada her iki gözde kaşıntı ve kızarıklık gelişti. Muayenede konjonktival hiperemi, blefarit, konjunktivoşalazis ve evre 2 hipertansif retinopati saptandı. Tedavi olarak moksifloksasin damla, suni gözyaşı, antibiyotik merhem ve göz kapağı bakımı uygulandı. Semptomlar birkaç gün içinde geriledi ve tekrar etmedi.

Elranatamab, nüks/dirençli multipl miyelom tedavisinde yeni bir yaklaşımı temsil etmekte olup, klinik çalışmalarda önemli etkinlik göstermiş ve görece öngörülebilir bir güvenlik profili sunmuştur. Ancak, her yeni immünoterapi ajanında olduğu gibi, ilacın yaygın kullanımı sırasında nadir ve geç dönem advers etkilerin ortaya çıkması mümkündür. Elranatamab olgularımızdaki konjonktivit gelişimi bu etkinin ilaç sınıfına bağlı veya hedef dışı bir immün mekanizma aracılığıyla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Olası bir açıklama, T hücre aracılı etkileşim ve sitokin salınımı ile tetiklenen konjonktivadaki lokal immün aktivasyondur. Bazı mukozal dokularda BCMA ekspresyonu bildirilmiş olsa da, bunun göz dokularındaki rolü belirsizliğini korumaktadır. Alternatif olarak, elranatamab tedavisinin başlangıcında sistemik sitokin salınımı sonucu oluşan sitokin fazlalığı, CRS veya immün ilişkili sinirsel toksisite sendromunda (ICANS) gözlenen mukozal inflamasyona benzer bir tabloya yol açabilir; ancak bu etki göz yapılarıyla sınırlı kalır. Her iki olguda da semptomların elranatamab tedavisinin ilk 10 günü içinde ortaya çıkması — bu süre zarfı T hücresi aktivasyonu ve CRS riskinin yüksek olduğu bir dönemdir — tablo ile ilaç arasında zamansal ve muhtemel nedensel bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Enfeksiyon veya alerjen maruziyetinin olmaması, konjonktivitin hafif ve geri dönüşümlü seyretmesi ile destekleyici tedaviye hızlı yanıt vermesi de bu hipotezi güçlendirmektedir. Her ne kadar belirtiler hafif ve kendi kendini sınırlayan nitelikte olsa da, konjonktivit hastanın konforunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir; özellikle elranatamab'ın tipik olarak ayaktan tedavi ortamında uygulanması düşünüldüğünde bu durum önem kazanmaktadır. Her iki olguda da semptomlar tedavi kesintiye uğramadan hızla yönetilebilmiştir; bu da konjonktiviti erken tanımanın ve zamanında müdahalenin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Elranatamab, konjonktivit, multip myelom

Kaynaklar

Dhillon S. Elranatamab: first approval. Drugs. 2023;83(17):1621–7.

Elrexfio (elranatamab) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada; 2023.

Li X, Sun YQ, Liu MM, Tang JF. Real-world pharmacovigilance analysis of drug-related conjunctivitis using the FDA adverse event reporting system database. Sci Rep. 2025;15(1):13407.

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-117 **Referans Numarası: 378**

VEMURAFENİB İLE TEDAVİ EDİLEN ERİŞKİN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZİS OLGUSU

Ahmet Eren Çipil[1], Handan Çipil[2], Muhit Özcan[3], Işınsu Kuzu[4], Özlem Şahin Balçık[5]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]A Life Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[5]Samsun Özel Medikal Park Hastanesi Hematoloji Kliniği

Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), miyeloid kökenli Langerhans hücrelerinden kaynaklı histiyositik yeni oluşumlardır.. Tüm vücudu etkileyen formları çoklu organ ve doku tutulumlarıyla karakterlidir ve tedavi gerektirir. Hastalığın oluşma sürecinde sıklıkla RAF, RAS, MAP2K1 yolağında proteinler kodlayan genlerde etkileştirici mutasyonlar bulunmaktadır, günümüzde tedaviye dirençli sistemik hastalıkta hedeflenmiş tedavi seçeneklerinin kullanılması başarı olasılığını artmıştır. Bu yazıda erişkin yaşta LCH tanısı alan hastanın, histopatolojik ve moleküler tanı süreçleri ile tedavileri ve son olarak Vemurafenib tedavisine olumlu cevabı sunulmaktadır.

Olgu: 28 yaş erkek. 2012 yılında hipofizer yetmezlik bulguları ile tıbbi tedavi başlanan, 2016'da 2 kez pnömotoraks geçiren ve tam tanısı konamayan hasta 2020 yılında, yirmi yaş dişlerini çektirdikten sonra tekrarlayan diş kaybı (8 diş) ve dişetinde şişlik olmuş. Alınan dişeti doku örneği sonucunda LCH tanısı almış. 2021 yılındaki Laboratuvar tetkiklerindeki anlamlı bulgular ; Belirgin osteoporoz, PET CT: Mandibula ve maksillada sol asetabulum, femur şaftında, L1 korpusunda artmış FDG tutulumları izlendi. Hipofizer taramalar Hipopituitarizm, D.İnsipidus, Hiperprolaktinemi ile uyumlu sonuçlandı. Toraks BT: Her iki AC'de düzensiz şekilli multipl kistik lezyonlar bilateral plevrada çekintiler izlendi. Kemik iliği doku örneğinde tutulum izlenmedi.

Hastanın LCH tanısı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi patolojide doğrulandı Yapılan mutasyon araştırılmasında immunhistokimyasal olarak saptanan BRAF V600E mutasyonuna duyarlı VE1 antikoru olumlu olmasına rağmen NGS yöntemiyle BRAF veya diğer mutasyonlar bulunamadı.TEDAVİ (2021): Hasta sistemik tutulum kabul edilerek LCH III protokolü başlandı. M Prednizolon ve Vinblastin haftalık toplam 6 hafta kullandı. Zoledronık asit veridi. Vinblastin-M.Prednizolon tedavilerine 6-Merkaptopürin eklendi. Takiplerinde hasta kontrol altında hastalık olarak kabul edildi ve yaklaşık 3 yıl ilaçsız takip edildi.

Hasta ilaçsız takipteyken 2024' de tekrar pnömotoraks atağı ve sağ aksillada ve gluteal bölgede antibiyotik tedavisine cevap vermeyen akıntılı yaraları oldu. Alınan doku örneği LCH ile uyumlu Kİ67 indexi %40, preparatlarda BRAF V600E Mutasyonu gösterildi. (Aralık 2024)

Hastaya Endikasyon dışı onam alınarak Ocak 2025'te Vemurafenib 240 mg 2x3 sonrasında 2x4 e artırılarak ağızdan başlandı.1 ay içinde hastanın tüm şikayetleri geriledi .6 ay sonra yapılan Pet CT 'de cilt bulgularında belirgin gerileme izlendi.Kemik tutulumları durağan izlendi. 6 aylık izlemde pnömotoraks tekrarlamadı. Hasta ilacı belirgin yan etki olmaksızın kullanmaya devam etmektedir. İlacın kullanım sürelerinde belirli bir sınırlama olmadığıç, hastalığın ilerlediği zamana kadar devam edilmesi gerektiği son çalışmalarda ifade edilmiştir.

Vemurafenib, MAPK (Mitojen Aktive Protein Kinaz) yolunda görev alan BRAF proteinini hedef alan ilaçlardır. BRAF, hücre büyümesi ve hayatta kalmasında önemli rol oynayan bir kinazdır. BRAF geninde meydana gelen V600E mutasyonu, BRAF proteinini sürekli etkin hale getirerek hücrelerin kontrolsüz bölünmesine neden olur. BRAF baskılayıcıları bu anormal aktiviteyi durdurarak kanser hücrelerinin büyümesini engeller. Vemurafenibin bildirilen tüm vücudu etkileyen yan etkileri eklem ağrısı (%53), saç dökülmesi (%45), yorgunluk (%38), bulantı (%35) ve ışığa duyarlılıktır (%33).

Anahtar kelimeler: Vemurafenib, Langerhans Hücreli Histiyositoz

Kaynaklar

1. Stockschlaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. Eur J Haematol. 2006 May;76(5):363-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00648.x. Epub 2006 Mar 17. PMID: 16548916.
2. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2015 Jul 2;126(1):26-35. doi: 10.1182/blood-2014-12-569301. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25827831; PMCID: PMC4492195.
3. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, Blay JY, Puzanov I, Chau I, Raje NS, Wolf J, Erinjeri JP, Torrisi J, Lacouture M, Elez E, Martínez-Valle F, Durham B, Arcila ME, Ulaner G, Abdel-Wahab O, Pitcher B, Makrutzki M, Riehl T, Baselga J, Hyman DM. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):384-388. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5029. Erratum in: JAMA Oncol. 2019 Jan 1;5(1):122. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5678. PMID: 29188284; PMCID: PMC5844839.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-118 **Referans Numarası: 379**

GERİATRİK MULTİPL MİYELOM OLGULARINDA OTOLOG HKHN ÖNCESİ MELFALAN 140 VS 200 MG/M²: SAĞKALIM SONUÇLARI

Taner Tan[1], Erdem Çığ[1], Ahmet Umur Topçu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

Giriş ve Amaç: Multipl miyelom (MM) tedavisinde, otolog hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) halen standart tedavi yaklaşımı olarak yerini korumaktadır(1). Nakil öncesi hazırlık rejiminde kullanılan yüksek doz melfalan, yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda toksisite açısından önemli kısıtlılıklar yaratmaktadır(2, 3). Bu nedenle, standart 200 mg/m² dozu yerine 140 mg/m² düşük doz melfalan uygulamasının klinik sonuçlara etkisi tartışmalı olup, özellikle geriatrik hasta grubunda optimal doz seçimi halen belirsizliğini korumaktadır(4-7).

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan geriatrik (≥65 yaş) multipl miyelom hastalarının hazırlama rejiminde melfalan 140 mg/m² ve 200 mg/m² dozlarının genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisini karşılaştırmak ve düşük dozun klinik açıdan makul bir seçenek olup olmadığını değerlendirmek.

Yöntem: Şubat 2017–Temmuz 2025 arasında Koç Üniversitesi Hastanesi'nde otolog HKHN olan ve melfalan dozu erişilebilir 67 hastadan, 65 yaş altı 8 hasta ve çift nakil yapan 8 hasta dışlandı; 51 geriatrik hasta analize dâhil edildi. Hasta grupları Mel140 ve Mel200 olarak isimlendirildi. OS Kaplan–Meier ve Cox orantısal risk modeli ile değerlendirildi; sabit zamanda OS için 24 ve 36 ay nokta tahminleri raporlandı.

Bulgular: 51 hastanın medyan takip süresi 907 gün (IQR 440–1656, aralık 12–2821), medyan yaşı 68 (IQR 66–72, aralık 65–76) idi. Hastaların 32'si (%62,7) erkekti. En sık tanılar IgG miyelom (27; %52,9) ve IgA miyelom (11; %21,6) olup, diğerleri hafif zincir, non-sekretuar ve IgA/IgG alt tipleriydi. Başlıca indüksiyon rejimleri VCD (36; %70,6) ve VRD (8; %15,7) idi. Melfalan dozu 24 hastada (%47,1) 140 mg/m², 27 hastada (%52,9) 200 mg/m² verildi; toplam 15/51 (%29,4) ölüm izlendi.

Tek değişkenli Cox modelinde Mel200 vs Mel140 için HR=0,77 saptandı (Exp(B)=0,768; p=0,621). Kaplan–Meier karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı (log-rank χ^2=0,246; p=0,620). Ortalama OS, Mel140 için 1476 gün (%95 GA 1088–1864), Mel200 için 1961 gün (%95 GA 1545–2378) idi (Figür 1). 24 ay sağkalım analizinde (geçerli n=38) OS Mel140 için %71,4 (10/14), Mel200 için %91,7 (22/24) bulundu (%–20,2 fark; %95 GA –46,3 – +5,9; p=0,167). 36. ay sağkalım analizinde ise (geçerli n=33) OS Mel140 için %53,8 (7/13), Mel200 için %70,0 (14/20) idi (%–16,2 fark; %95 GA –49,9 – +17,6; p=0,465).

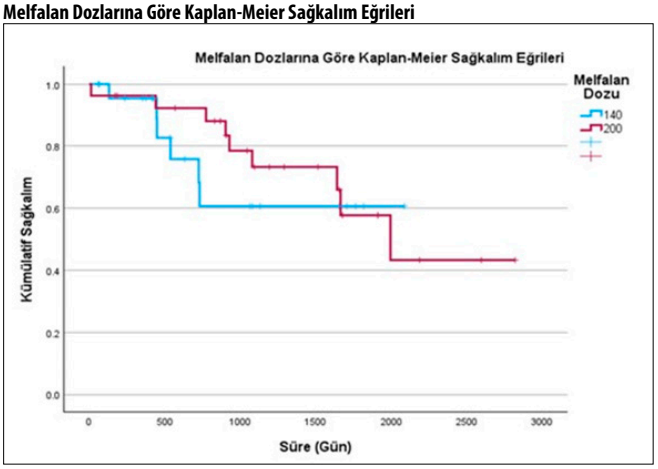
Sonuç: Bu geriatrik hasta kohortunda Mel140 ile Mel200 arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ve güven aralıkları geniş kaldı. 24/36 ay sabit-zaman analizleri de benzer yönde olup, gerçek yaşam pratiğinde seçilmiş geriatrik hastalarda Mel140'ın uygulanabilir ve klinik olarak mantıklı bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, olay sayısının sınırlı oluşu ve kovaryat bilgisi kısıtlılığı nedeniyle kesin yargılar için daha büyük ve iyi kontrol edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom; otolog hematopoietik kök hücre nakli; melfalan; geriatrik; genel sağkalım

Kaynaklar

1. Pawlyn C. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial.
2. Shaw P, Nath C, Lazarus H. Not too little, not too much—just right!(Better ways to give high dose melphalan). Bone marrow transplantation. 2014;49(12):1457-65.
3. Akasheh M, Freytes C, Vesole D. Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2000;26(10):1107-9.
4. Jantunen E, Kuittinen T, Penttilä K, Lehtonen P, Mahlamäki E, Nousiainen T. High-dose melphalan (200 mg/m2) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (⩾65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. Bone marrow transplantation. 2006;37(10):917-22.
5. Munshi PN, Vesole D, Jurczyszyn A, Zaucha JM, St. Martin A, Davila O, et al. Age no bar: a CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Cancer. 2020;126(23):5077-87.
6. Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, Hsu J, Byrne M, Hiemenz J, et al. effect of melphalan 140 mg/m2 vs 200 mg/m2 on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation—a single center experience. Clinical transplantation. 2016;30(8):894-900.
7. Kumar L, Sahoo RK, Kumar S, Baa AK, Tansir G, Pathak N, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Impact of melphalan dose on the transplant outcome. Leukemia & Lymphoma. 2023;64(2):378-87.

Melfalan Dozlarına Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri



Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-119 **Referans Numarası: 380**

BRAF V600E POZİTİF TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİDE VEMURAFENİB+RİTUKSİMAB TEDAVİSİ

Sinan Demircioğlu[1], Atakan Tekinalp[1], Mahmut Selman Yıldırım[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

Giriş: Tüylü hücreli lösemi (HCL), pürin analogları kladribin ve pentostatin'e oldukça duyarlı, indolen seyirli olgun bir B-hücreli neoplazmdır. Ancak HCL'li hastaların %58'ine kadarında nüks görülmekte ve hastalık pürin analoglarına giderek daha az duyarlı hale gelmektedir (1). Ayrıca bu ajanlar kümülatif hematolojik ve immünolojik toksik etkilere yol açmaktadır. BRAF V600E kinazı aktive eden mutasyon, HCL'nin patogenezinde rol oynamaktadır ve sürekli aktivasyona yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda BRAF V600E somatik mutasyonunun klasik HCL'li hastaların %90–100'ünde bulunduğu gösterilmiş olup, bu durum hastalığı tanımlayan genetik bir olay olarak kabul edilmektedir (2). BRAF inhibitörleri bu mutasyonu hedefleyerek yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

Olgu: Altmış yaşında erkek hastaya 1990 yılında HCL tanısı konmuştur. Otuz beş yıl içinde toplamda 7 kez nüks etmiştir. CHOP, CVP, Kladrabine gibi kemoterapilerle tedavi edilmiştir. Nüksün birinde de splenektomi yapılmıştır. En son nüksünde kladrabine+ritüksimab rejimi ile tedavi edilmiştir. Son tedaviden 20 ay sonra pansitopeni (Lökosit sayısı:11.380 /mm³, nötrofil sayısı:990 /mm³, lenfosit sayısı:6.290 /mm³, hemoglobin:8,5 g/dL, trombosit sayısı:19.000//mm³ ile başvurdu. Kemik iliğinde %95 oranında tüylü hücreli lösemi (CD20+, CD103 + CD5-, CD23-) infiltrasyonu izlendi. BRAF mutasyonu pozitif (allel franksiyonu: %10) saptandı. Lenfadenopati saptanmadı. Hastaya 8 hafta Vemurafenib 2x960 mg ve 8 hafta ritüksimab verildi. Tedavinin 20. gününde nötropeni, 30 gününde trombositpeni, 3. ayında ise anemi tamamen düzeldi. Yanıt değerlendirilmesi için yapılan kemik iliğinde tüylü hücreli lösemi infiltrasyonu saptanmadı. Hasta bir yıldır tedavisiz, remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma: Daha önce tedavi görmemiş HCL'li hastaların çoğunda ilk tercih tedavi kladribindir (2-CdA). Kladrabin ile tam yanıt %91, medyan yanıt süresi 52 ay ve 48 aylık genel sağkalım %96 olarak bulunmuştur (3). Relaps HCL hastalarda tedavi seçimi, ilk tedaviye verilen yanıtın uzunluğuna bağlıdır. Remisyon süresi 24 aydan uzun ise aynı tedavinin uygulanması önerilir. Kladribin veya pentostatinin ikinci bir siklusuyla yeniden tedavi, hastaların %70'ine kadarında ikinci tam remisyona yol açar. Relaps süresi 24 aydan kısa ise pentostatin gibi alternatif purin analoğu veya vemurafenib+rituximab önerilir. BRAF mutasyonlu HCL'de vemurafenib ve rituksimab indüksiyonunu takiben verilen rituksimab konsolidasyonu ile hastaların büyük çoğunluğunda tam yanıt (%87) elde edilmiş. Ortalama

34 aylık takip süresinin ardından hastaların %85'inde nüks görülmemiştir. Otuz yedi aylık progresyonsuz sağkalım %78 saptanmıştır (4). Bizim olgumuzda da vemurafenib+rituksimab rejimi ile tam remisyon sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Tüylü Hücreli Lösemi, BRAF V600E, vemurafenib, rituksimab

Kaynaklar

1. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. Blood. 2014 Jan 9;123(2):177-83.
2. Tiacci E, Schiavoni G, Martelli MP, Boveri E, Pacini R, Tabarrini A, Zibellini S, Santi A, Pettirossi V, Fortini E, Ascani S, Arcaini L, Inghirami G, Paulli M, Falini B. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. Haematologica. 2013 Apr;98(4):635-9.
3. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood. 1998 Sep 15;92(6):1918-26.
4. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, Capponi M, Ambrosetti A, Lucia E, Antolino A, Pulsoni A, Ferrari S, Zinzani PL, Ascani S, Perriello VM, Rigacci L, Gaidano G, Della Seta R, Frattarelli N, Falcucci P, Foà R, Visani G, Zaja F, Falini B. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1810-1823.

Erişkin Akut Lösemiler

P-120 **Referans Numarası: 384**

EŞ ZAMANLI KALP VE BÖBREK TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTASININ YÖNETİMİ

Selin Arslan Kirezli[1], Merve Çağla Bilek[1], Şükrü Tansuhan Çetiner[1], Ünal Ataş[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1]

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

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), oldukça heterojen bir hastalık olup bazı olgularda ekstramedüller tutulum ile prezente olabilmektedir. Ekstramedüller tutulumun prognostik etkisi net olmamakla birlikte, birçok çalışmada daha olumsuz sonuçlarla ve özellikle t(8;21) gibi bazı sitogenetik anormalliklerle ilişkili bulunmuştur. Ekstramedüller tutulum AML olgularının yaklaşık %3–8'inde görülmekte olup en sık cilt, yumuşak doku, lenf nodları, kemik ve santral sinir sisteminde ortaya çıkar. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem daha nadir etkilenirken, kalp ve böbrek tutulumu ise çoğunlukla olgu raporları düzeyinde bildirilmiş oldukça seyrek bulgulardır. Bu yazı ile, ayrı ayrı oldukça nadir görülen kardiyak ve renal tutulumun bir arada olduğu t(8;21) pozitif AML olgusu ve tedavi sürecini sunduk.

Olgu: 3 haftadır olan üst solunum yolu enfeksiyonu ve ateş yüksekliği sonrası gelişen göğüs ağrısı, efor dispnesi ile acil servise başvuran 22 yaş erkek hasta miyokardit tanısı ile kardiyoloji yoğun bakıma yatırılmış. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 8,6 g/dL, lökosit 23.860/mm^3, trombosit 25.000/mm^3 saptanmış; ayrıca ALT 113 U/L, LDH 376 U/L, CRP 169 mg/L, kreatinin 1,29 mg/dL, Pro-BNP 7.793 pg/mL ve Troponin-T 184 ng/L değerleri dikkati çekmiştir. Periferik yaymada blastların görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile hastaya akut miyeloblastik lösemi tanısı konulmuştur. Hastada mevcut klinik ve laboratuvar bulgular kardiyak ekstramedüller tutulumu düşündürmüş, renal tutulum şüphesi üzerine yapılan üriner flow sitometri incelemesinde ise %96 oranında blastüri saptanmıştır (Şekil 1). Kardiyak tutulumun varlığı ve ejeksiyon fraksiyonunun %25–30 düzeyinde olması nedeniyle, yoğun antrasiklin bazlı tedavi yerine düşük yoğunluklu azasitidin ve venetoklaks tedavisi başlanmıştır. Hastanın ilk kür tedavisi sırasında yapılan genetik incelemede yalnızca t(8;21) translokasyonu saptanmış olup FLT3, NPM1 ve diğer kromozomal anormallikler negatif bulunmuştur. İlk kür sonrasında kemik iliği blast oranının %5'in altına gerilediği, blastürinin azaldığı ve kardiyak semptomların belirgin olarak gerilediği gözlenmiş; bu nedenle ikinci kür tedavisine azasitidin ve venetoklaks ile devam edilmiştir. İkinci kür sonrası ejeksiyon fraksiyonu %50–55'e yükseldi, Pro-BNP (Şekil 2), Troponin-T (Şekil 3) düzeyleri geriledi ve blastürisi azaldı (Şekil 4). Başlangıçta yaygın ekstramedüller hastalık nedeniyle allojenik kök hücre nakli açısından da değerlendirilen ve uygun donörü olmayan hastada, hastalık kontrolü sağlanması ve genetik olarak iyi risk grubunda yer alması nedeniyle yüksek doz sitarabin (1,5–3 g/m^2) ile üç kür konsolidasyon ile tedavinin tamamlanması planlanmıştır. Konsolidasyon tedavisinin son kürünü almakta olan hastanın yakın takibi devam etmektedir.

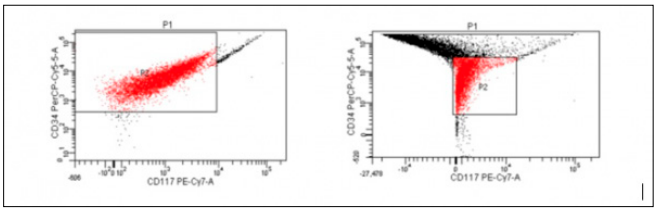
Tartışma: Kalp ve renal tutulumun bir arada izlendiği olgumuz, AML'de oldukça nadir görülen ekstramedüller tutulum örneklerinden biridir. Literatürde t(8;21) translokasyonu ekstramedüller tutulumla ilişkilendirilmiş olup, nadir olgularda testis, ağız boşluğu, kalp, böbrek ve safra kesesi gibi alışılmadık bölgelerde miyeloid sarkom ile prezente AML vakaları bildirilmiştir.(1–5) Bizim olgumuzda düşük yoğunluklu azasitidin ve venetoklaks tedavisi ile kardiyak fonksiyonlarda belirgin düzelme sağlanmış, ejeksiyon fraksiyonu %25–30'dan %50–55'e yükselmiş, efor dispnesi gerilemiş ve blastüri tamamen kaybolmuştur. Yaygın ekstramedüller hastalık varlığı nedeniyle hasta allojenik kök hücre nakli açısından değerlendirilse de genetik olarak iyi risk grubunda yer alması ve tedavi yanıtının iyi olması nedeniyle yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavisine devam edilmiştir.

Nadir iki ekstramedüller tutulumun bir arada görüldüğü bu olgu, uygun risk sınıflamasının yanı sıra yoğun tedaviye engel teşkil edebilecek kardiyak tutulumun tedavi stratejilerini belirlemede kritik rol oynadığını göstermektedir.

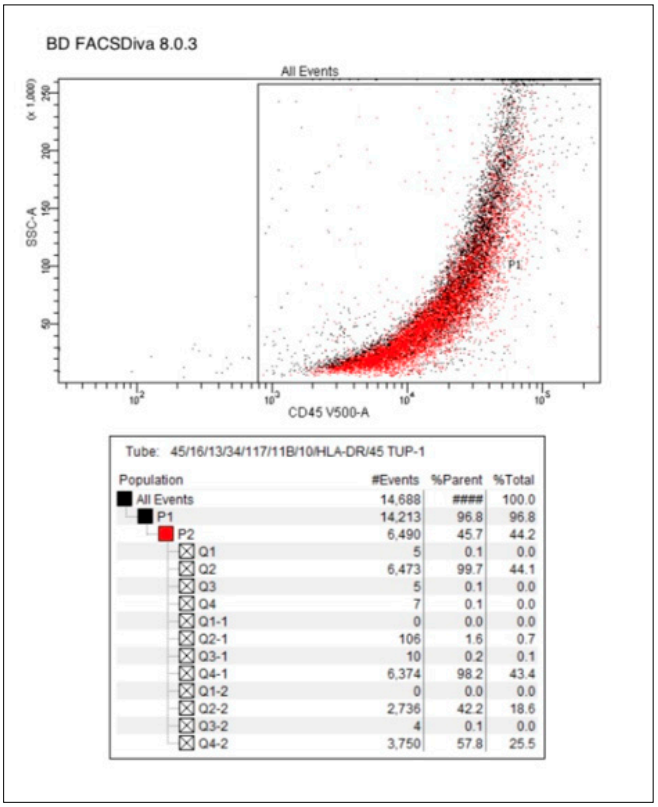
Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, ekstramedüller tutulum

Kaynaklar

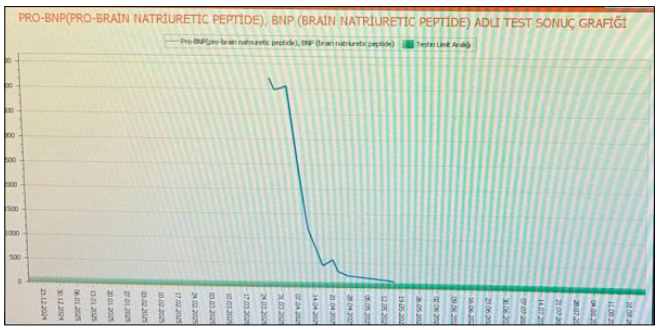
1- De Kouchkovsky I, Abdul Hay M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016;6(7):e441.
2. Luana Fianchi, Martina Quattrone, Marianna Criscuolo, Silvia Bellesi, Giulia Dragonetti, Alessio Maria Edoardo Maraglino, Matteo Bonanni, Patrizia Chiusolo, Simona Sica, Livio Pagano. Extramedullary Involvement in Acute Myeloid Leukemia. A Single Center Ten Years' Experience
3. Bourlon C, Lipton JH, Deotare U, Gupta V, Kim DD, Kuruvilla J, Viswabandya A, Thyagu S, Messner HA, Michelis FV. Extramedullary disease at diagnosis of AML does not influence outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant in CR1. Eur J Haematol. 2017;99(3):234–239.
4. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785–3793.
5. Kapur R, Steinberg A, Moussly S, Trias JA, Quintas J. Widespread myeloid sarcoma with KMT2A rearrangement involving the testis, oral cavity, heart, kidney and gallbladder without bone marrow involvement. Leukemia Res Rep. 2022;18:100349.



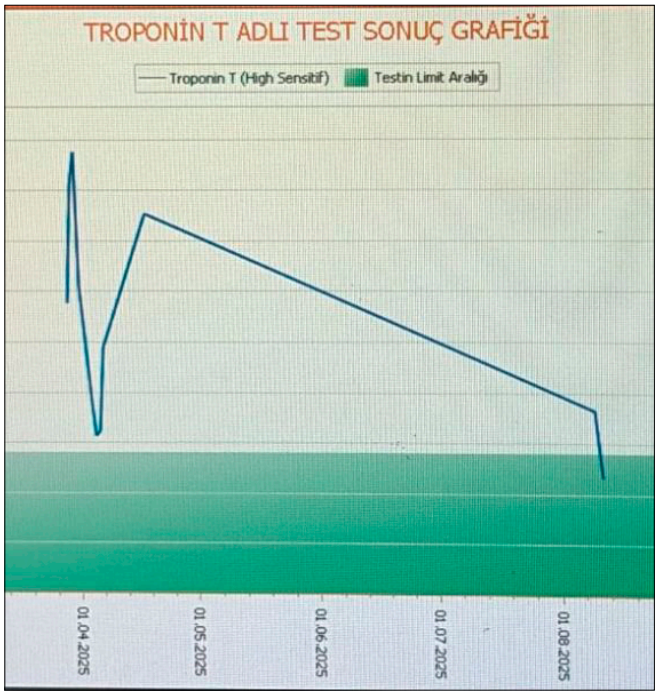
Şekil 4.



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-121 Referans Numarası: 385

İMMÜNSÜPRESİF HASTADA ÇOKLU PRİMER KANSER: SENKRON GELİŞMİŞ DERİ KANSERLERİ VE LENFOMA YÖNETİMİ

Ulviyya Hasanzade[1], Metban Mastanzade[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakultesi, İç Hastalıkları A.b.d., Hematoloi B.d.

Metastazdan bağımsız birden fazla kanserin ortaya çıkması "çoklu primer kanser" olarak tanımlanır. İlk primer kanserle birlikte ya da altı ay içinde saptanmış kanserler senkron, daha sonra gelişmiş olanlar metakron kanser olarak tanımlanır. Senkron ve metakron kanserlerin gelişiminde pek çok risk faktörü rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, yaşam tarzı faktörleri (sigara, alkol, obezite), çevresel etmenler, ileri yaş, immün sistem bozuklukları ve özellikle önceki kanser tedavileri kolaylaştırıcıdır.

Burada böbrek nakli nedeniyle immunsuppressif tedavi (IST) altında bir hastada senkron gelişmiş çoklu deri kanseri ve Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tedavi yönetimi sunuldu.

Olgu: 66 yaşında erkek hasta, saçlı deri, sol alın, kaş ve burun kanadını kapsayan bölgede ülserli deri lezyonları ile başvurdu. Çiftçilikle meşgul hasta 16 yıl önce endikasyonunu netleştiremediği nedenle böbrek nakli olmuştu.

Tutulu alan biyopsilerinde üç ayrı deri malignitesi patolojisi belirlendi. Skalp lezyonu skuamöz hücreli karsinom (SHK), sol nazal kanat bazal hücreli karsinom (BHK), diğer iki lezyon Bowen hastalığı (in situ SHK) ve aktinik keratoz olarak raporlandı. Deri lezyonları ile uyumsuz boyunda iki taraflı lenfadenomegali palpe edilmesi nedeniyle FDG-PET/BT ile değerlendirmede sol juguler bölgede (SUVmax 19.7) ve sağ jugulodigastrik bölgede (SUVmax 3.49) lenfadenomegali gözlendi. Biyopsi kararı verildi. Juguler lenf düğümü patolojisi HDL yüksek dereceli B hücreli germinal merkez kaynaklı olarak yorumlandı. Evre 2, IPI skoru 1 olarak belirlenen hastada öncelikle IST doz azaltılması izleyerek deri tümörlerine radyoterapi son olarak HDL'e yönelik R-CHOP kemoterapisi verilmesi planlandı.

Tartışma: Aynı hastada SHK, BHK ve Bowen görülebilir: Ortak risk faktörü genelde UV hasarıdır; hastamız çiftçi olması nedeniyle bu risk faktörü önemli bir etkendir. Çoklu primer kanserlerin yönetimi klinik açıdan zorluklar içerir. Birden fazla aktif tümör varlığında tedavi önceliği, ilaç etkileşimleri ve toksisite riski klinik sonuçları etkileyebilir. Tedavi planlamasında sağkalımı artırmak ve yaşam kalitesini korumak ön planda tutulmalıdır. Ayrıca yüksek riskli bireylerin tanımlanması ve kişiselleştirilmiş tarama protokollerinin uygulanması da önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: senkron tümör, Hodgkin dışı lenfoma, cilt kanseri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-122 Referans Numarası: 387

OBİNİTUZUMAB İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Ali Yılmazer[1], Denis Çetin[1], Denis Sabriye Bozer[1], Zehra Akşit Bozkına[1], Ajda Güneş[1], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

54 yaşında bilinen hipertansiyon, astım, tiroidektomi öyküleri olan kadın hasta 2-3 ay içinde olan %10'u geçen kilo kaybı ve karın ağrısı şikâyeti nedeni ile dış merkeze başvurmuş. Hastanın yapılan tetkiklerinde batın içinde çok sayıda lenfadenopati (LAP), dalak ve karaciğer parankiminde çoklu hipodens lezyonlar görülmüş. LAP örneklemelerinden tanısal bir sonuca ulaşılamayan hastanın dalaktaki lezyonlarından yapılan biyopside ki67 proliferasyon indeksi %98 olan, c-myc yanı sıra bcl-2 ve bcl-6 pozitifliğinin olduğu Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (DBBHNHL) Evre4B tanısı alan hastaya R-CHOP tedavi protokolü başlandı. 3 kür tedavi sonrası yapılan görüntülemelerde refrakter hastalık olarak değerlendirilen hastaya kurtarma tedavisi ardından kök hücre toplanması ve otolog kök hücre nakli yapılması planlandı. Kurtarma tedavisi olarak 2 kür R-İCE tedavisi verilen hastanın hastalığının refrakterliğinin devam ettiği görüldü. Bu nedenle tedavi rejimi Obinituzumab-İGEV olarak güncellendi. Tedavi başlamadan önceki gün trombosit sayısı 212.000/mm^3 olarak görülen hastaya tedavi protokolüne uygun olarak tedavinin 1.gününde 100 mg obinituzumab verildi. Tedavinin 2.gününde trombosit sayısı 16.000/mm^3 olarak görüldü. Periferik kan yayması ile trombositopenisi doğrulandı. Tedavi öncesi hastalık değerlendirmesinde kemik iliğinde hastalık tutulumu, periferik yaymasında şiştosit, yeni gelişen bir tromboz ya da koagülasyon parametrelerinde bir bozulma görülmeyen hastada trombositopeni obinituzumab ilişkili akut trombositopeni (OİAT) olarak değerlendirildi. Hastaya eltrombopag 75 mg/gün ve 1 mg/kg dozundan metilprednizolon başlandı. Tedavi sonrası trombosit sayısında belirgin bir artış görülmeyen hastanın tedavinin 6.gününde epistaksisi meydana geldi. Endoskopik müdahale gerektiren ve trombosit replasmanlarına yanıt vermeyen hastaya toplam 2 g/kg dozundan 2 gün boyunca intravenöz immunglobulin (IVIG) başlandı. IVIG tedavisinin 2.gününde hastanın trombosit sayısı 136.000/mm^3 olarak görüldü. Steroid tedavisi kademeli azaltılan hastanın trombosit sayısı 100.000/mm^3'ün altında inmesi nedeni ile eltrombopag tedavisi devam edildi. Hastanın kanaması olmadan ve kritik trombosit sayılarına düşmeden tedavisine devam edildi.

Sonuç: Vaka sayısının sınırlı olması nedeniyle OIAT tedavisine ilişkin kesinleşmiş bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Transfüzyon, kortikosteroidler, IVIG ve TPO-RA kullanılan başlıca tedavi yöntemleridir. Literatürde bildirilen vakalarda kortikosteroidler ve diğer tedaviler birlikte uygulandığından bunların spesifik rolünü dışlamak zordur. OIAT'nin optimal tedavisi, özellikle ilk 24 saat boyunca OIAT'nin erken teşhisi için yakın klinik ve biyolojik izlemeye dayanmalıdır. Trombosit transfüzyonları, trombositopeninin varsayılan immün ve periferik mekanizması nedeniyle genellikle etkisizdir. Bağışıklık mekanizmasını bloke etmek için kortikosteroidler ve intravenöz immünoglobulinler düşünülebilir. Etkisiz ise derin ve kalıcı trombositopeni durumunda TPO-RA düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: obinituzumab, akut trombositopeni

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-123 **Referans Numarası: 391**

KONGENİTAL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: VAKA TAKDİMİ

Efekan Yılmaz[1], Batuhan Bulan[2], Tuba Özkan Tekin[2], Umut Yılmaz[3], Alican Karakoç[4], Deniz Özmen İbiş[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş: Mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombostopeni birlikteliğinde trombotik mikroanjiopatiler düşünülmekte olup trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom ortak patogenezi taşıyan farklı klinik tablolardır. Ateş, böbrek yetersizliği ve nörolojik disfonksiyon bu iki tablonun ortak özelliği olsa da bu özellikler birçok vakada hiçbir zaman ortaya çıkmayabilir. ADAMTS13 enzimindeki trombospandin 1 motifli disintegrin ve metaloproteinazı içeren nadir mutasyonlardan kaynaklanan ve oldukça ender bir tablo olan kongenital TTP vakalarında edinilmiş TTP'de var olan anti-ADAMTS13 antikorları bulunmaz ve ADAMTS13 aktivitesi düşüktür. HIV enfeksiyonu, romatizmal hastalıklar, gebelik, maligniteler ve yaygın damar içi pıhtılaşma bu tablonun sebebi olabilir. Aile öyküsünün varlığı kongenital vakaları telkin eder. Biz, ek bulgu olmaksızın iskemik inmeler ile prezante olan bir kongenital TTP vakasını sunmayı amaçladık.

Olgu: 24 yaşında kadın hasta sağ kol ve bacakta güçsüzlük yakınmasıyla acil servise başvurdu.Sol MCA'da total oklüzyon nedeniyle trombektomi uygulanan hastanın tetkiklerinde eş zamanlı izole trombositopeni görüldü. Özgeçmişinde 2 yıl önce de benzer yakınmalarla başvuran hastanın sağ MCA perfüzyon defekti nedeniyle trombektomi uygulandığı ve bir kardeşinin 5 yaşında SVO sekeli sonrası öldüğü öğrenildi. Fizik muayenede, ikter, solukluk ile normal büyüme ve vital bulgular görülen, lenfadenopati veya organomegalisi olmayan hastanın laboratuvar parametrelerinde Hb: 12.4 gr/dL, PLT: 41x109 /L, WBC: 6,8x106 /L, CRP: 6,8 mg/L olup karaciğerin biyokimyasal testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Coombs negatif hemoliz, LDH: 467 U/L (yüksek) saptandı. Çevresel kan yaymasında birkaç alanda şistosit görüldü. Yüz sağ yarımında sekel parezi kalan hastanın kontrol amaçlı çekilen kranyal dijital anjiografisinde sol ACA ve MCA'da vaskülitik görünüme rastlandı. Anti kardiyolipin IgG/M, anti beta-2 glikoprotein IgG/M, c-ANCA, p-ANCA, RF ve anti-CCP negatif saptandı. ANA zayıf pozitifti, ENA panelinde özellik yoktu. Lupus antikoagulanı pozitif sonuçlandı. CADASIL açısından gönderilen NOTCH1 mutasyonu negatif saptandı. Hastanın performans IQ düzeyi düşük olarak değerlendirildi. Mevcut bulgularla nöroloji ile konsülte edilen hasta merkezi sinir sistemi vasküliti olarak değerlendirildi ve 3 gün boyunca 1 gr pulse metilprednisolon tedavisi aldı. Ardından prednison tedavisinin tedrici olarak azaltılarak kesilmesi planlandı. İzole trombositopeniye yönelik gönderilen gen panelinde ADAMTS13 homozigot gen mutasyonu saptandı. Gönderilen ADAMST13 <%5 ve anti-ADAMTS13 negatif olarak sonuçlandı. Hasta hemolitik trombositopenik atak olarak değerlendirildi ve kongenital TTP tanısı aldı. Akut tablonun streoid tedavi altında yatışması ile hastaya taze donmuş plazma desteği verildi. Takiplerinde trombosit değeri toparlaması üzerine haftada iki gün plazma desteği ile takibi planlandı. MSS vaskülit bulgularına yönelik romatoloji tarafından immünsüpresif tedavi (ritüksimab+mikofenolat mofetil) verildi. Takiplerinde ADAMTS13 enzim seviyesinin >%10 seyretmesi üzerine plazma desteği haftada 1 gün olarak devam edildi. Hasta mevcut destek tedavi altında stabil seyretmektedir.

Tartışma: Burada 2 yıldır açıklanamayan rekürren nörolojik olaylar yaşayan ve nihayetinde kongenital TTP tanısı alan 24 yaşında bir kadın olguyu sunduk. Ateş, trombositopeni, anemi, nörolojik ve renal disfonksiyon tablolarının birlikteliği TTP tanısını düşündürse de çoğu vakada bu 5 kriter var olmayabilir. Kongenital ve edinsel TTP vakaları arasındaki klinik ayrım ancak ADAMTS13 aktivitesinin değerlendirilmesi ve anti-ADAMTS13 antikorlarının ölçülmesiyle mümkün olur. Anti-ADAMTS13 antikorlarının yokluğu ile karakterize olan doğuştan vakalarda tedavi ancak plazma değişimi yoluyla sağlanabilir. Bazı hastalar ADAMTS13'ü geri kazandırmak ve semptomatik atakları önlemek için aylık plazma infüzyonlarına ihtiyaç duyabilirken, diğerleri yalnızca cerrahi müdahale, enfeksiyonlar, gebelikler ve trombositopeni gibi riskli durumlarda profilaktik tedaviye ihtiyaç duyar. Doğuştan TTP kalıtsal olduğundan, yakın akrabalarda ADAMTS13 aktivitesinin değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Kongenital TTP ya da Upshaw-Schulman Sendromu (USS) olarak adlandırılan ADAMTS13 eksikliği, ADAMTS13 geninin bialelik mutasyonlarının etkisizleştirilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Olguların çoğunluğunda altta yatan bir neden saptanamamıştır. Nadiren de olsa ilk tanısal tetkik sürecinde anti-ADAMTS13 antikoru saptanamamış ve sonrasında pozitifleşmiş olgular vardır. Bu nedenle anti-ADAMTS13 saptanamayan ve kalıtsal olduğunu düşündüren enzim aktivitesi (<%10) varsa olguda kalıtsal TTP'ye yönelik gen analizi yapılmalıdır.

Literatürde, daha önce tanınmayan birkaç cTTP olgusu gebelik sırasında tanı almıştır. Bir raporda, 20 yaşında gebe bir hasta, şiddetli trombositopeniye eşlik eden mikrositer anemi ile başvurmuş ve yanlış tanı olarak ITP tanısı almıştır. Doğumdan sonra trombositopeninin devam etmesi ve kan yaymasında şistositlerin bulunması üzerine TTP olduğu düşünülmüştür. ADAMTS13 serum düzeyi <%5 olup, ADAMTS13'e karşı inaktive edici antikorlar mevcut değildir. Tanaka ve ark. 3 yaşında şiddetli trombositopeni ile başvuran ve ITP tanısı alan 23 yaşında gebe bir kadını bildirmiştir. Gen dizisi analizinde bileşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Ferrari ve ark bebeklik döneminde muhtemelen trombositopeniye bağlı olarak açıklanamayan kanamalarla gelen ve 57 yaşına kadar Evans sendromu yanlış tanısıyla takip edilen bir hastayı bildirmiştir.

Rekombinant insan ADAMTS13 (rhADAMTS13) kalıtsal TTP olgularında kullanımına dair faz-3 çalışması devam eden bir tedavidir. Enzim düzeyi ve aktivite artışı ile vWF multimer düzeyinde düşüş doza bağımlı özellik gösterir. Uluslararası gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından kalıtsal TTP olguların tedavisi için yeni onaylanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, cTTP, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile ortaya çıkan çok nadir bir durumdur. İlk olarak yenidoğan döneminde veya çocukluk çağında ortaya çıkabilir, ancak nadiren ergenlik veya yetişkinlikte görülür. Periferik kan yaymasında şistosit (parçalanmış eritrositler), tanıyı destekleyen bir işarettir. Hastalığın erken teşhisi, uygunsuz tedavileri ve organ hasarına bağlı morbiditeleri önleyebilir. Bunun yanı sıra kongenital TTP'nin MSS vaskülitiyle birlikteliği açısından bu vaka literatürdeki tek vaka olup, eşlik edebilecek vaskülitik tabloların farkındalığı ve ileri tetkik ihtiyacı açısından bu vakanın önem teşkil ettiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: kongenital TTP, trombositopeni, iskemik inme, vaskülit

Kaynaklar

1. Skeith L, Hurd K, Chaturvedi S, Chow L, Nicholas J, Lee A, Young D, Goodyear D, Soucie J, Girard L, Dufour A, Agbani EO. Hypercoagulability and Inflammatory Markers in a Case of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Complicated by Fetal Demise. J Clin Med. 2022 Nov 30;11(23):7115. doi: 10.3390/jcm11237115. PMID: 36498688; PMCID: PMC9737388.
2. Gallivan CD, Conrad DM, Kew AK. A case of congenital TTP presenting with microganiopathy in adulthood. BMC Hematol. 2014 Sep 12;14(1):16. doi: 10.1186/2052-1839-14-16. PMID: 25243071; PMCID: PMC4168056.
3. Soffer MD, Bendapudi PK, Roberts DJ, Edelson PK, Kuter DJ, Ecker JL, Bryant A, Goldfarb IT. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with placental abruption despite maternal improvement: a case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Jun 15;20(1):365. doi: 10.1186/s12884-020-03051-2. PMID: 32539690; PMCID: PMC7296940.
4. Ahmad R, Natiq M, Aziz M. Upshaw-Schulman Syndrome. J Coll Physicians Surg Pak. 2015 Oct;25 Suppl 2:S97-9. doi: 10.2015/JCPSP.S9799. PMID: 26522217.
5. Majeed Memon A, Ali N. Blood film says it all! Rare case of congenital TTP misdiagnosed as ITP. Int J Pediatr Adolesc Med. 2019 Jun;6(2):58-60. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.02.005. Epub 2019 Feb 20. PMID: 31388548; PMCID: PMC6676363.
6. Özkan Tekin T, Özçelik İÖ, Eşkazan AE. Edinsel (immün) trombotik trombositopenik purpura. Ar MC, editör. Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemiler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.16-24.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-124 **Referans Numarası: 396**

HEPATOSPLENOMEGALİ VE HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTADA TANISAL İKİLEM

Zeynep Saraç[1], Metban Mastanzade[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi

Giriş: Karaciğer ve dalağın anormal büyümesi olan hepatomegali ve splenomegalinin klinik bulguları, metabolik, konjestif, neoplazik, enfeksiyöz, toksik ve inflamatuar durumları içeren geniş bir ayırıcı tanı listesini kapsamaktadır. Yaygın nedenler arasında lösemi, lenfoma gibi hematolojik neoplaziler yer alırken daha nadir nedenler arasında depo hastalıkları, erişkin yaşta özellikle amiloidoz akla gelmelidir.

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), hematopoietik kök hücrelerde klonal proliferasyon ile kendini gösteren, farklı şekilde klinik seyri olan hematolojik malign hastalıklardır. Primer miyelofibroz (PMF), bu grupta yer alan ve kemik iliğinde fibrozis, ekstramedüller hematopoez, splenomegali bulguları ile başvuran ilerleyici seyir gösterebilen nadir bir alt tiptir. Genetik olarak en sık JAK2 V617F mutasyonu ile ilişkilidir.

Burada dirençli hipertansiyon nedeniyle izlemde olan bir hastada hepatosplenomegali ve sol ventrikül kalınlığı dikkate çekmesi ile tanısal yaklaşımda tasarlanabilecek yolun sunulması amaçlandı.

Olgu:52 yaşında kadın hasta, dirençli hipertansiyon nedeniyle değerlendirildi. Hepatomegali (190 mm) ve splenomegali (157 mm) saptanan hastada kan sayımında yönlendirici bulgu yoktu (Hb: 13,2 g/dl, WBC: 7150/µl, Plt: 324.000/µl). Periferik yayma ile MPN düşünülen hastada kemik iliği biyopsisi kararı verildi. Bu arada ekokardiyografisinde 1,5 cm'ye ulaşan perikardiyal efüzyon, sol ventrikül hipertrofisi, EF %60, hafif kapak yetersizlikleri saptandı. Ayırıcı tanıda birikim hastalığı olarak özellikle ventrikül duvar kalınlığı dikkate alınarak amiloidoz yönünde kardiyak MR ile görüntüleme gerçekleştirildi. Sol ventrikül duvar kalınlığı belirgin artmış (bazal 11 mm, mid 17 mm, apikal 22 mm), hafif hipokinezi, mid-wall kontrast tutulumu (%5–10) olduğu gözlendi. Bulgular hipertrofik kardiyomiyopati ya da ön tanımız amiloidoz ile uyumlu bulundu.

Bu arada T20mCi Tc-00m PYP sintigrafisi interventriküler septum bazalinde kosta uptake ile eş seviyede aktivite tutulumu ile semikantitatif grade 1 olarak değerlendirildi. Kalp/kontralateral toraks oranı 1.saat 1.4, 3.saat 1.5 saptanması nedeniyle ATTR amiloidoz miyokard tutulumu açısından şüpheli bulundu. AL amiloidoz yönünde monoklonal gamopati taraması negatif sonuçlandı. Kemik iliğinde retikülin lif artışı, belirgin hiperselülarite, her üç seride hiperplazi ve polimorfik megakaryosit toplulukları izlendi. Moleküler incelemede JAK2 V617F mutasyonu pozitif bulundu. ATTR amiloidoz mutasyon analizi şüpheli tutulum yönünde talep edildi. Mutasyonsuz ATTR olasılığı ile ve erken evre PMF tanısı konularak izleme alındı.

Tartışma: Olgu ile organomegali yönünde değerlendirmede KMN'den PMF tanısı alan ventrikül duvar kalınlığı ve organomegali ayırıcı tanısal yaklaşım ile TTR amiloidoza yaklaşım sunulması amaçlanmıştır. Kalpteki anormal proteinin bu infiltratif birikimi ilerleyici ve potansiyel olarak ölümcül kısıtlayıcı kardiyomiyopatiye neden olur. Protein yanlış katlanması, kalıtsal ATTR amiloidozunda dengesizleştirici bir mutasyona ikincil olarak veya eskiden senil sistemik amiloidoz (SSA) olarak bilinen vahşi tip ATTR amiloidozunda (wtATTR) görüldüğü gibi yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelebilir.

Amiloid kardiyomiyopatisinin tanınması, kardiyak görüntüleme ve tanı stratejilerindeki gelişmeler sayesinde artmaktadır, ancak hastalığın sıklığı ve özellikleri konusunda sorular devam etmektedir. Etiyolojisi belirlenemeyen hipertrofik kardiyomiyopatili yaşlı hastalarda TTR amiloid kardiyomiyopatisi ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: primer miyelofibroz, amiloidoz

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-125 **Referans Numarası: 397**

SİNONAZAL LENFOMA VAKASI

Gökhan Burul[1], Sena Beyazyıldırım Besli[1], İstemi Serin[1]

[1]Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

Baş-boyun bölgesinde yer alan lenfomalar arasında sinonazal yerleşimli olanlar oldukça nadirdir ve tüm non-Hodgkin lenfomaların sadece %0,2–2'si bu gruba girmektedir. Bu anatomik bölgede gelişen lenfomaların büyük bölümü T hücreli ya da NK/T hücreli alt tiplerdir. Buna karşın, B hücreli lenfomalar nadir görülür (1).

B hücreli lenfomalar genelde daha iyi prognoz gösterirken, T hücreli sinonazal lenfomalar sıklıkla kötü sonuçlanır. Sinonazal lenfomalar, morfolojik olarak heterojen yapıda olmaları ve anatomik olarak değişken, erişilmesi güç bölgelerde yer almaları nedeniyle tanıda genellikle geç fark edilir. Bu tümörler, başlangıçta enfeksiyon ya da nazal polip gibi iyi huylu durumları taklit edebilir (2).

Bu olgumuzda nazal kavitede gelişen primer diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) vakasını sunuyoruz. Bu olgu nazal tümörlerin sadece küçük bir kısmını oluşturur. Bu bölgede olası tanı seçeneklerinin fazla olması ve lezyonların tespitinin güçlüğü nedeniyle bu tür vakaların paylaşılması önemlidir. Ayrıca, bu lezyonlar erken teşhis edilmediğinde mortalite artabileceğinden, hastaların prognozunun iyileştirilmesi için farkındalık ve dikkatli değerlendirme gereklidir

Vaka sunumu: 66 yaşında erkek hasta, alın bölgesinde belirgin şişlik, sol göz kapağında ödem ve burun tıkanıklığı şikayetleriyle hastaneye başvurdu. Hasta, şikayetlerinin yaklaşık beş ay önce tek taraflı burun tıkanıklığı şeklinde başladığını belirtti.

Fizik muayenede frontal bölgede ağrısız ve sert kıvamda bir şişlik ve kitle görünümü mevcuttu. Sol nazal vestibülün lümeni kapalıydı. Ayrıca sol göz kapağında ödem ve pitozis izlendi (Şekil 1). Ağız içi ve orofarenkste patolojik bulguya rastlanmadı. Boyun muayenesi doğaldı. Aksiller ve inguinal lenf bezlerinde büyüme yoktu. Hepatosplenomegali bulgusu da saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 10.2×10^9/L, hemoglobin: 15.3 g/dL, trombosit: 371×10^9/L, LDH: 167 U/L, beta-2 mikroglobulin 2.2 mg/L, sedimantasyon hızı 7 mm/saat olarak saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olup, HIV, Hepatit B ve C serolojileri negatif bulundu.

Lezyonun derinliği ve yayılım sınırlarını belirlemek amacıyla yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde, sol frontal bölgeden başlayıp sol maksiller bölgeye yayılan ve kemik destrüksiyonuna eşlik eden patolojik kitle tespit edildi. Lezyon, ayrıca sol gözde ekzoftalmusa neden olmaktaydı (Şekil 2). Göğüs, karın ve pelvis bölgelerinde nodal ve ekstranodal tutulum izlenmedi. Beyin invazyonu da saptanmadı.

Sol nazal kaviteden alınan derin doku biyopsisinde, histopatolojik incelemede büyük atipik lenfoid hücreler içeren lenfoma infiltrasyonu saptandı. İmmünohistokimyasal analizde neoplastik lenfoid hücrelerde CD20 ve CD10 pozitifliği ile birlikte c-myc %40, Bcl-2 %35 ve Bcl-6 %60 oranında pozitif gözlendi. Ki-67 proliferasyon indeksi ise %80 olarak belirlendi. Patoloji raporu, lenfomanın Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, germinal merkez fenotipi olduğunu bildirdi. Fluoresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile yapılan incelemede MYC geninde translokasyon saptanırken, BCL2 ve BCL6 genlerinde herhangi bir genetik yeniden düzenleme izlenmedi.

Hastanın yatışı planlanarak 11 Haziran 2025 tarihinde DA-R-EPOCH (doz ayarlı rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin) protokolü ve intratekal kemoterapi tedavisine başlandı. BOS örneğinin Giemsa boyamasında, x10 büyütme alanında her alanda birer atipik mononükleer hücre saptandı. İki kür DA-R-EPOCH tedavisi sonrası çekilen 18-florodeoksiglukoz (18F-FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) incelemesinde; bilateral frontal ve maksiller sinüsleri dolduran, komşu kemik yapılarda destrüksiyon oluşturan kitlesel lezyonda belirgin boyutsal regresyon ve tam metabolik yanıt saptandı (Şekil 4). Hastanın kemoterapisinin R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) protokolüyle toplam 6 kür olacak şekilde tamamlanması planlandı. Raporun yazıldığı dönemde, hasta dördüncü kür sistemik ve intratekal kemoterapi tedavisine başlamış durumdaydı.

Tartışma: Sinonazal NHL nadir görülmekle birlikte, tanı ve tedavi sürecinde önemli zorluklar barındırmaktadır. Bu lezyonlar, anatomik boşluklar içerisinde gelişip nazal kavite, sinüsler veya nazofarenkse doğru yayılım gösterebilmekte, ancak genellikle erken dönemde belirgin semptom vermemektedir. Klinik bulgular genellikle nonspesifiktir ve sinüzit gibi sık görülen benign hastalıkları taklit edebilir. En sık karşılaşılan semptomlar arasında burun tıkanıklığı, baş ağrısı, epistaksis ve tek taraflı yüz ya da burun şişliği yer almakta; nadir durumlarda ise diplopi veya bulanık görme gibi semptomlar görülebilmektedir (6).

Literatürde Batı toplumlarında sinonazal lenfomaların büyük çoğunluğunu B hücreli tipler oluştururken, Asya toplumlarında, özellikle Hong Kong'da yaşayan Çinli hastalar ve Japon hastalarda T hücreli sinonazal lenfomaların daha sık rapor edildiği bildirilmiştir (3,4).

Chalastras ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %58,3'ünde en sık rastlanan histolojik tipin diffüz büyük B hücreli lenfoma olduğu; bunu anjiyosentrik lenfoma (%16,67) ve lenfoplazmasitoid lenfoma (%8,33) tiplerinin izlediği bildirilmiştir (5). Bu sonuçlar, sinonazal lenfomaların heterojen bir grup olduğunu ve alt tiplerin görülme sıklığının etnik ve coğrafi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Kubat ve arkadaşlarının sunduğu bir olgu raporunda, görme azalması ve burun tıkanıklığı ile başvuran hastaya başlangıçta invaziv fungal sinüzit ön tanısıyla cerrahi müdahale yapılmış; ancak patolojik inceleme sonucunda NK/T hücreli lenfoma tanısı konulmuştur. Bu vakada, kemoterapi başlanmasına rağmen hasta tedavinin altıncı ayında yaşamını kaybetmiştir (7). Bu olgu, sinonazal lenfomalarda erken tanının mortaliteyi doğrudan etkileyebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

MD Anderson Kanser Merkezi'nde sinonazal lenfoma tanısı almış 70 hastanın değerlendirildiği geniş serili bir çalışmada, beş yıllık progresyonsuz sağkalım %57, genel sağkalım ise %52 olarak bildirilmiştir (8). Bu veriler, modern tedavi yaklaşımlarına rağmen hastalığın halen önemli bir prognostik risk oluşturduğunu göstermektedir.

Sinonazal lenfomaların tanısı sıklıkla gecikir, çünkü klinik ve görüntüleme bulguları daha yaygın nazal hastalıklarla benzerlik gösterir. Bu nedenle sinonazal bölgede saptanan kitlelerde malignite olasılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalı, kesin tanı için doku biyopsisi yapılmalıdır. Tedavi başarısı, erken tanı ve hastalığın doğru evrelenmesine bağlıdır. Lenfomalar, nazal kavite ve paranazal sinüslerde izlenen kitlelerin ayırıcı tanısında daima akılda tutulmalıdır.

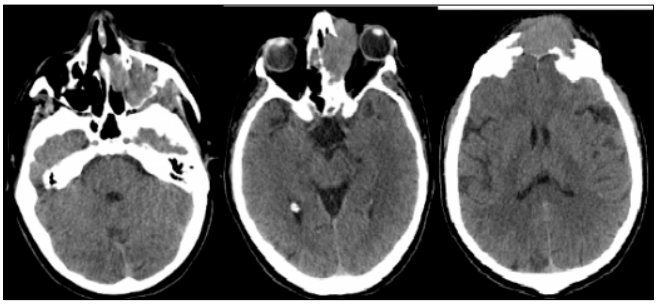
Anahtar kelimeler: Sinonazal lenfoma, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, nazal kavite

Kaynaklar

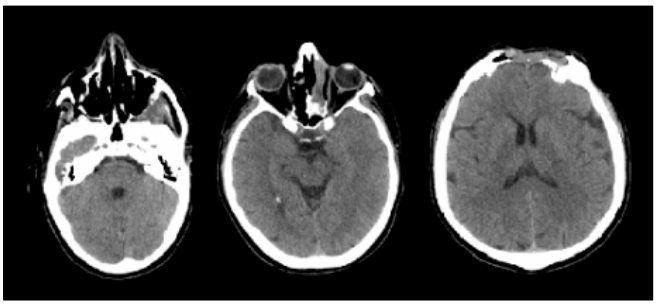
1. Kennedy K, Tremblay C, Zhang E, Tsang G, Kiwan R. Non-Hodgkins lymphoma of the nasal cavity: A case report. Radiol Case Rep. 2023 Sep 8;18(11):4091-4093.
2. Lu NN, Li YX, Wang WH, Jin J, Song YW, Zhou LQ ve diğerleri. Primer nazal diffüz büyük B hücreli lenfomanın klinik davranışı ve tedavi sonucu. Kanser. 2012;118(6):1593–1598.
3. Frierson H, Innes D, Mills S, Wick M. Sinonazal Hodgkin dışı lenfomanın immünofenotip analizi. Hum Pathol. 1989;20:636-42.
4. Ng CS, Chan JK, Lo ST, Poon YF. Immunophenotypic analysis of non-Hodgkin's lymphomas in Chinese. A study of 75 cases in Hong Kong. Pathology. 1986 Oct;18(4):419-25. doi: 10.3109/00313028609087562. PMID: 3493470.
5. Chalastras T, Elefteriadou A, Giotakis J, Soulandikas K, Korres S, Ferekidis E, Kandiloros D. Non-Hodgkin's lymphoma of nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological and immunohistochemical study. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2007 Feb;27(1):6-9. PMID: 17601204; PMCID: PMC2640014.
6. Shohat I, Berkowicz M, Dori S, Horowitz Z, Wolf M, Taicher S, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 2004;97:328-31.
7. Kubat G, Mülazimoğlu S, Kaygusuz G, Küçük B, Yorulmaz İ. İnvaziv fungal sinüzit ile karışan sinonazal ekstranodal NK/T hücreli lenfoma: Olgu sunumu. KBB-Forum. 2013;13:98-103.
8. Longsdon M, Ha C, Kavadi V, Cabanillas F, Hess M, Cox J. Nazal kavite ve paranazal sinüslerin lenfoması. Kombine modalite tedavisi ile iyileştirilmiş sonuçlar ve değişen prognostik faktörler. Cancer. 1997;80:477-88.



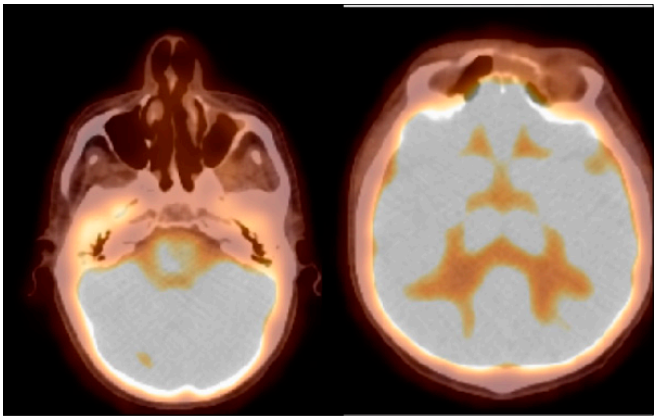
Şekil 2. Hastanın başvuru sırasında çekilen aksiyel BT görüntüsünde, sol frontal-etmoid ve sol maksiller sinüsleri tutan, nazal kaviteye yayılan yumuşak doku dansitesinde yer kaplayıcı lezyon.



Şekil 1. Başvuru sırasında, lezyonun yer aldığı bölgeyi gösteren hastanın klinik görüntüsü.



Şekil 3. Bir kür tedavi sonrası çekilen aksiyel BT'de sol frontal- etmoid sinüs kaynaklı, sol maksiller sinüsün tüm duvarlarına ve sol orbitanın medial kesimine uzanımı olan ilgili kemik yapılarda litik-destrüktif alanlara neden olan kitlesel lezyon gerileme gösterdi.



Şekil 4. Üç kür kemoterapi sonrası elde edilen 18-florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesinde; kitlesel lezyonda tam metabolik yanıt ve belirgin boyutsal küçülme gözlendi.



Şekil 5. Üç kür kemoterapi sonrası, lezyonun yer aldığı bölgeyi gösteren hastanın klinik görüntüsü.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-126 **Referans Numarası: 401**

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İLE SEYREDEN KRONİK LENFOSİTİTK LÖSEMİ VAKASI

Ebru Kavak Yavuz[1], Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

[1]Dicle Üniversitesi

Özet: Kronik lenfositik lösemi (KLL) yetişkinlerde çok sık görülmesine rağmen, sinir sisteminin KLL tutulumu ile olan komplikasyonlar çok nadirdir(1). Vakada leptomeningeal ve orbital tutulumu olan bir KLL hastası sunulmaktadır. Bu tutulum paterni için standart bir tedavi protokolü yoktur. Hastamız kemoimmunoterapi sonrası ibrutinib ile idame tedavisi verildi ve hastada nörolojik semptomları tamamen düzeldi.

Vaka: 48 yaşında kadın hasta ev hanımı 2018 yılında KLL tanısı alıyor. 17 p delesyonu negatif hasta tedavisiz takip ediliyor. Bilinen hastalık öyküsü yok. Hasta görmede azalma şiddetli başağrısı ve çift görme şikayeti ile başvurdu. Şikayeti yaklaşık 2 haftadır mevcuttu. Yapılan laboratuvar incelemesinde WBC: 156 10e3/uL, Hbg: 9.2 g/dL, platelet: 188 10e3/uL, lenfosit: 128.41 10e3/uL, kreatinin: 1.07 mg/dL, üre:48 mg/dL, LDH:534 U/L, sodyum:134 mmol/L, potasyum: 3.38 mmol/L, sedimentasyon:38 mm/saat saptandı. Yapılan görüntülemelerde karaciğer 180 cm dalak 180 cm görüldü. Ayrıca aksiller, inguinal ve boyunda çok sayıda lenfadenomegali saptandı. Hastanın başağrısı ve görmede azalma ve çift görme şikayetleri için göz konsültasyonu yapıldı. Değerlendirme sonucunda bilateral grade 3 papil ödem saptandı. Nörolojik değerlendirmede ayrıntılı kranyal görüntülemelerde patoloji saptanmadı. Beyin omurilik sıvı(BOS) örneklemesi yapıldı. Nöromyelitis optika ve diğer nörolojik hastalıklar için sonuçlar negatif olarak saptandı. Menenjit için yapılan incelemelerde sonuçlar negatif olarak değerlendirildi. BOS direk mikroskobik incelemede KLL ile uyumlu yaygın lenfosit saptandı. Hasta başağrısı ve görme ile ilgili septomları KLL nörolojik tutulum olarak değerlendirldi. R-FC kürü verildi. Kür sonrası kontrol gözdibi incelemesinde hastanın grade 3 olan bilateral papil ödemin düzeldiği görüldü ve başağrısı şikayeti önemli ölçüde azaldı. İdame tedavisinde ibrutinib başlanan hasta rutin kontrollerine gelmek üzere eksterne edildi.

Tartışma: Hastamız intraorbital ve leptomeningeal hastalıktan kaynaklanan nörolojik semptomlarla başvurdu. KLL'nin ilk bulgusu olarak leptomeningeal hastalık son derece nadirdir(2). Yapılan geniş çaplı bir KLL otopsi çalışmasında vakaların sırasıyla %20'sinde ve %8'inde beyin ve leptomeningeal tutulum bildirilmiştir. Bu çalışma KLL'li hastalarda MSS tutulumunun yeterince teşhis edilmediğini göstermiştir. Başka bir çalışma, KLL'li hastalarda yapılan 97 otopsinin 14'ünde (%14) orbital tutulum olduğunu ortaya koymuştur(3). Yapılan çalışmaların hiçbiri leptomeningeal yayılım ile KLL evresi veya süresi arasında bir korelasyon göstermemiştir. KLL'de MSS tutulumu için standart risk faktörleri sistematik olarak araştırılmamıştır(4).

KLL'nin MSS tutulumunun klinik belirtileri heterojendir ve baş ağrısı, kranial sinir felci, serebellar bulgular, görme sorunları ve motor veya duyusal eksiklikleri içerir. Görüntüleme çalışmaları KLL'nin MSS tutulumu için yeterli kanıt sağlamaz. Tanı genellikle lomber ponksiyon ile doğrulanır. Mevcut olguda, BOS örneğinde yaygın lenfosit mevcuttu. Bu vakada travmatik lomber ponksiyon sonucu periferik kan lökositleriyle kontamine olmuş bir BOS örneği olası değildir. Çünkü örnekte hiç eritrosite rastlanmadı ve hiç miyeloid hücre görülmedi.

MSS tutulumu olan KLL hastalarının optimal tedavisi belirsizdir. Bu tür hastaların çoğu, radyoterapi veya sistemik kemoterapi ile birlikte veya tek başına intratekal kemoterapi içeren tedavi görür. En sık kullanılan intratekal kemoterapi ilaçları, tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan metotreksat, sitarabin ve kortikosteroidlerdir. Hastamız mevcut haliyle yüksek riskli bir hasta kemoimmunoterapiye iyi ve hızlı yanıt verdi.

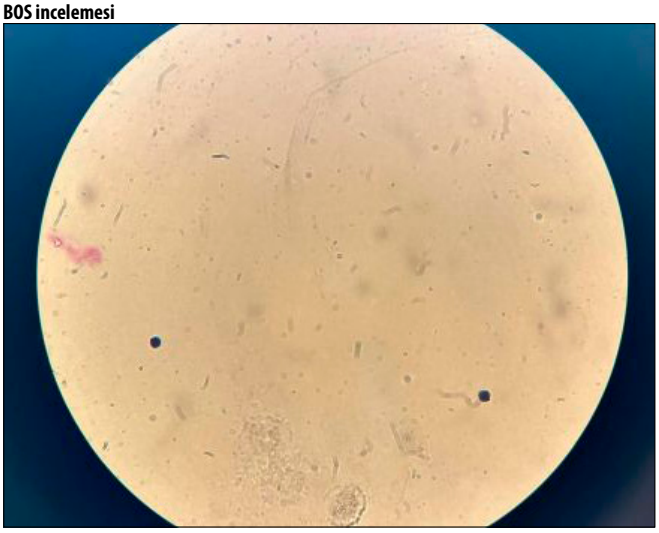
Genel olarak, nörolojik tutulumu olan KLL hastalarının prognozu kötüdür. Bu hasta grubunda sistemik kemoimmünoterapiye dayalı tedavi semptomların hızlı düzeltmesi için en etkili tedavidir.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Nörolojik Tutulum, Diplopi,

Kaynaklar

1. Da Silva, Rodrigo Lopes. Spectrum of neurologic complications in chronic lymphocytic leukemia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2012, 12.3: 164-179.
2. Bower, James H., et al. The neurologic complications of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Neurology, 1997, 48.2: 407-412.
3. Ferry, Judith A., et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. The American journal of surgical pathology, 2007, 31.2: 170-184.
4. Moazzam, Alan A., et al. Chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement: report of two cases with a comprehensive literature review. Journal of Neuro-Oncology, 2012, 106.1: 185-200.

BOS incelemesi



Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-127 **Referans Numarası: 406**

DİRENÇLİ İTP SAHNESİNDE ROMİPLOSTİM İLE 3 SAHNE: ZAFER, SÜKUNET VE ERKEN VEDA

Tugba Usta Sarı[1], Metban Mastanzade[1], Yunus Çatma[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş:İmmün trombositopeni (İTP), trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların aracılık ettiği artmış çevresel yıkım ve kemik iliğinde megakaryosit fonksiyon bozukluğu ile karakterize, edinsel ve heterojen bir otoimmün hematolojik hastalıktır. Tanı, sekonder trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile konulmakta olup, klinik spektrum asemptomatik trombositopeniden yaşamı tehdit eden kanamalara kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Hastalığın ilk basamak tedavisi kortikosteroidlerdir; ancak yanıt alınamayan veya relaps gelişen olgularda intravenöz immünglobulin, rituksimab, splenektomi ve trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri (eltrombopag, romiplostim) gibi ikinci basamak seçenekler devreye girer.

TPO reseptör agonistleri, STAT3, ERK ve AKT yolaklarını aktive ederek megakaryosit proliferasyonu ve trombosit üretimini uyarırken, aynı zamanda immün modülatör etkiler de gösterebilirler. Bu ajanların klinik kullanımı ile dirençli olgularda anlamlı hematolojik yanıt oranları bildirilmiştir.

Romiplostim, literatürde yüksek oranda yanıt elde edilebilmesiyle öne çıkmakla birlikte, klinik pratikte farklı yanıt paternleri gözlenebilmektedir. Bu çalışmada merkezimizde romiplostim tedavisi uygulanmış, dirençli İTP tanılı üç olgunun klinik seyirlerini ve elde edilen farklı yanıtları paylaşmayı amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1: On dokuz yaşında kadın hasta, kortikosteroid, IVIG, eltrombopag ve avatrombopag tedavilerine yanıtsız olarak başvurdu. Başvuru sırasında trombosit sayısı 19.000/µL olup ciltte yaygın ekimozlar mevcuttu, aktif kanama odağı saptanmadı. Eylül 2024'te romiplostim 1 mcg/kg dozunda başlandı ve haftalık trombosit düzeylerine göre doz ayarlamaları yapıldı. İlk doz sonrası trombosit sayısı 176.000/µL'ye yükseldi. Yedi aylık izlem

süresince trombosit değerleri 100.000/µL'nin üzerinde seyretti ve tedaviye bağlı yan etki gözlenmedi.

Olgu 2: Yetmiş yedi yaşında, 53 yıllık İTP öyküsü bulunan kadın hasta, daha önce kortikosteroid, splenektomi, azatioprin, danazol, rituksimab ve vinkristin tedavileri almış ancak trombosit değerleri kalıcı olarak 20.000/µL'nin altında seyretmişti. Eltrombopag tedavisine de yanıtsız kalmış olan hastada, Nisan 2025'te trombosit sayısı 4.000/µL iken romiplostim başlandı. Doz kademeli olarak 6 mcg/kg'a kadar yükseltilmesine rağmen trombosit değerleri 10.000/µL'nin üzerine çıkmadı. Hasta, romiplostime yanıtsız kabul edilerek tedavisi kesildi.

Olgu 3: Otuz yedi yaşında erkek hasta, Aralık 2023'te İTP tanısı almış, kortikosteroid, IVIG, eltrombopag, vinkristin ve rituksimab tedavilerine yanıtsız kalması üzerine splenektomi uygulanmıştı. Ancak splenektomi sonrası trombosit değerleri 10.000/µL'nin altında kalmaya devam etti. Ekim 2024'te romiplostim tedavisi başlandı. İlk doz sonrası trombosit sayısı 103.000/µL'ye yükseldi ve yanıtlı kabul edildi. Haftalık izlemde doz titrasyonu yapıldı, ancak Mayıs 2025'te trombosit değerleri yeniden 10.000/µL'nin altına düştü. Doz 7 mcg/kg'a kadar artırılmasına karşın hematolojik yanıt sürdürülemedi. Bu dönemde spontan dişeti kanamaları gelişti ve trombosit transfüzyonu gereksinimi oldu. Hasta "yanıt kaybı" olarak değerlendirildi ve tedavi sonlandırıldı.

Tartışma: Romiplostim, dirençli İTP'de etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. PLATON çalışmasında romiplostim ile tedavi edilen 100 hastanın verileri incelendiğinde, yeni tanı alanların %50'sinde, persistan İTP'lilerin %35'inde ve kronik İTP'lilerin %31'inde kalıcı trombosit yanıtı elde edildiği bildirilmiştir1. Ancak pratikte yanıt paternleri heterojen seyretmektedir. Bizim olgularımız bu çeşitliliği açıkça ortaya koymaktadır: ilk olgumuzda erken ve kalıcı yanıt, ikinci olguda belirgin yanıtsızlık, son olguda ise başlangıçta yanıt alınıp ilerleyen aylarda yanıt kaybı gözlenmiştir.

Bu farklılıklar, İTP'nin heterojen patofizyolojisi ve bireysel hasta faktörleri ile açıklanabilir. Romiplostimin hem etkinliği hem de olası yanıt kaybı göz önüne alındığında, tedavi planlaması hasta bazında yapılmalı, yakın hematolojik takip ve doz ayarlamaları titizlikle uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: immun trombositopeni, romiplostim

Kaynaklar

1- Mihaylov, G., Skopec, B., Sninska, Z. et al. PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia. memo 13, 227–234 (2020). https://doi.org/10.1007/s12254-020-00580-6

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-128 Referans Numarası: 407

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN TEDAVİSİNDE GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI ORAL DEMİR TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Nermin Keni Begendi[1], Mustafa Duran[1]

[1]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Amaç: Oral demir preparatlarının kullanımı, demir eksikliği anemisinin (IDA) tedavisinin temelini oluşturur. Çalışmalar, oral demir preparatlarının her gün yerine, gün aşırı uygulanmasının günlük tedaviye kıyasla daha iyi demir emilimi sağladığını bildirmiş olsa da, optimal tedavi stratejisi hala belirsizdir. IDA tedavisinde kullanılan günlük ve günaşırı uygulanan oral demir tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Method: Ocak 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında hematoloji polikliniğine IDA tanısı ile başvuran, 1x1 günlük ve 1x1 günaşırı oral +2 değerlikli demir preparatları verilen 60 hastanın başlangıç hemogram parametrelerini, hastaların 1. ve 2. ay sonuçları ile karşılaştırdık. Hastaların ortalama yaşı 46±17 idi ve %88,3'ü (n:53) kadındı. Oral demir preparatları, hastaların %46,7'sinde (n: 28) günde 1 kez ve %53,3'ünde (n:32) günaşırı 1 kez kullanıldı. Oral demir tedavisine başlanırken, hem günde 1 kez hem de günaşırı 1 kez pozolojide en çok tercih edilen preparat demir2 sülfattı. Sonuç: Günlük ve günaşırı demir tedavisi alan hastalarda bazale göre 1. ayda HB, HTC, MCV, MCHC, ferritin, demir ve transferrin satürasyonunda önemli bir artış gözlendi. Her iki tedavi protokolü karşılaştırıldığında, günlük 1x1 pozolojide tedavi alan hastalarda HB, HTC, MCV ve ferritin artışının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tartışma: Günlük ve günaşırı oral demir tedavisi alan hastalarda takiplerinde Hb ve diğer demir indekslerinde önemli artışlar görülmesine rağmen, iki tedavi kolu karşılaştırıldığında gözlemlenen artışlar arasında önemli bir fark görülmedi. Anahtar kelimeler: Anemi, demir eksikliği anemisi, oral demir tuzları, günlük oral demir tedavisi, günaşırı oral demir tedavisi.

Anahtar kelimeler: Anemi, demir eksikliği anemisi, oral demir tuzları, günlük oral demir tedavisi, günaşırı oral demir tedavisi.

Kaynaklar

1. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turk Pediatri Ars 2015;50(1):11–9. doi:10.5152/tpa.2015.2337.
2. Gamad N, Saha PK, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy, tolerability, and cost of oral iron preparations in iron-deficiency anemia in pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2021;47:3828–3841.
3. Lo JO, Benson AE, Martens KL, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. Eur J Haematol 2023; 110:123–130.
4. Thomas G. DeLoughery,1 Christian S. Jackson,2,3 Cynthia W. Ko,4 and Don C. Rockey5. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2024;22:1575–1583
5. Snook J, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut 2021;70(11):2030–51. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210.
6. Stoffel NU, von Siebenthala HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: how much and how often? Mol Aspects Med 2020;75:100865.
7. Anil Uçan a,*, Zeynep Irmak Kaya a, Ebru Özden Yilmaz a, İbrahim Vasi a, Müfide Okay Özgeyik, Comparing therapeutic effects of alternate day versus daily oral iron in women with iron deficiency anemia A retrospective cohort study. Medicine (2023) 102:30
8. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. Haematologica 2020;105(5):1232–9.
9. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol 2017;4(11):e524–33.
10. Prince Taylor, MSc 1 , Archit Jain, MSc 1 , Ali Hadi 1 , Alla Iansavitchene2 , Alejandro Lazo-Langner, MD MSc, FRCP. Daily Versus Non-Daily Oral Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deciency Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trial. The 66th ASH Annual Meeting Abstracts. Blood (2024) 144 (Supplement 1): 5261.https://doi.org/10.1182/blood-2024-202159
11. Kamath S, Parveen RS, Hegde S, Mathias EG, et al. Daily versus alternate day oral iron therapy in iron deficiency anemia: a systematic review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2024;397:2701–14. doi:10.1007/s00210-023-02817-7.
12. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: systemic review on advances in diagnosis and treatment. Eur J Intern Med 2017;42:16–23. doi:10.1016/j.ejim.2017.04.018.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-129 Referans Numarası: 409

GİNGİVAL HİPERPLAZİ İLE TANI ALAN MULTİPL MİYELOM OLGUSU

Yagut Allahverdizade[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Aslıhan Sezgin[1], Hasan Sami Göksoy[1]

[1]Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Bilinen ek hastalığı olmayan 51 yaşında erkek hasta, dış merkezde alt ve üst çenede gingival hiperplazi ve sol bacakta ağrı şikayetleriyle başvurdu. Sol bacak MR görüntülemelerinde T1 ve T2A hiperintens çok sayıda lezyon saptanması üzerine hasta merkezimize yönlendirildi.

Olgunun merkezimize yatış zamanı protein elektroforezi ve immunoelektroforez sonucu tabloda gösterilmiştir (Tablo 1). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonucu retikülin lif artışı grade 2-3 olarak, myelofibrozis 2/3 olarak değerlendirilmiş ve monotipik (lambda pozitif) atipik plazma hücre infiltrasyonu, multipl miyelom ile uyumlu saptanmıştır. Gingival biyopsi örneğinin histomorfolojik bulgular ve immunohistokimyasal incelemeler sonucu monoklonal (lambda tip) plazma hücre neoplazisi olarak değerlendirilmiştir. Yapılan biyokimyasal incelemelerde IgD seviyesi 11054 mg/dL olarak sonuçlanmıştır. Kemik iliği ve gingival biyopsinin genetik analizinde bir özellik saptanmadı.

Olgunun PET-BT görüntülemesinde sağ akciğer üst lobda, sol akciğer alt lobda, plevrada, sağ omuz kas dokusunda, psoas kası komşuluğunda hafif hipermetabolik yumuşak doku dansiteli lezyonel görünümler mevcuttur. Ayrıca, her iki humerus proksimalinde, sağ klavikula distalinde,

her iki femur distali, tibia proksimalinde ve her iki ayak tarsal-metatarsal kemiklerde litik lezyonlara eşlik eden artmış FDG tutulumları izlenmiştir. Olguya Dara-VRd kemoterapi rejimi verildi. Üç aylık tedavi sonunda gingival hiperplazide belirgin gerileme gözlendi. Protein elektroforezi ve IgD seviyesi 199 mg/dl'ye geriledi.

Tartışma: Multipl miyelom, plazma hücrelerinden kaynaklanan ve hematolojik malignitelerin yaklaşık %1'ini, tüm malignitelerin ise %0,1'ini oluşturan bir hastalıktır (1). Klinik olarak kemik ağrısı, litik kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Ancak ekstramedüller tutulum nadirdir (%7–20) ve en sık nazal kavite, üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde bildirilmiştir (2). Oral kavitede tutulum çok daha ender olup, özellikle gingival hiperplazi ile prezente olması literatürde sınırlı sayıda olguda rapor edilmiştir (3, 4, 5). Bu vakalar sıklıkla periodontal hastalık ya da reaktif hiperplazi gibi tanılar almaktadır. Dolayısıyla atipik klinik bulguların varlığında histopatolojik doğrulama büyük önem taşır.

IgD miyelomu, tüm miyelom olgularının %2'den azını oluşturur ve sıklıkla lambda hafif zincir ile ilişkilidir (6). Klinik olarak daha agresif seyir ve daha genç yaşta tanı alma eğilimi olduğu bildirilmiştir (7). Bizim olgumuzda da yüksek IgD düzeyi ve lambda monoklonalite saptanmıştır.

Günümüzde tedavi seçeneklerinde anti-CD38 monoklonal antikorları (ör. daratumumab) ve proteazom inhibitörleri ile immünomodülatörlerin kombinasyonu, özellikle ekstramedüller tutulumlu veya yüksek riskli miyelomlarda etkin bulunmuştur (8). Bizim olgumuzda da daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon kombinasyonu ile klinik belirgin düzelme sağlanmıştır.

Olgumuz, hem nadir bir IgD lambda tip miyelom olması hem de gingival hiperplazi ile ilk bulgu vermesi nedeniyle dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: gingival hiperplazi, IgD, miyelom

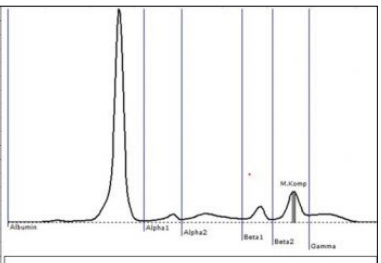
Kaynaklar

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-1107.
2. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. J Clin Oncol. 2011;29(28):3805–12.
3. Pisano JJ, Coupland R, Chen SY, Miller AS. Plasmacytoma of the oral cavity and jaws: a clinicopathologic study of 13 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83(2):265–271.
4. Jain S, Kaur H, Kansal G, Gupta P. Multiple myeloma presenting as gingival hyperplasia. J Indian Soc Periodontol. 2013;17(3):391-393. doi:10.4103/0972-124X.115652.
5. Santos-Silva AR, et al. Gingival involvement of multiple myeloma: A case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(4):E176–E179.
6. Zagouri F, et al. Immunoglobulin D myeloma: clinical features and outcomes in the era of novel agents. Leuk Lymphoma. 2014;55(5):1256–1260.
7. MacDougall KN, Rafay Khan Niazi M, Rehan M, Xue W, Dhar M. Immunoglobulin D Multiple Myeloma: A Rare Variant. Cureus. 2022;14(2):e21912.
8. Mele G, Derudas D, Conticello C, et al. Daratumumab-based regimens for patients with multiple myeloma plus extramedullary plasmacytomas or paraskeletal plasmacytomas: initial follow-up of an Italian multicenter observational clinical experience. Ann Hematol. 2024;103(12):5691-5701.

Tablo 1.

Protein elektroforezi			
	Sonuç	Birim	Fraksiyonları
Albumin	4,25	g/dL	63,40%
Alfa-1 Globulin	0,24	g/dL	3,60%
Alfa-2 Globulin	0,55	g/dL	8,20%
Beta-1 Globulin	0,38	g/dL	5,70%
Beta-2 Globulin	0,84	g/dL	12,50%
Gamma Globulin	0,44	g/dL	6,60%
Protein Total	6,7	g/dL	
A/G oranı	1,73		
İmmunoelektroforez			
IgA, serumda	39	mg/dL	
IgG, serumda	650	mg/dL	
IgD, serumda	11054	mg/dL	
IgE, serumda	11	mg/dL	
IgM, serumda	17	mg/dL	
Lambda hafif zincir	1670	mg/L	
Kappa hafif zincir	1390	mg/L	

Tablo 1. Protein elektroforezi ve immunoelektroforez sonuçları.



Grafik 1. Hastanın protein elektroforezi grafiği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-130 **Referans Numarası: 416**

TONSİL NON-HODGKİN LENFOMALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİYE YANIT VE PROGNOZUNUN ANALİZİ

Merve Yüksel[1], Berke Yurdakul[2], Gülcan Kökcü[1], Melis Bektaş[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

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

Giriş: Waldeyer halkası, baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkan diffüz büyük B hücreli lenfomanın (DBBHL) yaygın bir lokalizasyonudur ve Waldeyer halkası içinde tonsiller en sık görülen bölgedir. Baş ve boyun bölgesindeki Hodgkin dışı lenfomaların (NHL) yarısından fazlasını oluşturur ve bu hastaların yaklaşık %40-60'ı primer tonsil lenfoması (PTL) olarak ortaya çıkar. PTL'nin en yaygın histolojik alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır (DLBCL). PT-DLBCL hastalarının çoğunda lokalize hastalık (evre I/II) görülür, radyoterapi ile birlikte veya konsolidasyonsuz kemoterapi en yaygın tedavi yaklaşımıdır. Bu lenfomaların klinik ve radyolojik özelliklerini anlamak, özellikle bu malignitelerin belirgin insidansı ve ayırt edici patofizyolojisi göz önüne alındığında, mevcut bilgiyi artırmak ve tedavi yaklaşımlarını incelemek için öneme sahiptir.

Method: Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında son 15 yılda Tonsil Lenfoma tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Kohortta 2010 -2025 yılları arasında toplam 34 hasta bulunmaktaydı. Demografi, semptomlar, klinik ve tedavi detaylarını içeren veriler analiz edildi.

Bulgular: Başlangıçta çalışmamızda tonsil lenfoması tanılı 60 hasta vardı, takipsiz (n = 26) hastayı dahil etmedik. Toplam 34 hastanın %35.2'i kadın (n=12), %64.7'si (n=22) erkek ve ortalama tanı yaşı 53,26'du. Hastalar genellikle disfaji, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik şikayetleri ile başvurdu ve büyük çoğunluğunda B semptomu yoktu. Hipertansiyon ve diyabet mellitus en sık saptanan iki komorbidite idi. Tanı ağırlıklı olarak eksizyonel biyopsiye (%90) dayanıyordu ve histopatolojik değerlendirmede DBBHL'nin en yaygın alt tip olduğunu ortaya koydu. Tanı alan hastaların çoğunluğu %55.5 aktif sigara içicisi ve daha önce sigara içme öyküsüne sahipti. Ki-67 ile gösterilen proliferatif indeksi medyan değeri %80'dı , %82.4 hastada tanı sırasında B semptomu yoktu ve dokuda EBV tüm hastalarda negatifdi. Tanı anında hastaların büyük çoğunluğu %73.5(n=25) evre 1-2, geri kalanlar ise %26.5 (n=10) evre 3-4'dü. Hastalar, çoğunlukla birinci basamak tedavi olarak R-CHOP %82.3'ü, diğer birinci basamak tedaviler ise daha az yaygın olmakla birlikte; R-Bendamustin, R-CHOP/DHAP, mini-R-CHOP, R-Lenalidomid, CHOP idi (Tablo-1). Diğer birinci basamak tedaviler, daha az yaygın olmakla birlikte, R-CVP, R-CHOP/DHAP idi. Yalnızca 3 hastanın kemoimmunoterapi ile birlikte radyoterapi aldığı görüldü. İlk sıra tedavi sonunda 31 (% 91.2) hastada tam yanıt elde edilirken, 2 hasta(%5.8) primer refrakter, 1 (%2.9) hastada nüks izlendi. . Çalışmamızda ortalama takip süresi 37.9 (3.8-157.9) aydır ve toplam 34 hastadan %85.3 (n=29) hayatta olup, 5 tanesi (%14.7) ölmüştür. Tüm hastalarda ortalama OS 129.2 ay (95% CI 106.6-151.7) , 5 yıllık OS % 82.9 PFS değerlendirildiğinde tüm hastalarda ort 139.9 ay, 5 yıllık PFS ise %86 olarak saptandı(Şekil 1-2).

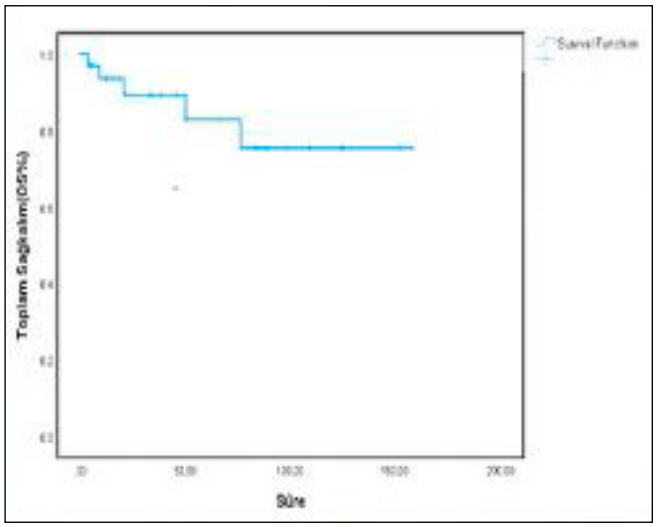
Sonuç: Tonsil lenfomalar özellikle baş boyunda şişlik ve yutma güçlüğü, tonsillerde asimetri ile prezente olup, farklı histolojik alt tipler ve en sık da DBBHL saptanmıştır. % 90 yakın beş yıllık OS ve PFS sahip olup ,bulgular, tonsiller lenfomaları anlamada kapsamlı, çok yönlü analizlerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, Tonsil lenfoma, Prognoz

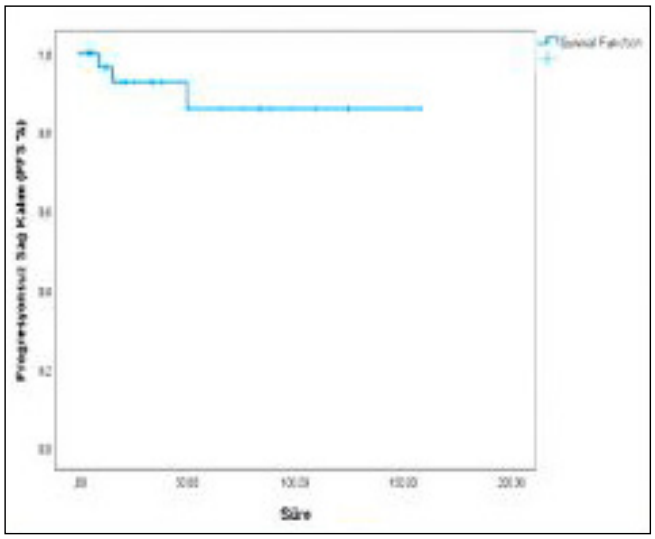
Kaynaklar

1. Jorge A Florindez , Izidore S. Lossos , Juan Pablo Alderuccio. Localized DLBCL of the Tonsil: A U.S. Population-Based Survival Analysis,Blood 138(2021) 2522-2524, 63rd ASH Annual Meeting Abstracts
2. Mohammadianpanah M, Omidvai S, Mosalei A, Ahmadloo N. Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10- year experience. Ann Hematol. 2005;84(4):223-6.
3. Salplahta D, Comănescu MV, Anghelina F, Ioniță E, Mogoantă CA, Anghelina L. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring. Rom J Morphol Embryol. 2012;53(4):1057-60.
4. Rajabato W, Chandika V, Harahap AS. Unilateral Tonsillar Swelling as a Manifestation of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): Case Report. Maedica (Bucur). 2021 Dec;16(4):750-752.

5. Jia J, Chen W. Role of radiation therapy in primary tonsil large B cell lymphoma: a SEER-based analysis. Radiat Oncol. 2021 Oct 2;16(1):193.



Şekil 1. Toplam Sağkalım Analizi



Şekil 2. Progresyonsuz Sağ Kalım Analizi

Tablo1. Hastaların Bazal Karakteristik ve Klinik Özellikleri

ÖZELLİKLER		N (34)	%
Ortalama Tanı Yaş (Median)		55,5(22-82)	
Cinsiyet			
Erkek		22	64.7
Kadın		12	35.2
Histopatolojik Alt Tip	DBBHL -GC	10	33.3
	DBBHL -ABC	20	66.6
	FL- BBHL(G3)	2	5.8
	MCL	1	2.9
	MZL	2	5.8
	PTCL-NOS	1	2.9
EBV(Doku)	Negatif	26	86.5
	Pozitif	0	0
	Kayıp	8	23.5
Ki-67 % Median	%0		
LDH	>Üst sınır	7	20.6
	<Üst sınır	21	61.8
Evre	1-2	23	67.6
	3-4	11	32.3
B Semptom	Var	28	82.4
	Yok	5	14.7
R-IPI	Çok iyi	13	38.2
	İyi	15	44.2
	Kötü	4	11.8
Sigara	Aktif İçici	10	29.4
	Ex smoker	5	14.7
	Non Smoker	12	35.3
	Bilinmeyen	7	20.6
Ekstranodal Tutulum	Yok	5	14.7
	Var	29	85.3
Ki Tutulumu	Var	5	14.7
Birinci Sıra Tedavi	R-CHOP	26	76.4
	Mini R-CHOP	2	5.8
	R-CHOP/R-DHAP	1	2.9
	R-Lenalidomid	2	5.8
	CHOP	1	2.9
	R-Bendamustin	2	5.8
Tedavi Sonu Yanıtı	CR	32	94.2
	Progress	2	5.8
OPKHN	Var	1	2.9
	Yok	33	97.1
Sağ Kalım	Evet	29	85.3
Exitus	Evet	5	14.7

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-131 **Referans Numarası: 417**

TAM KAN SAYIMINDA YÜKSEK VEYA OKUNAMAYAN MPV DEĞERİ OLAN HASTALARIN GENETİK DAĞILIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sultan Aydın[1], Fatma Betül Özen[1], Ayşe Öz[1], Aysel Ünal[2]

[1]Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji, Sbü Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Tıbbı Genetik, Sbü Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Trombositler adezyon ve agregasyon fonksiyonları ile primer hemostazda görev almaktadır. Trombosit hastalıkları temel olarak burun kanaması, diş eti kanaması, menoraji gibi mukozada ve peteşi, ekimoz gibi deride olan kanamalarla karakterizedir. Ancak ailesel kanama öyküsü olmadan da bakılan tam kan sayımındaki ipuçları ile kalıtsal, kalitatif trombosit fonksiyon bozukluklarının tanısı konulabilmektedir.

Amaç: Tam kan sayımında yüksek veya okunamayan MPV değeri olan hastalarda kalıtsal, kalitatif trombosit hastalıkları tanısı koymak için yapılan genetik testlerin sonuçlarını geriye dönük değerlendirmek.

Materyal-Metod: Çocuk Hematoloji bölümüne başvuran MPV değerleri 11 üstünde veya okunamayan MPV değerleri olan trombositopenisi olan veya olmayan tüm makrotrombositli hastalarda ABCG5, ABCG8, ACNT1, ACTN1, ADAMTS13, ANKRD26, AP3B1, C3, CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CYCS, DGKE, ETV6,FLI1 FLNA, FYB, FYB1, GATA1, GATA2, GBA, GFI1B, GP1BA, GP1BB, GP9, HOXA11, ITGA2B, ITGB3, LYST, MASTL, MECOM, MPL, MYH9, NBEAL2, PRKACG, PTPN11, RBM8A, RUNX1, SLFN14, SMPD1, SRC, STXBP2, TBXAS1, TERC, TERT, THBD, TUBB1, VWF, WAS,WIPF1, MPIG6B, ANO6, ARPC1B, BLOC1S3, BLOC1S6, CD19, CD81,CDC42, CTC1, DIAPH1, DNAJC21, DTNBP1, EFL1, FERMT3, GP6, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, P2RY12, PLA2G4A, RASGRP2, SAMD9, SAMD9L, SRP54, STIM1, STN1, TBXA2R, VIPAS39, VPS33B genlerini kodlayan bölgeler ve kodlayan ekzonların ekzon-intron bağlantı bölgeleri içeren 87 gen için oluşturulan trombositopeni paneli çalışılmıştır.

Bulgular: Burada 17 hastayı geriye dönük inceledik. Aslında bu hastaların sadece vücutta kolay morarma, ekimoz gibi mukozal kanama bulguları vardı. Kız çocuklarının menstruasyon kanamaları düzenli ve miktar olarak normal idi. Ciddi kanama öyküleri yoktu. Bu hastaların bu hafif mukozal kanamaları nedeniyle yapılan kan tetkiklerinde PT, aPTT ve fibrinojen

değerleri normal iken tam kan sayımlarında ya trombosit değerleri hafif düşük veya normal iken tüm hastalarda MPV değerleri okunamamış veya yüksek saptandı. Hepsinin ortak özelliği periferik yayma değerlendirilmelerinde trombositler büyük idi. Bu hastaların bir ebeveyninde de makrotrombosit olduğunu saptadık. Glanzmann Trombastenisi, Bernard-Soulier Sendromu, MYH9 bozukluğu sıklıkla karşılaşılmak ile birlikte Sitosterolemi 1, Stormorken sendromu, GNE related trombositopeni, Noonan sendromu ve Vwf tip 2B gibi nadir genetik hastalıklarda saptandı (Resim-Tablo 1).

Sonuç: Tam kan sayımında MPV değerinin 11 üzerinde olan, okunamayan ve sayısal değer göstermediğinde trombosit hastalıkları tanısı koymak için genetik tarama yapmak tanı koymada yol göstericidir. Bu çalışma tam kan sayımı değerlendirilirken MPV değerlerinin de dikkatle incelenmesi gerektiğini göstermiştir. Makrotrombosit saptanan olguların mutlaka ebeveyn ve kardeşlerinde de tarama yapmak önemlidir.

Anahtar kelimeler: Trombosit fonksiyon bozukluğu; makrotrombosit; ortalama trombosit hacmi(MPV); kanama diatezi; trombositopeni

Kaynaklar

1. Kunishima, S., & Saito, H. (2006). Congenital macrothrombocytopenias. Blood Reviews, 20(2), 111–121. https://doi.org/10.1016/j.blre.2005.08.001
2. Ghosh, K., Bhattacharya, M., Chowdhury, R., Mishra, K., & Ghosh, M. (2018). Inherited Macrothrombocytopenia: Correlating Morphology, Epidemiology, Molecular Pathology and Clinical Features. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 34(3), 387–397. https://doi.org/10.1007/s12288-018-0950-0
3. Althaus, K., & Greinacher, A. (2009). MYH9-Related Platelet Disorders. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 35(02), 189–203. https://doi.org/10.1055/s-0029-1220327
4. Wang, C.-H., Liang, W.-C., Lin, P.-C., & Jong, Y.-J. (2022). Combination of thrombocytopenia and hypocalcemia may indicate the possibility of Stormorken Syndrome with STIM1 mutation. Pediatrics & Neonatology, 63(2), 198–199. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.08.013
5. del Castillo, J., Tool, A. T. J., van Leeuwen, K., van Alphen, F. P. J., Brands, M. M., Suijker, M. H., Meijer, A. B., Hoogendijk, A. J., & Kuijpers, T. W. (2024). Platelet proteomic profiling in sitosterolemia suggests thrombocytopenia is driven by lipid disorder and not platelet aberrations. Blood Advances, 8(10), 2466–2477. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012018

Hasta sonuç tablosu

Tablo 1. Hastaların laboratuvar değerleri ve mutasyon sonuçları

	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Plt sayısı (/mm3)	MPV değeri	Genetik mutasyon	Hastalık adı
E.O	1 y	Kız	75 000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*PTPN11* geni; NM_002834.5 c.218C>T(p.Thr73Ile) (Heterozigot)	Noonan Sendromu 1
P.T	16 y	Kız	130 000	13 PY: Büyük trombositler	*CD36* geni, NM_001001548.2 (c.1255-1G>A) (Heterozigot)	Platelet glikoprotein IV eksikliği
H.A	10 y	Kız	157 000	13,3 PY: Büyük trombositler	*CD36* geni, NM_001001548.2 (c.1255-1G>A) (Heterozigot) *ITGB3* geni, NM_000212.3 c.1852G>T (p.Gly618Cys) (Homozigot)	Platelet glikoprotein IV eksikliği Glanzmann Trombastenisi
F.K	16 y	Kız	139 000	13 ve okunmuyor PY: Büyük trombositler	*CD36* geni, NM_001001548.2 (c.1255-1G>A) (Heterozigot) *ACTN1* geni, NM_001130004.2 (c.2192T>G) (Heterozigot)	Platelet glikoprotein IV eksikliği, Kanama bozukluğu, trombosit tip 15
H.A	9 y	Erkek	92 000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*ABCG8* geni; NM_022437.3 (c.2T>C (p.Met1Thr) (Homozigot)	Sitosterolemi 1
S.K	17 y	Kız	169 000	12,4 PY: Büyük trombositler	*ITGB3* geni; NM_000212.3 c.1558G>A (p.V520I) (p.Val520Ile) (Heterozigot)	Glanzmann Trombastenisi
H.M.T	16 y	Erkek	120000	12,1 PY: Büyük trombositler	*MYH9* geni; NM_002473.6 c.4274_4295del2bp (Heterozigot)	MYH9 bozukluğu
R.E	4 y	Kız	30000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*GP1BB* gen; Glycoprotein Ib Platelet Subunit Beta NM_000407.4 c.423C>A (p.Q141*) (P.Gln141*) (Homozigot)	Bernard-Soulier Sendromu
G.E.G	16 y	Kız	130000	12,5 PY: Büyük trombositler	*STIM1* gen: NM_003182567.1 c.1067A>G (p.Glu356Gly) (Heterozigot)	Stormorken sendromu (Otozomal dominant)
M.E	5 y	Erkek	20000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*GP9* gen c.701C>G (Homozigot)	Bernard-Soulier Sendromu
F.E	6 y	Kız	20000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*GP9* gen c.701C>G (Homozigot)	Bernard-Soulier Sendromu
H.R.Y	4 aylık	Erkek	2000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*GNE* gen; NM_005476.7 c.2108A>G (p.Asp703Gly) (Homozigot)	GNE related trombositopeni
İ.Ş	15 y	Kız	230000	12,2 PY: Büyük trombositler	*ITGB3* geni; NM_000212.3 c.1558G>A (p.V520I) (p.Val520Ile) (Heterozigot)	Glanzmann trombastenisi
G.P	16 y	Kız	167000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*TULP1* geni (C.13187C>T) p.Arg4407er, (Heterozigot) *MCCG2* gen (c.1015G>A) (Heterozigot)	Glanzmann trombastenisi
Z.Ö	14 y	Kız	140000	12,3 PY: Büyük trombositler	*MYH9* geni; NM_002473.6 c.4274_4295del2bp (Heterozigot)	MYH9 bozukluğu
İ.V.N	17 y	Kız	98000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*ABCG8* geni; NM_022437.3 (c.1237G>C (p.Met1Thr) (Heterozigot)	Sitosterolemi 1
M.İ.Ç	14 Y	Kız	20000	Okunmuyor PY: Büyük trombositler	*VWF* geni: NM_000552.5 c.3109-16C>T (Heterozigot)	Vwf tip 2B

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-132 **Referans Numarası: 419**

SEKONDER MSS LENFOMASINDA ALIŞILMADIK HİSTOLOJİ

Ekin Kırcalı[1], Selin Merih Urlu[1], Merve Yüksel[2], Güldane Cengiz Seval[2], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Merkezi sinir sistemi (MSS) lenfomaları nadir görülen agresif lenfomalardır. Sekonder MSS lenfomaları, yakın yerleşimli kemik iliğinden doğrudan yayılım, nörovasküler demetler yoluyla sentripetal yayılım ya da hematolojik yayılımla MSS'ye göz eden lenfomaları ifade eder. MSS lenfomaları % 95 diffüz büyük B hücreli lenfoma histolojisine sahipken, marjinal zon lenfomanın (MZL) MSS tutulumu oldukça nadirdir. Biz de burada, MSS'de sekonder MZL tutulumu olan bir olguyu paylaşmaktayız.

Olgu: 33 yaşında erkek hasta, nöbet sebebiyle kaldırıldığı acil serviste çekilen beyin BT' de bilateral parietal kitle tanısı almış. Kitle en geniş yerinde 46 mm çapında görüldü, sekonder lenfoma tutulumunu destekler şekilde kitle içi hemoraji alanları mevcuttu. Merkezimize başvurduğunda kitlenin yerleşimi ve hastanın onam vermemesi sebebiyle stereotaksik biyopsi elde edilemedi. Periferik kolay ulaşılabilir lenfadenopati (LAP) bulunmadığından acil LAP eksize edilemedi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) lomber ponskiyonla alınarak örnekten sitoloji ve akım sitometri çalışıldı. Sitoloji ve akım sitometri MZL ile uyumlu bulundu. Dış merkezde eşzamanlı olarak yapılan kemik iliği biyopsisi de MZL ile uyumlu sonuçlandı. Hastada sekonder MSS tutulumlu evre IV MZL tedavisine MATRIX (metotreksat, ara-c, rituksimab) ile başlandı. Tiyotepa temin edilemediğinden endikasyon dışı onayla imatinib de tedaviye eklendi. Bir kür tedavi sonunda kitlenin tama yakın gerilediği görüldü ve hasta tekrar nöbet geçirmedi. Halen ikinci kür tedavisini alan hastada konsolidatif otolog kök hücre nakli de planlandı.

Tartışma: MSS lenfomaları % 95 diffüz büyük B hücreli lenfoma histolojisine sahipken, marjinal zon lenfomanın (MZL) MSS tutulumu oldukça nadirdir. Dura tutulumu daha yaygındır ve parankim/ lemptomeninks tutulumu daha az görülür (kolaylıkla primer dura mater maligniteleriyle karışabilir). Burdaki vakanın aksine, literatürdeki az sayıdaki vakanın 60' lı yaşlarda olduğu bildirilmiştir. Nadirlik nedeniyle standart optimal tedavisi olmamakla birlikte, agresif beyin lenfomalarındaki gibi BOS' a geçişi iyi olan kemoterapötik yaklaşım ve pekiştirme tedavileri (RT/ otolog kök hücre nakli) uygun görülmektedir.

Anahtar kelimeler: merkezi sinir sistemi lenfoması, beyin lenfoması, diffüz büyük B hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Central Nervous System Lymphoma. Keva Green; Sunil Munakomi; Jeffery P. Hogg. May 28, 2024.
2. An international multicenter retrospective analysis of patients with extranodal marginal zone lymphoma and histologically confirmed central nervous system and dural involvement. Sunderland et al, Cancer Med. 2019 Dec 5;9(2):663–670. doi: 10.1002/cam4.2732

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-133 **Referans Numarası: 422**

JAK2V617F POZİTİF ESANSİYEL TROMBOSİTOZA EŞLİK EDEN HERMANSKY PUDLAK SENDROMU VE DBBHL BİRLİKTELİĞİ

Sena Baytar[1], Guldana Zulfaliyeva[2], Melis Dila Özer Çerme[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

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

Giriş: Hermansky Pudlak Sendromu (HPS) prevalansı 1-9/1.000.000 olan OR geçişli; okulakutanöz albinism (OKA), trombosit fonksiyon bozukluğu ve lizozomlarda seroid lipofuskin birikimi ile prezente olan nadir bir hastalıktır. HPS'de trombositlerde dens (yoğun) granüller yoktur, buna bağlı olarak kanama diyatezi görülmesi beklenir. Laboratuvar incelemesinde trombosit sayısı normal veya artmış, kanama zamanı uzamış, koagülasyon testleri normal olarak saptanabilir. OKA'lı bireylerde trombositlerin elektron mikroskopik incelemesinde dens granüllerin görülmemesi ile HPS

tanısı konur. HPS'de AP3B1 mutasyonu sonucu gelişen immün yetmezliğe sekonder olarak lenfoproliferatif hastalık sıklığının arttığı bildirilmiştir. Biz burada HPS tanısı ile takip edilirken trombositoz ayırıcı tanısı sonrasında *JAK2*V617F pozitif esansiyel trombositemi (ET) tanısı alan, ve bu tanılar ile takipteyken diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) gelişen bir olgu sunduk.

Vaka: Okulokutanöz albinizmi olan kadın hasta; kolay morarma, burun kanaması, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile başvurdu, aile bireylerinden kız kardeşinde OKA ve kolit sebebiyle ileal stoma açılma öyküsü olduğu öğrenildi. OKA, kanama diyatezi ve aile öyküsü bulunan hastanın trombositleri elektron mikroskopisi ile incelendi. Elektron mikroskopik incelemede dens granüllerin olmadığı görülen hastaya HPS tanısı kondu.

Hasta Ekim 2013'de tetkiklerinde trombositoz (2,151 x 10^9/L) saptanması üzerine tarafımıza tekrar başvurdu. Yapılan tetkiklerde kanama zamanı uzamış (14 dakika) ve trombosit agregasyon testinde kollajen, ristosetin, epinefrin ile düşük agregasyon görüldü. *BCR::ABL1* negatif, *JAK2V617F* mutasyonu pozitif olan hastaya ET tanısı kondu, hidroksiüre tedavisi başlandı. 2016 yılından beri takiplerine düzenli gelmeyen hasta, Mart 2025'de ağız içinde yara, yutkunamama, boyunda şişlik ve konuşmada zorluk şikayetleri ile tekrar başvurdu. Laboratuvar incelemesi Tablo 1'de görüldüğü gibiydi. Fizik muayenesinde sağ orofarenksden orta hatta kadar ulaşan kitle, sol submandibular bölgede ve sol servikal zincirde lenfadenopati (LAP) saptandı. BT'de sağ tarafta orofarenks lateral duvarından lümene doğru büyüyen, orofarenks hava pasajını daraltan 40x58x38mm boyutlarında malign natürde kitle, solda submandibular gland superiorundan mandibula korpus inferior kesimine ve sol masseter kasına doğru uzanan submandibular glandı ve masseter kasını infiltre ettiği düşünülen 60x64x51 mm boyutlarında kitle saptandı. PET-BT'de bilateral submandibulerde, bilateral üst jugüler ve sağ orta jugüler düzeyde en belirginleri sol submandibuler düzeyde yaklaş 4 cm boyutunda olmak üzere SUVmaks:56.1 olan multiple LAP'lar görüldü (Şekil 1a-b-c). Sol submandibuler bölgedeki lezyona tru-cut biyopsi yapıldı, evre IIIA DBBHL (Germinal Merkez Fenotip, Bcl-6(+)/ Bcl-2(+) /C-myc (>%40)-*Double* Ekspresyon) tanısı konan hastaya R-CHOP protokolünde tedavi başlandı. İlk kür sonrası orofarenksteki kitlede belirgin regresyon izlendi. Aktif tedavi alan hastanın 4 kurs R-CHOP sonrası interim PET-BT çekilmesi planlandı.

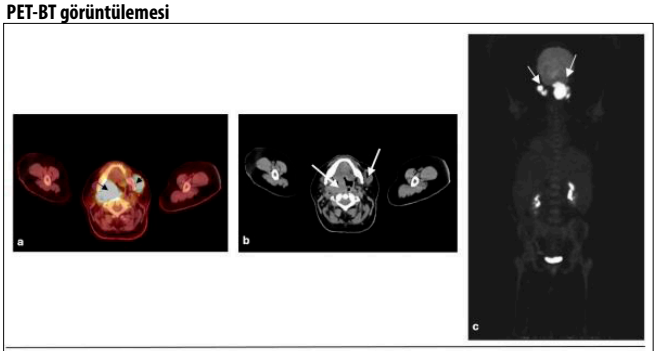
Tartışma: Trombositlerdeki dens granüller serotonin, ADP, ATP, gibi küçük moleküller, polifosfatlar ve kalsiyum içerir. Hemostazın gerçekleşebilmesi için vasküler hasar alanlarında trombosit aktivasyonuyla dens granüllerden bu maddelerin salgılanması gerekir. HPS'de dens granüller yoktur, buna bağlı olarak kanama diyatezi görülür. Vakada bahsedilen hastada OKA görülmesi, kanama diyatezinin, aile öyküsünün eşlik etmesi ve laboratuvar incelemesinde kanama zamanının uzun saptanması HPS'yi destekler niteliktedir. Nadir bir durum olan ET, birincil trombositozun en sık sebebidir. ET'de genellikle, ikincil trombositozlardan daha yüksek trombosit sayısı ve daha uzun süreli trombositoz gözlenmektedir. Tanısı ikincil trombositoz nedenlerinin dışlanmasından sonra, kemik iliği biyopsisinde hastalığa ait bulguların ve sıklıkla *JAK2/CALR/MPL* gen mutasyonlarından birinin gösterilmesi ile konur. ET'de, özellikle ekstrem trombositoz durumlarında, edinilmiş vWF eksikliğine bağlı olarak kanama diyatezinin eşlik edebileceği bildirilmiştir. HPS'nin her biri başka bir gende spesifik bir mutasyonla ilişkili olan birkaç alt tipi vardır. Alt tiplere göre, oküler manifestasyonların, kanamaya eğilimin, pulmoner fibrozun, inflamatuar manifestasyonların ya da nötropeninin görülme sıklığı değişebilmektedir. Literatürde sıklıkla nötropeni ile seyreden HPS-2 alt tipine sahip nodüler lenfosit predominant Hodgin lenfoma gelişen iki olgudan bahsedilmiştir. AP3B1protein kompleksi nötrofillerde, NK ve sitotoksik T hücrelerinde lizozom oluşumu için gerekli protein kompleksidir. HPS'de, özellikle HPS-2 alt tipinde, bu proteinde görülen mutasyon sonucunda NK/T hücre aktivitesinde bozukluk gelişebilir; bu bozukluk sonucunda özellikle Hodgin Lenfoma gelişme sıklığının artabildiğinden bahsedilmiştir. Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %25-30'unu oluşturan DBBHL tipik olarak nodal veya ekstranodal bir bölgede hızla büyüyen bir kitle veya LAP ile prezente olur. Hastaların %30'unda ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi B semptomları görülür. DBBHL evrelemesinde son yıllarda daha yüksek duyarlılığı sebebiyle PET-BT kullanılır. DBBHL moleküler olarak incelendiğinde başlıca germinal merkez ve aktive B hücresi benzeri olmak üzere iki alt gruba ayrılır. DBBHL immünfenotipik olarak incelendiğinde ise *MYC* ve *BCL-2* ve/veya *BCL-6* ekspresyonuna göre *double* veya *triple* ekspresyonlu lenfoma olarak sınıflandırılır, bu grupların R-CHOP tedavisine yanıt üzerinde etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Kanama diyatezi bulunan bireylerde ayırıcı tanılar arasında HPS bulunmalıdır. HPS'de ciddi düzeyde görülen trombositozda ikincil nedenler ve ET de düşünülmelidir. HPS zemininde görülen immün yetmezlik tablosu ilerleyen süreçte lenfoproliferatif hastalıklara zemin hazırlayabilir, hastalar bu açıdan da takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hermansky Pudlak Sendromu, Esansiyel Trombositoz, trombosit fonksiyon bozukluğu, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Kaynaklar

1. GAHL, W. (no date) Orphanet: Hermansky-Pudlak syndrome. Available at: https://www.orpha.net/en/disease/detail/79430#:~:text=A%20rare%20multi%2Dsystem%20disorder,pulmonary%20fibrosis%2C%20or%20granulomatous%20colitis. (Accessed: 29 August 2025).
2. Mutation Analysis of Patients with Hermansky-Pudlak Syndrome: A Frameshift Hot Spot in the HPS Gene and Apparent Locus Heterogeneity Oh, Jangsuk et al. The American Journal of Human Genetics, Volume 62, Issue 3, 593 – 598
3. Introne, Wendy J., et al. "Hermansky-pudlak syndrome." (2021).
4. Lorenzi, Luisa, et al. "Occurrence of nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma in hermansky-pudlak type 2 syndrome is associated to natural killer and natural killer T cell defects." PloS one 8.11 (2013): e80131.
5. Li, Wei, et al. "New insights into the pathogenesis of Hermansky–Pudlak syndrome." Pigment Cell & Melanoma Research 35.3 (2022): 290-302.
6. Huizing, Marjan, et al. "Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics." Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 9.1 (2008): 359-386.
7. Toro, Jorge, Maria Turner, and William A. Gahl. "Dermatologic Manifestations of Hermansky-Pudlak Syndrome in Patients With and Without a 16–Base Pair Duplication in the HPS1 Gene." Archives of dermatology 135.7 (1999): 774-780.
8. Combaluzier, Sophie, et al. "Cytological diagnosis of classic myeloproliferative neoplasms at the age of molecular biology." Cells 12.6 (2023): 946.
9. Vannucchi, Alessandro M., and Paola Guglielmelli. "What are the current treatment approaches for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia?." Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2017.1 (2017): 480-488.
10. Venkat, Rathnam K., et al. "Risk of bleeding in patients with essential thrombocythemia and extreme thrombocytosis." Blood Advances 8.23 (2024): 6043-6054.
11. Tondi, Francesca, et al. "Hermansky-Pudlak Syndrome: From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies." IUBMB life 77.5 (2025): e70025.
12. Padala SA, Kallam A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
13. Sehn, Laurie H., and Gilles Salles. "Diffuse large B-cell lymphoma." New England Journal of Medicine 384.9 (2021): 842-858.

PET-BT görüntülemesi



Şekil 1. Şekil a ve b'de sol ok, şekil c'de sağ ok ile gösterilen alanlarda orofarenks düzeyinde sağda hipofarenkse uzanımı da izlenen hava sütununda belirgin daralmaya yol açan yaklaşık 6 x 5,5 cm boyutundaki yumuşak doku-nodüler lezyonda çok yoğun artmış FDG tutulumu ve şekil a ve b'de sağ ok, şekil c'de sol ok ile gösterilen alanda sol submandibuler düzeyde mandibula soluna ve cilt altı alana uzanımı da izlenen yaklaşık 4 cm boyutunda olmak üzere yoğun-çok yoğun artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodları izlenmektedir.

Tablo 1. Hastanın Mart 2025'te başvuru anındaki laboratuvar bulguları.

PARAMETRELER	DEĞERLER	NORMAL ARALIK
WBC	15 x 10^9 /L	4.5-11x10^9/L
HEMOGLOBİN	6,6 g/dL	12-16 g/dL
HEMATOKRİT	%22,8	%37-45
MCV	71,7 fl	80-95 fl
MCHC	28,9 g/dL	32-36 g/dL
TROMBOSİT	1.84 x 10^9/L	150-400x10^9/L
NÖTROFİL	12.1 x10^9/L	2.5-8 x10^9/L
LENFOSİT	1.3x10^9/L	1-4 x10^9/L
FERRİTİN	15.5 ng/ml	11-307 ng/mL
PT	14.02 sn	9.6-13.4 sn
APTT	24.29 sn	29.5-40.8 sn
KANAMA ZAMANI	≥9 dk	4-9 dk
vWF ANTİJENİ	%100,4	%50-150
vWF RICOF	%45,3	%50-150
FVIII	%134,8	%50-150

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-134 **Referans Numarası: 423**

10 RENKLI AKIM SİTOMETRİ İLE NORMAL VE MALİGN PLAZMA HÜCRELERİNİN İMMÜNFENOTİPİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Mesude Yılmaz Falay[1], Sanem Meral[2], Abdullah Ağıt[3], Tarık Ercan[4], Hasan Atilla Özkan[5], Ömür Gökmen Sevindik[7], Itır Sirinoğlu Demiriz[6], Lokman Karataş[1], Mahmut Çarın[1]

[1]İstinye Üniveristesi Tıp Fakültesi
[2]İstanbul Medipol Mega Hastanesi
[3]Bahçelievler Medikal Park Hastanesi
[4]Göztepe Medikal Park Hastanesi
[5]Pendik Medikal Park Hastanesi
[6]Liv Ulus Hastanesi
[7]Florance Nightingale Hastanesi

Son yıllarda, multipl miyelom (MM) hastalarından oluşan geniş seriler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, tedaviye yanıtın ve prognozun daha iyi değerlendirilmesi için kemik iliğinde (Kİ) minimal rezidüel hastalığın (MRD) akış sitometrisi ile izlenmesinin klinik yararlılığını göstermiştir. Ancak hem laboratuvarlarda kullanılan spesifik protokoller ve antikor panelleri halen standardize değildir hem de plazma hücreleri oldukça heterojendir ve olgunlaşma durumuna, Ig izotip ekspresyonuna ve yaşam süresine göre farklı immünfenotipik özellik göstermektedir. Yine monoklonal antikor tedavilerinin de immünfenotipi etkilediğini bilmekteyiz. Halen hiçbir belirteç malign plazma hücreleri , normal plazma hücreleri ve reaktif plazma hücreleri arasında net bir ayrım yapmak için yeterli özgüllük sağlamamaktadır.

Laboratuvarımızda aynı monoklonal antikor paneli kullanılarak, aynı örnek hazırlama prosedürleri ve koşulları altında normal , neoplastik plazma hücrelerinde hastalar arası fenotipik heterojenlik derecesini tespit etmek, MRD takibi için hastaya özgü immünfenotipi belirlemek ve bir data havuzu oluşturmak için hem tanı hem de MRD takibinde CD45, CD19, CD20, CD27, CD28, CD56, CD81, CD117, CD200, cyt-Anti-Kappa ve Cyt-Anti-Lamdadan oluşan 2 tüplü 10 renk panel çalıştığımız 48 MM olgumuzu retrospektif olarak inceledik. Bu verilerle CD38 floresan yoğunluğunu, CD28, CD81, CD117, CD200'ü normal ve neoplastik plazma hücrelerini ayırt etmede daha duyarlı bulduk. Örnek sayımız arttığında daha netleşicektir. Ayrıca panelimize prognostik faktör olarak plazmoblast oranı ve proliferasyon indexlerini de dahil edip çalışmayı devam devam ettiricez.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, MRD, Akım Sitometri, İmmünfenotipleme, Normal Plazma Hücresi, Malign PLazma Hücresi

Kaynaklar

Flores-Montero, Juan, et al. "Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma." Leukemia 31.10 (2017): 2094-2103.

Paiva B, Puig N, Cedena MT, de Jong BG, Ruiz Y, Rapado I, Martinez-Lopez J, Cordon L, Alignani D, Delgado JA, van Zelm MC, Van Dongen JJ, Pascual M, Agirre X, Prosper F, Martín-Subero JI, Vidriales MB, Gutierrez NC, Hernandez MT, Oriol A, Echeveste MA, Gonzalez Y, Johnson SK, Epstein J, Barlogie B, Morgan GJ, Orfao A, Blade J, Mateos MV, Lahuerta JJ, San-Miguel JF. Differentiation stage of myeloma plasma cells: biological and clinical significance. Leukemia. 2017 Feb;31(2):382-392. doi: 10.1038/leu.2016.211. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27479184; PMCID: PMC5439510.

Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, Sanoja L, Puig N, Lecrevisse Q, Vidriales MB, van Dongen JJ, Orfao A. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Cytometry B Clin Cytom. 2016 Jan;90(1):61-72. doi: 10.1002/cyto.b.21265. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26100534.

Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L, Lin P, Jorgensen JL, Orfao A, Van Dongen J, Rawstron AC. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. Cytometry B Clin Cytom. 2016 Jan;90(1):26-30. doi: 10.1002/cyto.b.21249. Epub 2015 Jul 6. PMID: 25907102; PMCID: PMC7511978.

Chemlal D, Pochard C, Jacquier V, Bruyer A, Gabellier L, Fornero L, Vempère C, Machura A, Requirand G, Robert N, Bret C, Cartron G, Vincent L, de Boussac H, Moreaux J, Herbaux C. CD200 immune checkpoint expression is associated with inferior outcome in multiple myeloma patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. Oncoimmunology. 2025 Dec;14(1):2532226. doi: 10.1080/2162402X.2025.2532226. Epub 2025 Jul 20. PMID: 40684280; PMCID: PMC12283004.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-136 **Referans Numarası: 427**

AL AMİLOİDOZ SEYRİNDE PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU

Mustafa Kağan Erener[1], Ali Ahadzade[2], Batuhan Bulan[2], Guldana Zulfaliyeva[2], Dilek Keskin[3], 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
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Multipl myelom (MM) ve sistemik hafif zincir amiloidozu (AL amiloidoz), temelde farklı plazma hücre hastalıkları olup AL amiloidoz, MM'li hastaların %10-15'inde tanı anında, bir o kadar hastanın da seyri sırasında gelişebilmektedir. PHL, plazma hücreli neoplazilerin nadir ve agresif seyreden bir formu olup çevresel kanda plazma hücre oranının ≥%5 olması olarak tanımlanır. PHL olgularının nadir olması ve bu konuyla ilgili geniş ölçekli klinik çalışmaların yapılamaması nedeniyle standardize edilmiş tedavi protokolü mevcut değildir. Güncel çalışmalarda, venetoklaksın t(11;14) pozitif olgularda hastalık yanıtında öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Bu vaka bildiriminin amacı MM seyrinde PHL görülebilmekte iken AL amiloidoz seyrinde PHL gelişimi ile ilgili verinin olmamasıdır.

Bilinen kronik hastalık öyküsü ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 71 yaşında kadın hasta, Kasım 2021'de iki aydır sebat eden bacaklarda şişlik, sağ alt ekstremitede kızarıklık, akıntı şikayeti ile hastaneye başvurmuş. Tetkiklerde nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbüminemi saptanmış olup ileri tetkiklerinde serum immunelektroforezde lambda monoklonal proteini görülerek kemik iliği biyopsisi alındığında %40 plazma hücresi ve fokal alanda damar duvarında ince bir tabaka şeklinde polarize ışıkta elma yeşili röfle veren amiloid birikimi fark edilerek hasta birimimize yönlendirildi. Kemik iliğinin FISH analizinde t(11;14) saptandı. Hasta lambda hafif zincir renal amiloidoz (renal evre: 2, kardiyak evre: 3) olarak kabul edilip CyBorD (Siklofosfamid + Bortezomib + Deksametazon) tedavisi başlandı. CyBorD ile yanıt elde edilememesi üzerine BMD (Bortezomib + Melfalan + Deksametazon) tedavisine geçildi. BMD sonrasında 6 ay tedavisiz izlenen hastanın serum lambda düzeyinde artış olması nedeniyle Kasım 2023 yılında Daratumumab monoterapisi başlandı. Daratumumab tedavisi altında yeterli yanıt elde edilemeyen hasta t(11;14) pozitifliği nedeni ile venetoklaks planlandığı sırada takibi bıraktı. Hasta Kasım 2024'te bacakta yaygın ödem, yürüme güçlüğü, nedeniyle tekrar başvurduğunda pansitopeni ve çevresel kan yaymasında (Resim 1) yaygın plazma hücreleri görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyon biyopsisi yenilendi ve siklin D1 (+) lenfoplazmositoid morfolijide hücre infiltrasyonu görüldü. PHL olarak değerlendirilen hastaya venetoklaks + deksametazon tedavisi başlandı. Venetoklaks tedavisi altında hastanın hemogram parametrelerinin seyri Tablo 1'de gösterilmiştir.

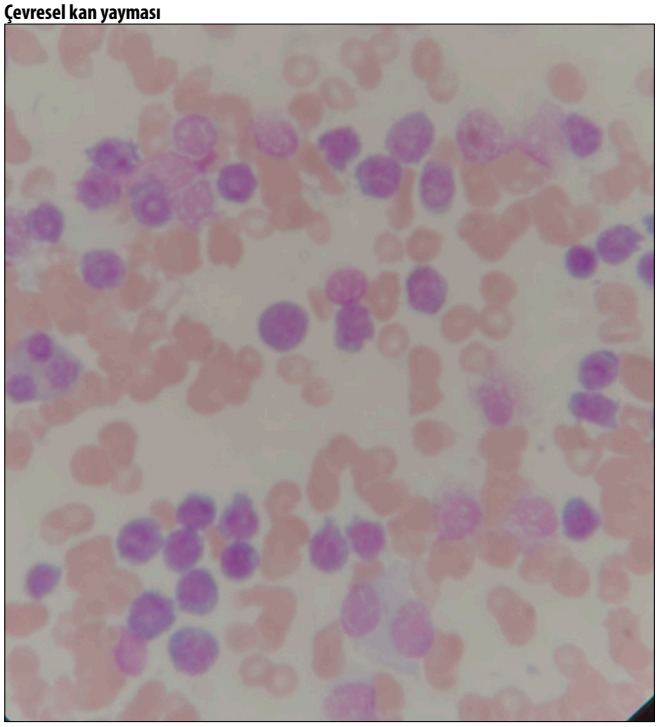
Plazma hücre diskrazilerinde AL tanısı sonrası MM gelişmesi, AL amiloidoz ile eş zamanlı MM veya MM tanısı sonrası hastalık seyrinde AL amiloidoz gelişmesi karşılaşılabilecek durumlardır. AL amiloidoz seyrinde PHL gelişmesi literatürde bildirilmemiştir. Renal amiloidoz seyrinde pansitopeni ile kendini ortaya koyan PHL olgusu bu nedenle bildirilmektedir. Her iki plazma hücre diskrazisinde de t(11;14) pozitifliğinin olması PHL ile AL amiloidozun aynı plazma hücre klonundan gelişebileceğini düşündürmüştür. Hastanın venetoklaks ile elde ettiği yanıt t(11;14) varlığında venetoklaks tedavisinin etkinliğini bir kez daha ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, AL amiloidoz, Plazma hücreli lösemi, venetoklaks

Tablo 1. Hemogram parametrelerinin seyri

WBC			HGB			PLT		
20.01.2025 02:32	2,47	10^3/µL	20.01.2025 02:32	9,1	g/dl	20.01.2025 02:32	166	10^3/µL
16.01.2025 01:47	1,91	10^3/µL	16.01.2025 01:47	9,3	g/dl	16.01.2025 01:47	143	10^3/µL
15.01.2025 02:25	2,57	10^3/µL	15.01.2025 02:25	9,7	g/dl	15.01.2025 02:25	151	10^3/µL
13.01.2025 01:54	2,27	10^3/µL	13.01.2025 01:54	9,4	g/dl	13.01.2025 01:54	160	10^3/µL
10.01.2025 01:53	3,29	10^3/µL	10.01.2025 01:53	7,9	g/dl	10.01.2025 01:53	158	10^3/µL
9.01.2025 02:02	3,05	10^3/µL	9.01.2025 02:02	8,5	g/dl	9.01.2025 02:02	167	10^3/µL
8.01.2025 01:03	3,8	10^3/µL	8.01.2025 01:03	7,9	g/dl	8.01.2025 01:03	147	10^3/µL
7.01.2025 01:31	3,98	10^3/µL	7.01.2025 01:31	7,5	g/dl	7.01.2025 01:31	157	10^3/µL
6.01.2025 01:32	4,14	10^3/µL	6.01.2025 01:32	8,2	g/dl	6.01.2025 01:32	152	10^3/µL
5.01.2025 00:21	3,7	10^3/µL	5.01.2025 00:21	8,2	g/dl	5.01.2025 00:21	147	10^3/µL
3.01.2025 01:44	3,22	10^3/µL	3.01.2025 01:44	8,6	g/dl	3.01.2025 01:44	147	10^3/µL
2.01.2025 01:22	1,55	10^3/µL	2.01.2025 01:22	8,3	g/dl	2.01.2025 01:22	123	10^3/µL
1.01.2025 00:24	2,52	10^3/µL	1.01.2025 00:24	7,7	g/dl	1.01.2025 00:24	119	10^3/µL
31.12.2024 01:38	2,02	10^3/µL	31.12.2024 01:38	8,1	g/dl	31.12.2024 01:38	92	10^3/µL
30.12.2024 02:09	2,01	10^3/µL	30.12.2024 02:09	7,5	g/dl	30.12.2024 02:09	91	10^3/µL
29.12.2024 00:50	1,76	10^3/µL	29.12.2024 00:50	7,4	g/dl	29.12.2024 00:50	73	10^3/µL
28.12.2024 09:58	1,67	10^3/µL	28.12.2024 09:58	8,1	g/dl	28.12.2024 09:58	81	10^3/µL
26.12.2024 03:34	2,29	10^3/µL	26.12.2024 03:34	8,7	g/dl	26.12.2024 03:34	62	10^3/µL
25.12.2024 02:04	2,63	10^3/µL	25.12.2024 02:04	8,1	g/dl	25.12.2024 02:04	53	10^3/µL
24.12.2024 01:12	1,98	10^3/µL	24.12.2024 01:12	6,9	g/dl	24.12.2024 01:12	46	10^3/µL
23.12.2024 00:45	2,64	10^3/µL	23.12.2024 00:45	7,6	g/dl	23.12.2024 00:45	50	10^3/µL
22.12.2024 01:07	2,82	10^3/µL	22.12.2024 01:07	7,8	g/dl	22.12.2024 01:07	60	10^3/µL
21.12.2024 01:14	2,75	10^3/µL	21.12.2024 01:14	8,5	g/dl	21.12.2024 01:14	28	10^3/µL
20.12.2024 01:25	3,64	10^3/µL	20.12.2024 01:25	7,5	g/dl	20.12.2024 01:25	34	10^3/µL

Çevresel kan yayması



Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-137 **Referans Numarası: 430**

ERİŞKİN VULVAR TUTULUMLU LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ – OLGU SERİSİ

Betül Kübra Tüzün[1], Derya Demir[2], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş : Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH), immün sistemin antijen sunan dendritik hücrelerinden köken alan nadir bir klonal proliferatif hastalıktır. Klinik spektrumu oldukça geniş olup, tek organ tutulumundan yaşamı tehdit eden multisistemik tutulumlara kadar değişkenlik gösterebilir. Vulvar LHH literatürde sınırlı sayıda olgu ile bildirilmiştir ve çoğunlukla tekrarlayan, tedaviye dirençli veya atipik lezyonlarla karşımıza çıkar. Vulvar tutulumlu LHH tanısı almış dört erişkin kadın olgu sunularak, tanı süreci, sistemik sistemik tutulumla ilişkisi ve uygulanan tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

Olgu 1: 72 yaşında kadın hasta, Aralık 2024'te sol inguinal bölgede yerleşimli, geçmeyen nodüler cilt lezyonu nedeniyle jinekoloji polikliniğine başvurmuş; yapılan biyopsi ile Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH) tanısı almış ve polikliniğimize yönlendirilmiştir. Özgeçmişinde diyabet mellitus ve koroner arter hastalığı bulunan hastanın, cinsel yolla bulaşan hastalık veya şüpheli cinsel ilişki öyküsü yoktur.Fizik muayenesinde, sol labiofemoral sulkustan vulva ve vajen girişine kadar uzanan yaygın, nodüler ve atipik görünümlü cilt lezyonu saptanmıştır. Patolojik incelemede hücreler CD1a (+), S100 (+), Langerin (CD207) (+), BRAF-V600E (-) olarak değerlendirilmiş; CD3 ve CD20 boyamalarında fokal pozitiflik izlenmiştir.Santral sinir sistemi tutulumu nedeniyle desmopressin, levotiroksin ve hidrokortizon tedavisi başlanmış, multisistemik LHH tanısıyla metotreksat + Ara-C tedavisi uygulanmıştır. İki kür sonrası poliüri ve polidipsi tamamen gerilemiş, desmopressin ve hidrokortizon sonlandırılmıştır. Vulvar lezyonları tamamen gerileyen hastanın tedavisi devam etmektedir.

Olgu 2: 36 yaşında kadın hasta, 2012 yılında persistan öksürük nedeniyle göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş; görüntülemelerde akciğerlerde multipl hava kistleri saptanmış ve bronkoskopik biyopsi ile LHH tanısı konmuştur. 2013 yılında tekrarlayan pnömotoraks nedeniyle kist rezeksiyonu yapılmıştır.2017 yılında vulvada sivilce benzeri lezyonlar gelişen hasta, lokal tedavilere yanıt vermemesi üzerine biyopsi yapılmış ve vulvar LHH saptanmıştır. İzole vulvar tutulum nedeniyle lokal radyoterapi uygulanmıştır. Kemik iliği biyopsisi normosellüler; ön hipofiz hormon düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur.Şubat 2020'de hastada poliüri ve polidipsi şikayetleri başlamış, idrar dansitesi düşük ve TSH baskılı saptanmıştır. PET-BT'de sistemik tutulum saptanmamış; dış merkezde çekilen kraniyal MRG, hipotalamo-hipofizer tutulumla uyumlu bulunmuştur. Desmopressin, levotiroksin ve hidrokortizon tedavisi başlanmış; hasta hormon replasman tedavisi ile stabil şekilde izlenmektedir.

Olgu 3: 49 yaşında kadın hasta, 2018 yılında vulvada ülseratif lezyon nedeniyle kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurmuş; yapılan biyopsi sonucu LHH tanısı almıştır..Serviks ve vulva biyopsilerinde yaygın Langerhans hücre infiltrasyonu saptanmış; bu hücrelerde S-100, CD1a ve Langerin (CD207) pozitifliği izlenmiştir. Lokal radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi sonrası 1. ayda poliüri ve polidipsi şikayetleri başlamış, idrar dansitesi düşük saptanmıştır. Kraniyal MRG'de hipotalamo-hipofizer tutulum ile uyumlu bulgular izlenmiş ve santral diabetes insipidus tanısı konularak desmopressin tedavisi başlanmıştır.2020 yılında servikal bölgede gelişen kitlenin biyopsisinde tekrar LHH saptanmış; BRAF V600E mutasyonu negatif bulunmuştur. PET-CT'de T4–T8 vertebra seviyeleri arasında 20 cm yumuşak doku kitlesi ve alt ekstremitede kemik tutulumu saptanmıştır. Kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmamıştır.Multisistemik tutulum nedeniyle vinblastin + prednizolon tedavisi başlanmış; 5 kür sonrası nöropati ve pulmoner emboli geliştiği için tedavi sonlandırılmıştır. Yumuşak doku ve kemik lezyonlarında tam regresyon elde edilmiştir. Hasta halen desmopressin tedavisi ile izlenmektedir.

Olgu 4: 36 yaşında kadın hasta, 2021 yılında vulvada 3 aydır devam eden ağrılı verrüköz lezyonlar nedeniyle başvurmuştur. Biyopsi sonucu LHH tanısı alması üzerine polikliniğimize yönlendirilmiştir. Öyküsünde, lezyonların 2019 yılından itibaren aralıklı olarak ortaya çıktığı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü veya şüpheli cinsel ilişkisinin bulunmadığı belirtilmiştir.2015 yılında izole akciğer tutulumlu LHH tanısı almış, tedavisiz izlenmiştir. 2021 yılında yapılan PET-BT'de kemik, akciğer ve vulva tutulumu saptanarak multisistemik LHH kabul edilmiştir. Kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmamış; kraniyal MRG ve ön hipofiz hormonları normal bulunmuştur.Sistemik tutulum nedeniyle kladribin tedavisi başlanmış (BRAF V600E negatif). Vulvaya yönelik lokal radyoterapi de uygulanmıştır. Ancak vulvar lezyonlar nüks ettiği için Mayıs 2025'te lenalidomid-deksametazon tedavisi başlanmıştır. Hastanın lezyonları tedavi altında parsiyel yanıtlı olarak izlenmektedir.

Tartışma: Langerhans Hücreli Histiositozun (LHH) vulvar yerleşimi, özellikle erişkinlerde son derece nadir olup, tanısal açıdan önemli bir zorluk oluşturmaktadır. Özgül olmayan klinik bulguları nedeniyle sıklıkla enfeksiyöz, inflamatuvar ya da dermatolojik hastalıklarla karışmakta; tanıda gecikmelere ve gereksiz tedavilere yol açabilmektedir. Serimizdeki tüm olgular, biyopsi ve immünohistokimyasal boyamalarla (CD1a, Langerin, S100) tanı almıştır. Bu bulgular, tanı sürecinde doku örneklemesinin ve doğru immün belirteç kullanımının önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Vulvar lezyonlar, bazı hastalarda izole hastalık olarak sınırlı kalmakta, bazı durumlarda ise sistemik yayılımın ilk belirtisi olabilmektedir. Bu seride üç

hastada hipotalamo-hipofizer aks tutulumu sonucu diabetes insipidus gelişmiş; PET-BT veya MRG ile kemik, lenf nodu ya da akciğer tutulumu da gösterilmiştir. Bu durum, vulvar tutulumun sistemik hastalığın habercisi olabileceğini ve kapsamlı sistemik değerlendirme yapılmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

Tedavi yaklaşımı, hastalığın yaygınlığına ve hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmiştir. İzole lezyonlarda lokal radyoterapi oldukça etkili bulunmuş; multisistemik olgularda ise vinblastin + prednizon, metotreksat + sitarabin (Ara-C), kladribin ve lenalidomid-deksametazon gibi sistemik tedavilere başvurulmuştur. Özellikle klasik tedavilere yanıt vermeyen veya relaps gösteren olgularda, lenalidomid-deksametazon gibi immünomodülatör rejimlerin alternatif bir seçenek olabileceği gözlenmiştir.Her ne kadar serimizde BRAF V600E mutasyonu pozitifliği saptanmamış olsa da, bu mutasyon LHH olgularının yaklaşık %50–60'ında bildirilmekte olup, tedavide hedefe yönelik ajanların (ör. vemurafenib, dabrafenib) kullanımını mümkün kılmaktadır. Ayrıca, MAPK/ERK yolunun aktivasyonuna neden olabilecek MAP2K1 ve KRAS gibi alternatif mutasyonlar da tanımlanmış olup, bu yolun baskılanması için trametinib gibi MEK inhibitörleri de kullanılabilmektedir. Bu nedenle, ileri evre veya tedaviye dirençli olgularda moleküler profillemenin yapılması önem kazanmaktadır.

Sonuç: Vulvar yerleşimli Langerhans Hücreli Histiositoz nadir görülmesine rağmen, sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle, özellikle kronik, tekrarlayan ve tedaviye dirençli vulvar lezyonlarda LHH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli; erken dönemde biyopsi alınmalı ve immünohistokimyasal değerlendirme yapılmalıdır.Serimizde sunulan dört erişkin kadın olguda, klinik sunumlar ve tedavi yanıtları çeşitlilik göstermiştir. Tedavi bireyselleştirilmiş şekilde planlanmış; lokalize lezyonlarda radyoterapi, multisistemik hastalıkta ise kemoterapötik ve immünomodülatör ajanlar kullanılmıştır. Moleküler mutasyon analizi, özellikle hedefe yönelik tedaviler açısından önemlidir. BRAF veya MAPK/ERK yolu mutasyonları olan hastalarda BRAF ve MEK inhibitörleri etkili tedavi seçenekleri sunmaktadır. Bu olgu serisi, vulvar LHH'nin tanısal karmaşıklığını ve tedavideki çeşitliliği gözler önüne sermektedir. Hastaların uzun dönem takibi, sistemik progresyon ve tedaviye bağlı komplikasyonların yönetimi açısından kritiktir.

Anahtar kelimeler: Langerhans Hücreli Histiositoz, Vulvar Tutulum

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-138 **Referans Numarası: 431**

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TAKLİT EDEN ATİPİK RENAL KRONİK GVHD: OLGU SUNUMU

Betül Kübra Tüzün[1], Tuğba Mermer Aydın[2], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1]

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

Giriş: Graft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik kök hücre nakli (allo-HCT) sonrası gelişebilen önemli bir komplikasyondur. Renal tutulum, klasik GVHD hedef organlarından biri olmasa da, atipik renal GVHD vakaları görülebilmektedir. Bu vakalar, TMA (trombotik mikroanjiyopati) gibi diğer komplikasyonlarla karışabilmektedir. Ayrıca SLE (sistemik lupus eritematozus) gibi romatolojik hastalıklarla da benzer histolojik bulgulara sahip olabilir. Biz de TMA bulguları ile başvuran daha sonra atipik renal GVHD tanısı alan bir vakayı tartışmayı amaçladık.

Olgu: 40 yaşında erkek hasta, kök hücre nakil polikliniğine halsizlik ve hemoptizi şikayetiyle başvurmuştur. B-ALL tanısı ile tam uyumlu erkek kardeşinden Cy-TBI protokolü ile Mayıs 2023'te allojenik kök hücre nakli yapılmıştı. Hastanın geçmişinde kronik göz GVHD'si mevcut olup, ruxolitinib ve lokal tedaviler alıyordu. Üç hafta önceki kontrollerinde tüm laboratuvar değerleri normaldi. Ancak, hastanın güncel tetkiklerinde pansitopeni, periferik yaymada şistositler ve yüksek LDH düzeyleri saptandı. Bu bulgularla, TMA veya nüks şüphesiyle hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve ruxolitinib tedavisi kesildi. Toraks anjiyo CT'de pulmoner emboli saptanmadı.

Hastaya plazmaferez yapıldı ve 1 mg/kg dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometri sonuçlarında blastik hücre artışı saptanmadı. Ardışık plazmaferezlere rağmen klinik ve laboratuvar yanıtı alınamadı, takiplerinde kreatinin değerinde artış ve nefrotik düzeyde proteinüri gelişti. Bu bulgularla atipik HUS (hemolitik üremik sendrom) ön tanısı ile Eculizumab tedavisi başlandı (TTP dışlandı). Böbrek biyopsisi yapıldı ve atipik HUS için gönderilen genetik panel negatif sonuç verdi. Böbrek biyopsisinde trombotik anjiyopati ile uyumlu bulgular ile birlikte, tübüler vakuoler değişiklikler ve immünfloresan incelemede tübüler bazal membran boyamaları saptandı.

Nefroloji ile birlikte değerlendirilen hastada, atipik HUS dışlandı ve Eculizumab tedavisinin kesilmesi planlandı. Hastanın Anti Nükleer Antikor (ANA) testi yüksek titrede pozitif geldiği için romatolojiye danışıldı. SLE düşünülmedi ancak mevcut tanı dışlanamadığı için siklofosfamid tedavisi başlandı. 3 aylık siklofosfamid tedavisi sonrası hastada proteinüride azalma, periferik yaymada şistositlerin azalması ve kreatinin seviyesinin normalleşmesi gözlendi. Pansitopeni düzeldi. Sonuç olarak hasta atipik GVHD olarak kabul edilerek, ruxolitinib tedavisi yeniden başlandı. Şu anda hastanın hemogram ve biyokimyasal parametreleri normal aralıklarda seyretmekte ve rutin poliklinik izlemine devam edilmektedir.

Sonuç : Atipik renal kronik GVHD, transplant hastalarının küçük ama önemli bir kısmını etkiler— tüm nakil alıcılarının yaklaşık %2-3'ü ve atipik cGVHD manifestasyonları olanların %14'ünde böbrek tutulumu bulunmaktadır. Her ne kadar nadir olsa da, farkındalık büyük önem taşır: Tanı atlanır veya geç konulursa, böbrek fonksiyonları kötüleşebilir ve nüks dışı mortalite artabilir.

Anahtar kelimeler: Atipik Kronik Renal GVHD, Allojenik Kök Hücre Nakli, Trombotik Mikroanjiyopati

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-139 **Referans Numarası: 434**

BİR TAŞLA İKİ KUŞ: AKALABRUTİNİB İLE KLL VE ANJİYOÖDEM KONTROLÜ

Zeynep Saraç[1], Simge Erdem[1], Kıvanç Koruk[1], Metban Mastanzade[1], Merve Hürmet İğde[1], Osman Ozan Yeğin[1], Aslı Akkor[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi

Giriş: C1 inhibitörü (C1-INH) eksikliğine bağlı olarak gelişen mukoza ve deri tutulumu ile karakterize tekrarlayan anjiyoödem veya laringeal ödem, yaşamı tehdit eden asfiksiye yol açabilen ciddi bir tablodur. Bu durum, nadiren de olsa malign B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar (LPH) ve monoklonal gamopati gibi çeşitli hematolojik hastalıklar ile birlikte görülebilir. Hastaların yaklaşık %15–20'sinde infeksiyöz, otoimmün hastalıklar veya metabolik hastalıkların eşlik ettiği gözlenir.

Hematolojik bir hastalığı bulunmayan bireylerde görülen C1-INH eksikliği, LPH ile ilişkili C1-INH eksikliğinden farklı bir klinik ve biyolojik tablo sergiler. İlk durumda C1-INH profilaksisi genellikle yeterli olurken, LPH'ye bağlı vakalarda altta yatan hastalığa yönelik tedavi, anjiyoödem kontrolünde daha etkili olmuştur.

Bu yazıda, anjiyoödem atakları nedeniyle tetkik edilirken kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı konulan, KLL için tedavi endikasyonu olmamasına rağmen akalabrutinib tedavisi ile hayatı tehdit eden anjiyoödem atakları kontrol altına alınan olgumuzu sunmaktayız.

Olgu: 65 yaşında erkek hasta. Dudak ve dilde şişme yakınması ile başvurdu. Öyküsünde haftada bir yineleyen, kendiliğinden gerileyen, ürtiker eşlik etmeyen anjiyoödem atakları nedeniyle C1-INH tedavisi almakta olduğu belirlendi. Hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi eşlik eden diğer hastalıkları idi.

Fizik muayenesinde yön gösterici bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lenfositoz ve monositoz (lökosit: 19.569 /µL, lenfosit: 12.210 / µL, monosit: 3000 /µL) çevre kanı yayması ile değerlendirildi. Lenfositlerin çoğu olgun görünümlü, dar sitoplazmalı, yoğun kromatin yapılı ve bazıları büyük geniş sitoplazmalı idi. Akış sitometrisi, CD19(+), CD5(+), CD23(+), yüzey Ig zayıf pozitif, FMC7(-) fenotiplemesi ile KLL ile uyumlu bulundu. RAI Evre 0, Binet Evre A belirlenen hastada serum protein elektroforezinde M proteini (0.41gr/dl) mevcuttu.

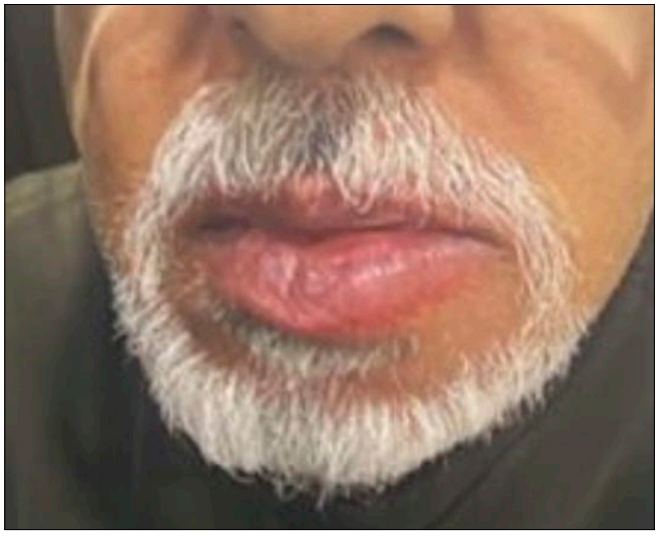
Serum kompleman C4 düzeyi <2 mg/dL (N: 10 – 40mg/dL) ve C1-INH düzeyi 9 mg/dL (N: 15-35mg/dL) düşük bulundu. Tip 1 C1-INH eksikliği tanısı konuldu. C1 esteraz inhibitör kodlayan SERPING1 gen mutasyonu çalışması gönderildi. İleri yaş, sindirim kanalı yakınmamalarının olmaması dikkate alınarak ön planda edinsel C1-INH eksikliği düşünüldü.

Otoimmun hastalık kliniği olmayan hastada otoantikor taraması ve infeksiyon yönünde değerlendirme negatif sonuçlandı. Gen mutasyonu negatif bulunan hastada edinsel C1-INH eksikliğine bağlı anjiyoödem KLL ile ilişkilendirildi. Erken evre KLL hastası olarak tedavisiz izlem kararı verilecek hastanın hayatı tehdit edecek anjiyoödem ataklarının C1-INH tedavisi ile kontrol altına alınamaması nedeniyle altta yatan patolojinin tedavisi amacıyla KLL tedavisi verilmesi kararlaştırıldı. Tedavi başlangıcında 17p del FISH ile negatif sonuçlandı.

Endikasyon onamı alınarak; B hücresi reseptörü (BCR) sinyal iletim yolunda önemli bir enzim olan ve B hücresi gelişimi, çoğalması, aktivasyonu, hafıza B hücrelerine ve antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmanın düzenlenmesinde merkezi konumda olan BCR'nin aşağı akışında temel bir sinyal molekülü olan Bruton tirozin kinazın (BTK) inhibitörü olan akalabrutinib (2x100 mg) başlandı. Tedavi öncesinde haftada bir kez gelişen anjiyoödem ataklarının, akalabrutinib başlanmasını takiben tamamen ortadan kalktığı gözlendi. Tedavinin 3. Ayında kan sayımı normale gelmişti (Tablo 1).

Tartışma: LPH çeşitli klinik ve biyolojik özellikleri ile otoimmünite gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Edinsel C1-INH eksikliği, kalıtsal anjiyoödeme klinik olarak benzer ve kalıtsal eksiklikten geç başlangıçlı olabilir. Edinsel C1-INH eksikliği hastalarının önemli bir kesiminde hastamızda olduğu gibi belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati (MGUS) veya B hücreli maligniteler dahil olmak üzere altta yatan bir hematolojik bozukluk saptanır. Tedavi 1) anjiyoödem semptomlarının önlenmesi/geri çevrilmesi; 2) ilişkili hastalığın tedavisi olarak özetlenebilir. Olgumuzda olduğu gibi B hücresi proliferasyonunun kontrolü hastalık kontrolünü sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Anjioödem



Resim 1



Resim 2

Tablo 1.

	Tedavi öncesi	*3.ay*
Lökosit (/µL)	19.569	8.310
Lenfosit (/µL)	12.210	3.930
Hemoglobin (g/dL)	14,1	14,3
Trombosit (/µL)	199.000	185.000
C4 düzeyi (mg/dL)	< 2	2.62
C1 inhibitör düzeyi (mg/dL)	9	19

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-140 **Referans Numarası: 443**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA UZAMIŞ TROMBOSİTOZ: KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ VE BİR MPL VARİANTI TANIMLANAN ESANSİYEL TROMBOSİTOZ VAKASI

Hatice Mine Çakmak[1], Fatih Demir[1,2]

[1]*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı*

[2]*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı*

Amaç: Çocuklarda trombositozun etiyolojisi, süresi ve risk faktörlerini değerlendirmek, ayrıca ekstrem trombositozlu bir olguda MPL variantının klinik önemini ortaya koymaktır.

Yöntem: 15.01.2022–15.08.2025 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji kliniğinde trombositoz saptanan 450 çocuk dosyası tarandı. Malignite, IVIG kullanımı, eksik veri ve süresi belirlenemeyen olgular dışlandı. Kriterlere uyan 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Trombositoz süresine göre ≤15 gün ve >15 gün grupları oluşturuldu. Klinik ve laboratuvar veriler kaydedildi. Analizler SPSS 28.0 programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±SS ve median [IQR] olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım koşullarına göre Bağımsız t-testi veya Mann–Whitney U, kategorik değişkenlerde Ki-kare testi kullanıldı. Uzamış trombositoz için univariate ve multivariate lojistik regresyon (Wald testi) yapıldı; model performansı ROC analizi ve Hosmer–Lemeshow testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Kohortun ortalama yaşı 3,75±4,83 yıl, ortanca yaşı 2 yıl idi. En sık nedenler demir eksikliği (n=33)(%34,7), enfeksiyon (n=18)(%18,9) ve inflamasyon (n=3)(%3,2), nedeni bilinmeyen (n=8)(%8,4), esansiyel trombositoz (n=2)(%2,1), aspleni (n=1)(%1,1), nefrotik sendrom ve deltakortil kullanımı (n=1)(%1,1) olarak saptandı. Trombositoz olgularının (n=72)%75,8'i hafif, (n=19)%20'si orta, (n=2)%2,1'i ağır ve , (n=2)%2,1'i ekstrem düzeydeydi.

Gruplar karşılaştırıldığında, pik trombosit düzeyi >15 gün grubunda anlamlı olarak yüksekti (564±113 $\times 10^3$/µL vs 650±171 $\times 10^3$/µL, p=0,001). Yaş kısa süreli grupta daha büyük olmakla birlikte anlamlılık sınırındaydı (p=0,066). Hb, lökosit, CRP ve ferritin açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Cinsiyet dağılımı benzerdi (p>0,05) (Tablo 2).

Univariate lojistik regresyonda yaş (OR 0,91; p=0,034) ve pik trombosit (OR 1,005; p=0,011) anlamlı bulundu. Multivariate analizde sadece pik trombosit düzeyi bağımsız prediktör olarak kaldı (aOR 1,005; %95 GA 1,001–1,009; p=0,019). "Multivariate analizde sadece pik trombosit düzeyi bağımsız prediktör olarak kaldı (aOR 1,005; %95 GA 1,001–1,009; p=0,019) (Tablo 3). Modelin kalibrasyonu Hosmer–Lemeshow testi ile değerlendirildi (p=0,212). Modelin AUC değeri 0,726 (Şekil 1).

Ekstrem trombositozlu olguda *MPL* p.Pro106Leu homozigot variantı saptandı. *JAK2* ve *BCR-ABL* negatif, ebeveyn trombosit sayıları normal, tromboz risk faktörleri yoktu. Fizik muayenede hepatosplenomegali izlenmedi. Ekstrem trombositozlu olgu *MPL* p.Pro106Leu homozigot mutasyonu ile ilişkili bulundu; İndeks vakada hemoglobin (13,2–13,6 g/dL), hematokrit (37–38%), eritrosit indeksleri (MCV 81–83 fL, MCH 28–30 pg, MCHC 35–36 g/dL) ve eritrosit sayısı normal sınırlarda bulundu. Lökosit sayısı 11,7–13,1 $\times 10^3$/µL olup sınırda yüksek seyretmekle birlikte klinik olarak anlamlı lökositoz göstermedi. Patolojik olarak dikkati çeken bulgu trombosit sayısındaki belirgin artıştı: 980–1429 $\times 10^3$/µL aralığında seyreden trombosit düzeyleri, pik 1.280 $\times 10^3$/µL'e ulaşmış ve takipte 1,4 milyon düzeyinden 1,2 milyona gerilemiştir. Ortalama trombosit hacmi (MPV 9,5–10,3 fL) normal aralıkta bulunmuş, ancak periferik yaymada sayıca artmış, iri ve dev

trombositler rapor edilmiştir. Kemik iliği aspirasyonunda megakaryosit artışı ve nukleer hiperlobasyon görüldü (Şekil 2a). Kemik iliği biyopsisinde; megakaryositer seri: sayıca belirgin artış, kümelenme yapmada tek tek dağılmış. Çoğunda atipi izlenmedi. Ancak birkaçında multilobasyon / multinükleasyon ve hafif atipi mevcuttu (Şekil 2b). Olgu asemptomatik, tromboz risk faktörleri negatif, trombosit sayısı <1,500x10^3/µL altında izlenmektedir.

Sonuç: Çocukluk çağında trombositozun en sık nedenleri sekonder süreçlerdir. Ancak yüksek pik trombosit düzeyi uzamış trombositozun bağımsız belirleyicisi olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgu, kısa süreli reaktif artışların kendiliğinden düzelmesine karşın, yüksek pik trombosit değerlerinin altta yatan primer bir patolojiye işaret edebileceğini göstermektedir. Ekstrem trombositozlu *MPL* variantı saptanan olgu ise pediatrik ET için nadir fakat önemli bir örnek sunmaktadır. Trombosit sayısı (>1,500x10^3/µL) , trombofili risk faktörleri, kanama durumu, semptomatik tablo tedavi endikasyonlarını belirlemektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Trombositoz; Trombositoz, Esansiyel; Mpl protein, insan.

Kaynaklar

1. Xu YT, Hu Q. [Advances in the diagnosis and treatment of thrombocytosis in children]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2025;27(2):236-241. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2408066. PMID: 39962789; PMCID: PMC11838038.
2. Lashansky A, Grishin E, Budnik I, Efros O, Toren A, Levy-Mendelovich S, et al. Pediatric Extreme Thrombocytosis: Etiology, Management, and Outcomes. Pediatr Blood Cancer. 2025;72(10):e31893. doi:10.1002/pbc.31893. PMID: 40605123.
3. Stockklausner C, Duffert CM, Cario H, Knöfler R, Streif W, Kulozik AE; THROMKID-Plus Study Group. Thrombocytosis in children and adolescents: classification, diagnostic approach, and clinical management. Ann Hematol. 2021;100(7):1647-1665. doi:10.1007/s00277-021-04485-0. PMCID: PMC8195939.
4. Lestido T, Ryan-Smith K, Werner A, Pegram L. Extreme thrombocytosis negative for GATA1 mutation in an infant with trisomy 21. Pediatr Blood Cancer. 2024;71(12):e31352. doi:10.1002/pbc.31352. PMID: 39367584.
5. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):680-692. doi:10.1182/blood-2016-10-695957. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028026; PMCID: PMC5335805.

Çocukluk Çağı Trombositoz Analiz Sonuçları (Tablolar)

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler (n=95)

Değişken	Ortalama ± SS	Medyan [IQR]	Min–Maks
Yaş (yıl)	3,75 ± 4,83	2 [1–5]	0–17
Pik trombosit (10³/µL)	617 ± 157	561 [507–697]	453–1429
Hb (g/dL)	10,5 ± 1,9	10,9 [9,4–11,8]	5,4–13,8
Lökosit (10³/µL)	93,9 ± 812,5	9,7 [7,8–12,7]	1,4–7930
CRP (mg/L)	0,54 ± 1,41	0,10 [0,1–0,4]	0,06–12,7
Ferritin (ng/mL)	82,4 ± 168,6	24,2 [12,7–56,6]	1,3–1000

Tablo 2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Cut-off	Değişken	Grup 0 Ortalama/Medyan	Grup 1 Ortalama/Medyan	t-testi p	MWU p
>15 gün	Yaş	5,14 / 3,0	2,90 / 1,0	0,045	0,066
>15 gün	Pik trombosit	564 / 525	650 / 607	0,009	0,001
>28 gün	Yaş	4,96 / 3,0	2,71 / 1,0	0,026	0,019
>28 gün	Pik trombosit	574 / 539	655 / 607	0,011	0,003
>42 gün	Yaş	5,31 / 3,0	2,09 / 1,0	0,001	0,001
>42 gün	Pik trombosit	573 / 544	665 / 612	0,004	0,001

Tablo 3. Univariate Lojistik Regresyon (>42 gün)

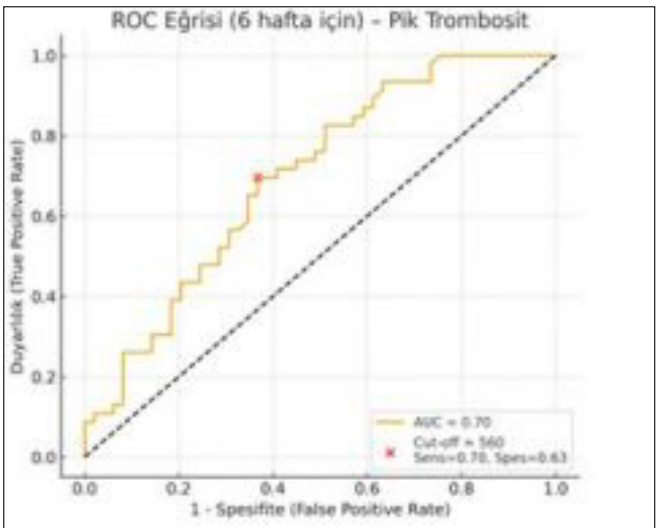
Değişken	OR	%95 CI	p
Yaş	0,836	0,74–0,94	<0,01
Pik trombosit	1,005	1,001–1,009	<0,01

Tablo 4. Multivariate Lojistik Regresyon (>42 gün)

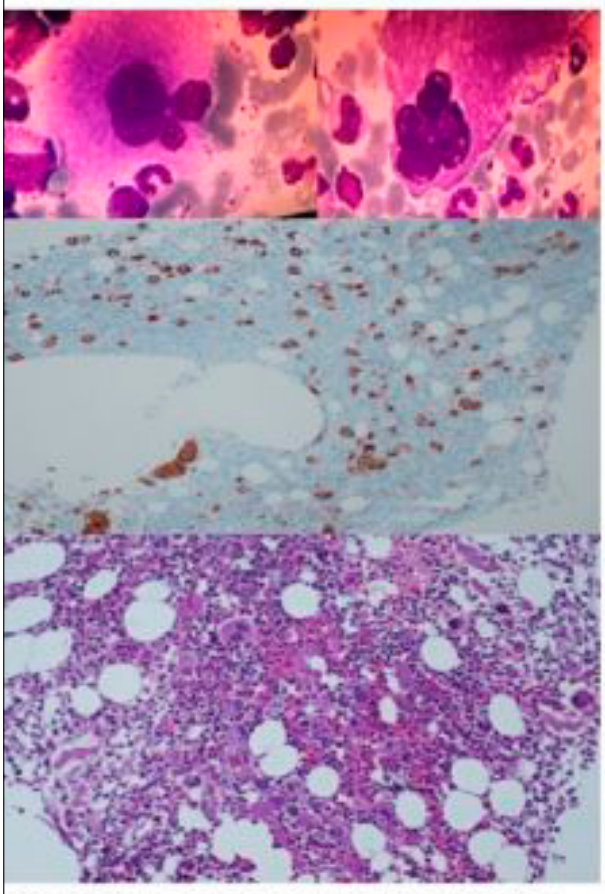
Değişken	aOR	%95 CI	p
Yaş	0,823	0,716–0,948	0,01
Pik trombosit	1,005	1,001–1,008	0,01

Tablo 5. ROC Analizi (6 hafta için)

AUC	Cut-off (10³/µL)	Sensitivite	Spesifite
0,698	≈560	%69,6	%63,3



Şekil 1. Pik trombosit sayısının 560.000/mm3 kesim değerinde olmasının trombositoz süresinin 6 hafta üzerinde olmasını öngörebilirliği orta duyarlıkta anlamlı



Şekil 2a. İndeks olgunun Kemik iliği aspirasyonunda megakaryosit morfolojisi. b. İmmünohistokimyasal CD61 boyası ile sayıca belirgin artış gösteren megakaryositlerin görünümü. 2c. Kemik iliği biyopsisinde grup yapmayan, bazılarında hafif atipi izlenen sayıca belirgin artış gösteren megakaryositler izlenmiştir (H&E , x100)

A

Abbasova, Oksana 247
Abbasov, Madad 222
Abdullayeva, Nigar 184
Abedi, Amir Hossein 144
Acar, Emel 220
Acar, İbrahim Halil 158
Acar, Nurcan 158
Acar, Sedat 260
Acar, Sultan Okur 107, 310
Acıpayam, Can 17, 101, 187
Açar, Nuray Gül 184
Aday, Aynur 121
Aday, Aynur Dağlar 120
Adıgoza, Mina 108
Agarwal, Gaurav 169
Ağaoğlu, Nihat Buğra 134
Ağıt, Abdullah 317, 335
Ahadzade, Ali 194, 335
Ak, Ahmet Bahadır 94
Akar, Emre 152
Akay, Meltem 94
Akay, Olga Meltem 99, 148, 190, 192, 227, 316
Akbayram, Sinan 76, 101
Akbulut, Mehmet Hakan 126
Akbulut, Özlem 149
Akcan, Mediha 101
Akçabelen, Yunus Murat 134
Akdeniz, Aydan 149, 160
Akdeniz, Raşit 276
Ak, Güneş 219
Akgün, Sertan 273
Akıncı, Sema 188, 236, 270, 273
Akın, Haluk 219, 240
Akın, Serkan 116
Akı, Suat Hilal 209
Akı, Şahika Zeynep 165, 220
Akkor, Aslı 337
Akkuş, Alper 311
Ak, Müzeyyen Aslaner 223
Akpınar, Seval 99, 152, 202
Aksoy, Elif 99, 120, 257, 265, 297
Aksoylar, Serap 225
Aksoyoğlu, İlknur 112
Aksöz, Zekeriya 99
Aksu, Tekin 85, 109, 275, 277
Akşit, Zehra 197
Aktuna, Açelya Yılmazer 100
Akyay, Arzu 101
Akyıldız, Can 107
Akyol, Gülşah 214, 235, 271
Akyol, Gülşah Polat 223
Akyürek, Vahityafes 187
Alacacıoğlu, İnci 123, 130, 160, 289
Alanoğlu, Güçhan 101, 276
Albayrak, Canan 101, 244, 299
Albayrak, Davut 244, 299
Albayrak, Meryem 101
Albayrak, Murat 220
Al, Funda Dogruman 320
Alhan, Fadime Nurcan 217, 248
Alkış, Nihan 175
Allahverdizade, Yagut 330
Alper, Yaprak 230
Altay, Ali Yılmaz 308
Altınkaynak, Beytullah 188, 236, 270
Altunkaynak, Beytullah 273
Altunoğlu, Umut 97
Altunsoy, Emel 234, 254, 262, 263
Altuntaş, Fevzi 94
Andıç, Neslihan 193, 251, 252, 268, 305
Apak, Burcu Belen 286
Apak, Fatma Burcu Belen 149
Apak, Hilmi 280
Apaydın, Şebnem 236, 287
Arabhalvaei, Vida 278
Aras, Beyhan Durak 251, 305, 314, 316
Aras, Seda 101
Arbez, Marguerite Neerman 264
Arga, Gül 183
Arıca, Deniz 147
Arıkan, Fatma 141, 143, 228
Arıkan, Fatma Geçgel 306
Ar, Muhlis Cem 94, 103, 132, 145, 148, 165, 194, 201, 204, 207, 283, 313, 326, 335
Arslan, Başak Sayınalp 171
Arslan, Berrak Çağla Şenol 293, 299
Arslan, Cemre 305
Arslan, Cemre Gönenç 268
Arslan, Onur Ozan 276
Arslan, Önder 156, 172, 183, 185, 199, 232, 331, 333
Arslan, Öykü 120
Arslan, Süleyman 249
Arslan, Yusuf Kemal 223
Aslaner, Hacı Ahmet 235
Aslaner, Müzeyyen 275
Aslan, Fevziye Deniz 316
Aslan, Nevin Alayvaz 198, 199
Aslan, Savaş 193
Aslantaş, Sultan Aydın 187
Aşçı, Erinç Sarıkulak 257
Atagündüz, Işık 94, 122, 133, 141, 143, 163, 223, 228, 291, 306, 319
Atagündüz, Işık Kaygusuz 116
Atalay, Figen 116
Ataş, Ünal 101, 163, 198, 199, 223, 232, 321, 324
Atay, Didem 22
Ateş, Esra Arslan 209
Ateş, Eylem Gül 149
Ateşoğlu, Elif Birtaş 94, 116, 122, 148
Atilla, Erden 36, 100
Atilla, Pınar Ataca 71, 100
Atlı, Zeynep 118
Atmaca, Hanife Usta 290
Avcı, Burcu 95
Avcı, Burcu Altındağ 303
Avcı, Çığır Biray 197
Avcı, Duygu Nurdan 229
Avcı, İsmail Mustafa 228
Avcu, Gülhadiye 125
Ayağ, Hatice 275
Aydın, Eylül 311
Aydın, Gökhan 297
Aydın, Gökhan Sami 265
Aydınok, Yeşim 101, 129, 187
Aydın, Sultan 101, 332
Aydın, Tuğba Mermer 337
Aydoğan, Merve 184, 232
Aydoğdu, Semih 111
Ayer, Mesut 116, 136, 212, 223, 237
Aygül, Yusufcan 218, 278, 303
Aygün, Bilal 101
Aygün, Güray 106
Aygün, Kemal 150
Aykaş, Fatma 101, 160, 302
Aylı, Meltem 154
Aytaç, Selin 275
Aytan, Pelin 148, 166, 226
Aytekin, Hamit 112
Ayyıldız, Orhan 150, 154, 184, 233, 329
Ay, Yılmaz 101
Azık, Fatih 101
Azzawi, Huda 286

B

Bağcı, Metin 243
Bahadır, Ayşenur 5
Bahadır, Ceren 176
Bakanay, Şule Mine 188, 202, 236, 270
Bakırtaş, Mehmet 317
Bal, Cengiz 251
Balcı, Ahmet 106
Balcı, Mahide İrem 144
Balcı, Sinan 275
Balçık, Özlem Şahin 322
Bal, Harun 261
Balık, Berrin 111, 169, 233
Ballew, Nick 143
Balta, Özlen 69, 258, 259, 272
Balyen, Lütfiye Seçil Deniz 116, 313
Bal, Zümrüt Şahbudak 125
Barışta, İbrahim 116
Basır, Hakan 177
Basu, Supratik 111
Baş, Hasan 279
Başlar, Zafer 132, 145, 194, 201, 204, 207
Baştürk, Abdulkadir 240
Batar, Bahadır 95
Bauer, Peter 234, 254, 262, 263
Bayar, Arda 141, 306
Bayar, Melikşah 132
Bayer, Arda 192
Bayhan, Turan 134
Bay, İlker 317
Bayraktaroğlu, Selen 129
Bayram, Nihan 254
Baysal, Mehmet 99, 116, 148, 150, 152, 198, 199
Baytan, Birol 15
Baytar, Sena 333
Begendi, Nermin Keni 330
Beillard, Nathalie Escande 97
Beköz, Hüseyin Saffet 56, 144, 214, 223
Beksac, Meral 112
Beksaç, Meral 126, 142, 143, 217
Bektaş, Melis 172, 222, 331
Benzeş, İmge 188
Berber, İlhami 249
Besli, Sena Beyazyıldırım 237, 281, 327
Beşışık, Sevgi 103, 202
Beşışık, Sevgi Kalayoğlu 120, 121, 172, 191, 308, 325, 327, 329, 337
Beyhan, İbrahim 99
Beyler, Özlem 321
Bıçak, Gül 290
Biçer, Elcil Kaya 111
Bilek, Merve Çağla 163, 321, 324
Bilgen, Türker 95
Bilgin, Ebru Sinem 258, 259, 272
Bilgin, Seyda 204
Bilgir, Oktay 123, 127
Bingöl, Merve Gül 133
Bircan, Başak Ecem 212
Boğa, Can 229
Bolaman, Ali Zahit 114, 118, 139, 208, 216, 278, 284, 285
Borcak, Deniz 212
Boyle, Eileen 169
Bozan, Beyza 308
Bozdağ, Sinem Civriz 94, 190, 224, 227, 323
Bozer, Denis Sabriye 99, 325
Bozgül, Şükriye Miray Kılınçer 165
Bozkaya, İkbal Ok 134, 187
Bozkına, Zehra Akşit 162, 210, 215, 219, 325
Bozkurt, Devrim 165
Bozkurt, Hayrunnisa Bekis 237
Boz, Nihal 101, 187, 272
Börklü, Esra 97
Bör, Özcan 101
Brouwer, Richard 111
Browning, Joseph 169
Bugos, Grace 100
Bulan, Batuhan 148, 326, 335
Bulduk, Tuba 154
Bulgan, Sinem Özyurt 257
Bulut, Esin Alpdündar 109
Bursalı, Nisa İrem 204
Burul, Gökhan 237, 281, 327
Bülbül, Hale 240
Büyükaşık, Yahya 171, 223
Büyükkurt, Nurhilal 223
Büyükyılmaz, Batuhan 302
Byun, Sulgi 111

C

Cambaz, Burak 99
Canatan, Duran 187, 234, 254, 262, 263
Canatan, Yaren 226
Canbolat, Aylin 101
Candan, Özlem 141, 163, 291, 306
Candar, Ömer 300, 317
Can, Ferda 150, 160, 188, 234, 236, 270, 273
Cangül, Şule Ünal 101
Can, Nuray 106
Canpolat, Cengiz 134
Cansever, Mehmet Şerif 133
Caulier, Alexis 169
Celkan, Tülin Tiraje 280
Cengiz, Esra 217
Ceran, Alparslan Ahmet 285
Ceran, Funda 295
Ceylan, Ahmet 273
Ceylan, Cengiz 123, 127
Ceylaner, Gülay 261
Ceylaner, Serdar 261, 279
Ceylan, Sinem İpekli 234
Chan, Tracey 169
Conkar, Seçil 129
Con, Semih 150
Corso, Alessandro 143
Cömert, Melda 99, 154, 223

Ç

Çağlayan, Gülsüm Akgün 154
Çakar, Merih Kızıl 220
Çakmak, Hatice Mine 338
Çakmaklı, Hasan Fatih 102, 183
Çakmak, Şüheda 152, 202
Çalış, Uğur 156, 217
Çarın, Mahmut 317, 335
Çatma, Yunus 329
Çavuşoğlu, Melike 132
Çeçener, Gülşah 128
Çefle, Kıvanç 121
Çelebier, Mustafa 154
Çelebi, Gülçin 165, 181
Çelik, Ahmet 188
Çelik, Bahriye 123, 127
Çelikbaş, Aysel Kocagül 257
Çelik, İlkay 138
Çelik, Mehmet 267
Çelik, Mehmet Ali 247
Çelik, Serhat 99, 158, 160, 167, 214, 260
Çeltik, Ülgen 188
Çerme, Melis Dila Özer 333
Çetin, Ayşegül Ezgi 299
Çetinçelik, Ümran 133
Çetin, Denis 148, 162, 215, 240, 317, 325
Çetiner, Şükrü Tansuhan 255, 321, 324
Çetinkaya, Arda 274
Çetinkaya, Fahriye Duygu Uçkan 109
Çığ, Erdem 190, 227, 323
Çiftçi, Ergin 183, 187
Çiftçiler, Rafiye 99, 116, 150, 154, 158, 163, 187, 202, 223, 260, 282
Çiftçi, Yüsra 302
Çifter, Fatma Bakal 273
Çil, Metin 187, 272
Çiloğlu, Bilge 289
Çimen, Mehmet Burak Yavuz 166
Çinkooğlu, Akın 219
Çipil, Ahmet Eren 322
Çipil, Handan 322
Çökeliler, Dilek 149
Çubukçu, Sinem 301
Çubukçu, Yağmur Başak 266

D

Dağdaş, Simten 234, 295
Dallı, Efe 261
Dal, Mehmet Sinan 94
Dalva, Klara 100, 102, 172, 183, 222
Davulcu, Eren Arslan 120, 150, 212, 223, 265, 297
Değirmenci, Başak Bostankolu 217
Demir, Ahmet Muzaffer 106, 113, 116, 150, 184, 231
Demir, Burçak 202, 289
Demircan, Vehbi 158, 233, 329
Demir, Cengiz 321
Demircioğlu, Sinan 217, 223, 232, 323
Demirci, Ufuk 99
Demirci, Zuhal 148
Demir, Derya 94, 181, 219, 240, 264, 336
Demir, Elif 308
Demirer, Taner 156, 172, 183, 185, 199, 222, 232
Demir, Fatih 338
Demiriz, Itır 317
Demiriz, Itır Sirinoğlu 335
Demirkan, Fatih 193
Demirsoy, Esra Terzi 94, 116, 223
Demirsoy, Uğur 134
Demirtaş, Derya 141, 291, 306
Deveci, Burak 148, 160, 163, 184
Dikici, Hatice Zeynep 217
Dilek, İmdat 116, 188, 234, 236, 270, 273
Dilmen, Hale Bülbül 123, 127, 148
Dimopoulos, Meletios 142
Dinç, Erdem 177
Direk, Onur 228
Doğan, Ali 99, 116, 154, 160
Doğanay, Beyza 102
Doğan, İbrahim Öner 97, 316
Doğan, Öner 94
Doğan, Özlem Akgün 239, 278
Döventaş, Alper 204
Duman, Merve 190
Duman, Nuray 107
Durak, Zeynep Aslı 202
Duran, Mustafa 330
Durdu, Ali 94
Durmaz, Burak 270
Durukan, Esra 188
Durukan, Hatice Esra 176, 264
Durukan, Özlem 261
Durusoy, Salih Sertaç 301
Duymaz, Mehmet Çağrı 276
Dülgeroğlu, Hakan 285
Düzenli, Yeter 101

E

Eker, Edibe Sevde 136
Eker, İbrahim 58, 193
Elgün, Ezel 148, 297
Elibol, Tayfun 163, 202, 223
Ellidokuz, Hülya 130
Elonen, Tiina 111
Elverdi, Tuğrul 94, 103, 132, 133, 145, 165, 194, 201, 204, 207, 313, 335
Emel, Puren 191
Erbilgin, Yücel 103
Ercan, Tarık 335
Erdal, Berna 95
Erdem, Haktan Bağış 220
Erdem, Ramazan 184
Erdem, Simge 94, 121, 191, 308, 337
Erdoğan, Elçin 202
Erdoğan, Funda 107
Erdoğan, Müjgan Özdemir 193
Erdoğdu, Batuhan 154
Erener, Mustafa Kağan 335
Eren, Tuba 133
Ergin, Bora 261
Ergun, Berk 134
Ergül, Deniz 125
Ergün, Orkan 188
Erkek, Esra Turan 42
Erkurt, Mehmet Ali 249
Erkut, Nergiz 198, 220, 243, 258, 259, 272
Eroğlu, Derya Üstün 127
Erol, Haşim Atakan 135, 136, 148, 202
Ersal, Tuba 128, 179, 297
Ersoy, Ajda Güneş 317
Ersoy, Gizem Zengin 237
Ertaş, Elif 136, 233
Ertekin, Mehtap 101
Ertem, Mehmet 102, 183, 187
Ertop, Şehmus 275
Ertören, Onuralp 257
Essex, Sarah 111
Eşkazan, Ahmet Emre 99, 116, 118, 132, 145, 148, 184, 194, 198, 199, 201, 204, 207, 212, 220, 313, 333, 335
Evim, Melike Sezgin 149
Eylem, Cemil Can 109
Eyüpoğlu, Selin Aytaç 277

F

Falay, Mesude 300
Falay, Mesude Yılmaz 317, 335
Ferhanoğlu, Burhan 94, 103, 148
Fettah, Ali 101, 187
Fırtına, Sinem 103, 209
Fidan, Gözde 314, 316
Flegel, Willy Albert 138, 162

G

Gada, Elmira 108
Gadashova, Ayşe 125, 129, 176, 188, 270
Gadaşova, Ayşe 264
Gamble, Vicki 111
Garayeva, Gulnar 222
Garcia, Esther Gonzalez 142
Garvey, Victoria 111
Gedük, Ayfer 4, 99
Gelen, Sema Aylan 144
Gemici, Ali İhsan 289
Genç, Dildar Bahar 236, 287
Genç, Emine Eylem 317
Giles, Hannah 169
Gilgil, Erdal 254
Gioventikli, Ali 283
Gooding, Sarah 169
Gozden, Hilmi Erdem 175
Göçmen, Rahşan 275
Gök, Büşra Çelik 251
Gökçebay, Dilek Gürlek 26, 138, 162
Göker, Hakan 160, 171
Göksoy, Hasan Sami 330
Gönderen, Aysun Baz 317
Gördük, Ufuk 220
Gören, Deniz 94, 116, 122, 148, 316
Göze, Hasan 150
Green, Damian 100
Guliyev, Zakir 245
Guluyev, Elmir 222
Gurup, Elif Zeynep 264
Guven, Serkan 291
Güçer, Tuğba Nur Tahtakesen 101
Gülbaş, Zafer 148
Gül, Duygu 99
Gülen, Hüseyin 101
Güler, Elif 315
Gültürk, Emine 99, 120, 150, 223, 265, 297
Gülüm, Cemil 166
Gümüş, Lülüfer Tamer 177
Gümüş, Ümüt 138
Günaltay, Meriç 234, 263
Günay, Hüma 311
Günden, Gülçin 314, 316
Gündüz, Alper 212
Gündüz, Eren 184, 251, 252, 268, 305, 314
Güner, Özgür Rüştü 138
Güneş, Ahmet Kürşad 116, 148, 163, 220
Güneş, Ajda 148, 162, 165, 181, 210, 215, 219, 240, 276, 325, 336, 337

Güneş, Burçak Tatlı 101
Güneş, Gürsel 198, 220
Güney, Mustafa 154
Güney, Tekin 154, 188, 236, 270, 273
Günhan, Hatice Gizem 228
Gürcan, Seda Aras 144
Güren, Ceren Uzunoğlu 141, 306
Gürkan, Emel 99, 101, 198, 199, 223, 266
Gürman, Günhan 100
Gürocak, Özlem Tüfekçi 107, 310
Gür, Özlem 198, 199, 220
Gürsoy, Gamze 275
Gürsoy, Vildan 150, 179, 297
Güvenç, Birol 184
Güven, Serkan 99, 101, 116, 150, 187, 202
Güzelküçük, Zeliha 91, 154, 187

H

Hacıbekiroğlu, Tuba 184
Hakverdi, Gülden 129
Hakyemez, Sevinç 308
Hamblin, Angela 169
Hanedar, Esra 126, 222
Hasan Baş 279
Hasanova, Parvana 319
Hasanzade, Ulviyya 148, 191, 325
Hatipoğlu, Uğur 94
Hayretdağ, Ceyda 230
Haznedaroğlu, İbrahim Celalettin 184
Heartin, Earnest 111
Hekimgil, Mine 181, 240, 317
Hindilerden, Fehmi 99, 118, 120, 150, 212, 223, 257, 265, 297
Hindilerden, İpek Yönal 99, 120
Hindilerden, İpek Yönel 118
Hocagil, Tuğba Akkaya 183
Hufton, Saranne 111
Humbatov, Orkhan 247
Hungria, Vania 142
Hunutlu, Fazıl Çağrı 99, 128, 297
Huriyet, Nuseybe 128
Hus, Marek 142

I

Ilgaz, Meral 184, 223
Iltar, Utku 163, 184, 321, 324
Irmak, Gönül 301
Işık, Esra 236
Işık, Pamir 149
Işık, Sevgi 305, 314, 316
Işıksoy, Serap 314

İ

İbiş, Deniz Özmen 145, 148, 194, 201, 204, 207, 326, 335
İbrahimova, Sada 110
İdrisoğlu, Cem 257, 265, 297
İğde, Fatih 184
İğde, Merve Hürmet 337
İhtiyaroğlu, İlker 204
İleri, Dilber Talia 101
İleri, Talia 102, 183
İlhan, Gül 116, 274
İlhan, Osman 112, 197
İlikhan, Sevil Uygun 234
İltar, Utku 116, 148
İnan, Defne Ay 101
İnan, Nur Yonca 191
İnce, Elif 102, 165, 183
İnce, İdris 101, 160
İpek, Yıldız 116
İsmayıle, Asya 108
İsmayılova, Günay 245
İşat, Esra 133
İşikan, Hilal Ebru 222
İşleyen, Emel 122

J

Jadhav, Vinay 143
Jafarli, Narmin 179
Jav, Alamdar 108
Jenner, Matthew 169

K

Kaçar, Aybüke 262
Kaçar, Ayşe Gonca 101
Kaçar, Dilek 134
Kaçmaz, Murat 160, 321
Kadıoğlu, Deniz Palamar 145
Kahraman, Selda 230
Kakcı, Merve 299
Kakçı, Merve 123
Kalan, Uğur 220
Kalayoğlu, Sevgi Beşışık 309
Kamer, Emine Serra 276
Kamış, Şule Çalışkan 272
Kanat, Nesibe Taşer 116
Kanber, Seher 205
Kandemir, Bahar 113
Kannan, Ananya 169
Kansız, Enes İlyas 144
Kantarcı, Eda Nuhoğlu 94
Kaplan, Ozan 154
Kapucu, Korhan 265
Karaahmetoğlu, Selma 234
Karaali, Rıdvan 313
Karabulut, Zeynep Tuğba 158
Karaca, Dilan 121
Karaca, Emin 181, 240, 270
Karaçamlı, Tuğba 223
Karadağ, Erge 231
Karadağ, Fatma Keklik 94, 116, 122, 123, 148, 192, 197, 317
Karadas, Nihal 125, 129, 176
Karadaş, Nihal 111, 154, 188, 264, 270
Karadeniz, Mine 184
Karagün, Barbaros Şahin 9, 187
Karahan, Feryal 187
Karahan, Zeynep Ceren 183
Kara, İlknur 99
Karakaş, Zeynep 101, 103
Karakoç, Alican 326
Karakulak, Elifcan Aladağ 28
Karakuş, Abdullah 184, 329
Karakuş, Sema 147
Karakuş, Volkan 160, 163, 179, 184, 202, 302
Karakükçü, Musa 187
Karaman, Kamuran 101
Karaman, Serap 103, 149, 172
Kara, Merve 166
Kara, Osman 223
Karaosmanoğlu, Cem 193
Karapehlivan, Mahmut 116
Karapınar, Deniz Yılmaz 125, 176, 188, 225, 264, 270
Karataş, Aylin Fatma 160
Karataş, Lokman 317, 335
Karataş, Zeynep 172
Karaüzüm, Sibel Berker 261
Karayılmaz, Hüseyin 315
Karışmaz, Abdülkadir 118, 212
Kars, Taha Ulutan 99, 150, 243
Kavaklı, Kaan 111
Kavaklı, Ramazan Kaan 154
Kaya, Abdurrahman 212
Kaya, Ayşe 99, 253
Kaya, Emin 249
Kaya, Gamze Çapa 130
Kayalı, Serap Kirkiz 318, 320
Kaya, Mert 97
Kayaoğlu, Beyazıt 286
Kaya, Özge Özer 123, 127, 269
Kaya, Selin Küçükyurt 116, 145
Kaya, Sibel Yıldız 212
Kaya, Süreyya Yiğit 99, 144, 163, 192, 214, 227
Kaya, Zühre 318, 320
Kayer, Merve Apaydın 94
Kayıkçı, Ömür 148
Kayıkoğlu, Ata 201
Kayım, Nilay 144
Kaynar, Lale Aydın 220
Kaynar, Leylagül 99, 144, 163, 192, 214, 227
Kayserili, Hülya 97
Kazancı, Elif 101
Kazancı, Elif Güler 154
Kazancı, Kübra 243
Kazeem, Benga 143
Kazeroun, Mohammad 169
Kebudi, Rejin 103, 306
Keçeci, Burak 177
Keklik, Fatma 181
Keklik, Muzaffer 66, 160, 184, 253, 271
Kerimov, Azer 222
Keser, Selahattin 226
Keskin, Ceylan 313
Keskin, Dilek 158, 335
Khodzhaev, Khusan 103
Kılcı, Azize Ceren 286
Kılıç, Özlem 199
Kılıç, Suar Çakı 237
Kılıvan, Suna Avcı 204
Kırcalı, Ekin 148, 158, 333
Kırkaş, Özlem Gür 101
Kırkızlar, Hakkı Onur 106, 113
Kırkızlar, Tuğcan 113
Kırkızlar, Tuğcan Alp 106, 184
Kıykım, Ayça 103
Kıykım, Ertuğrul 133
Kızılkaya, Kerim 273
Kilercik, Meltem 102
Killingsworth, Grace 111
Kim, Kihyun 142
Kirezli, Selin Arslan 321, 324
Kis, Cem 229
Kishore, Bhuvan 169
Knight, Elizabeth 111
Kocaağa, Sümeyye 103
Koca, Dilşad 237
Koca, Ebru 147
Koca, Oğuzhan 116
Koç, Ahmet 101
Koçak, Cemal 167
Koçak, Seda Demiralay 274
Koçak, Ülker 318
Koç, Aybike 236, 287
Koç, Begüm Şirin 11, 237
Koç, Emine 154
Kohler, Rolf 102
Kolaç, Dilsu Dicle Erkan 274
Koluman, Başak Ünver 101
Kontaş, Olgun 235
Korkmaz, Gülten 160, 163, 295
Korkut, Melek Günindi 171
Koruk, Kıvanç 202, 308, 309, 318, 337
Kotan, Hilal Nur 260, 282
Kozan, Esin Oğuz 148, 223
Kozanoğlu, İlknur 102, 165
Kökcü, Gülcan 183, 190, 222, 331
Kök, Gizem 193
Köksal, Turhan 258, 259, 272
Kösemehmetoğlu, Özge Soyer 116, 188, 217, 236, 270, 273
Köseoğlu, Fatoş Dilan 99, 101
Köse, Seda 269
Kuku, İrfan 249
Kula, Yüsra 257
Kum, Aslı 232
Kurdu, Çağrı Berhan 310
Kurtoğlu, Cem 277
Kurtoğlu, Erdal 163, 302
Kurtulmuş, İlkçe Akgün 165
Kutlay, Nüket Yürür 185
Kuzu, Işınsu 322
Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 101, 114, 118, 139, 148, 158, 208, 216, 218, 278, 284, 285, 303
Küçükdiler, Hilal Eroğlu 99
Küçükkaya, Reyhan Diz 99
Küçük, Sencer 114, 118, 265
Küçükyurt, Selin 163, 184, 220
Küpesiz, Alphan 101, 315
Küpesiz, Funda Tayfun 315

L

Lacerda, Marcelo Pitonbeira De 142
Lale, Hüsnü 188
Larham, Jemma 169
Leblebici, Can Berk 185
Leblebisatan, Göksel 54
Lee, Joe 142

M

Malbora, Barış 187
Malkan, Ümit Yavuz 160, 184, 194
Maloney, Aimee 111
Mammacıoğlu, Melis 283
Mammadova, Khayala 224
Manasanch, Elisabet E. 142
Mandıracı, Neslihan Şanlı 235
Manguoğlu, Esra 315
Maral, Senem 144, 214
Mastanzade, Metban 99, 120, 191, 223, 325, 327, 329, 337
Mcbean, Khrystal 169
Mcnamara, Simon 143
Mehdiyeva, Shabnam 245
Mehtap, Özgür 94, 116, 122, 148, 160, 198, 199
Mengüç, Meral 143
Mengüç, Meral Uluköylü 94, 116, 122, 141, 148, 306
Menkli, Yasemin 209
Meral, Sanem 335
Mert, Emre 138
Mestanzade, Metban 309
Metan, Gökhan 49
Mete, Bilgül 212
Meteoğlu, İbrahim 284
Mısırlıoğlu, Tuğçe Özekli 145
Min, Chang Ki 142
Moore, Sally 169
Murat, Ahmet Berke 284
Muratoğlu, Bihter 109
Musayeva, Gunel 313
Musayeva, Günay 245
Mustafayeva, Nübar 102
Muştu, Dilan 145
Mutluer, Tuba 315
Mutlu, Mehmet Burak 121
Muz, Dilek 95

N

Nabavizadeh, Nasrinsadat 97
Naghizada, Narmin 141
Nai, Firangiz 108
Nalçacı, Meliha 184
Nemutlu, Emirhan 109
Nevruz, Oral 112
Ng, Özden Hatırnaz 134, 239, 311
Nicholls, Patricia 111
Nizam, Melek Yanaşık 172
Nordgren, Ann 134
Nurcan, Şükran Erdem 204, 207

O

Oakes, Roderick 111
Ocak, Süheyla 101, 103, 133, 187, 280
Odabaşı, Zekaver 141
Oğuz, Güzin 251, 305
Okan, Vahap 101, 184
Oktay, Burcu Kılınç 187, 280
Okumuş, Nazik 94
Okur, Fatma Visal 165
Okur, Nurettin 101
Olcay, Lale 286
Olgun, Aybüke 123
Oluk, Beyza 217
Onay, Hüseyin 193
Onkaş, Şerafettin 313
Oral, Hakan 194
Oral, Kübra 99, 150
Oral, Nihan Avcu 109
Orhan, Bedrettin 175
Orhan, Berke Han 269
Orhan, Mehmet Fatih 101, 198, 199
Ortadağ, Mehmet Kaan 194
Orulluoğlu, Emine Yılmaz 318, 320
Osmanbaşoğlu, Emre 94, 97
Osmanov, Cemile Selimoğlu 154
Oyacı, asemin 136
Oyacı, Yasemin 135
Oyur, Esiyla 118
Ozay, Mustafa 294

Ö

Öcal, Ramazan 112
Ödemiş, Engin 304
Öge, Halil Kamil 275
Öğüngçlü, Nogay 107
Öncedağ, Abdulkadir 306
Önder, Cihan 125, 129, 176, 188, 258, 264, 270
Önder, Gizem 134, 239, 311
Öner, Deniz Aşlar 193
Öner, Nergiz 264
Öner, Özer 193
Ören, Hale 101, 107, 187, 310
Örnek, Serdar 94
Özaslan, Ezgi 188
Öz, Ayşe 332
Özbalak, Murat 148
Özbalak, Mustafa Murat 94
Özbalcı, Demircan 160
Özbaş, Hasan Mücahit 149, 308
Özbek, Namık Kemal 134
Özbek, Namık Yaşar 154, 187
Özbek, Uğur 134
Özcan, Alper 101
Özcan, Ayşe Pelin 280
Özcan, Mehmet Ali 130
Özcan, Muhit 126, 148, 156, 172, 183, 185, 199, 232, 322, 331, 333
Özçelik, Gamze Gürsoy 274
Özdemir, Esra 130
Özdemir, Evren 230
Özdemir, Halil 183
Özdemir, Hamiyet Hekimci 101
Özdemir, Nigar 226
Özdemir, Özkan 134, 239, 311
Özdemir, Zehra Narlı 123, 127, 148, 197, 269
Özdemir, Zeynep Canan 154
Özek, Gülcihan 225, 264
Özel, Simge Çınar 133, 280
Özel, Yiğit 129, 188
Özen, Fatma Betül 332
Özen, Hülya 314, 316
Özen, İlknur Nizam 302
Özen, Mehmet 317
Özet, Gülsüm 122, 148, 163, 184, 295
Özgeyik, Müfide Okay 304
Özgür, Yasemin 116
Özince, Rana Berru 319
Özkalemkaş, Fahir 99, 128, 148, 150, 160, 179, 297
Özkal, Sermin 189
Özkan, Gülkan 202
Özkan, Hasan Atilla 317, 335
Özkan, Mustafa Alp 280
Özkan, Yazgülü Cansu 127
Özkaya, Güven 128
Özkocaman, Vildan 99, 128, 150, 179, 297
Özkurt, Zübeyde Nur 184, 205, 285, 293
Özmen, Deniz 99, 132, 150, 198, 199, 209
Özmen, Füsun 171
Özsan, Güner Hayri 130, 189
Özsan, Nazan 181, 219, 240
Öztürk, Erman 38
Öztürk, Fahir 273, 295
Öztürk, Hacer Berna Afacan 116, 148, 160, 192, 220
Öztürkmen, Aslı Yüksel 297
Öztürk, Osman Can 189
Öztürk, Pelin 145
Öztürk, Şule Mine Bakanay 82, 154, 234, 273
Öztürk, Şükrü 121
Özünal, Işıl Erdoğan 116, 223

P

Palaz, Beyza Melek 141
Payzın, K. Bahriye 292
Pehlıvan, Mustafa 135
Pehlıvan, Sacide 135
Pehlivan, Mustafa 136
Pehlivanoğlu, Burçin 189
Pehlivan, Sacide 136
Pekgüç, Ebru 94, 192
Pektaş, Gökhan 50
Peküç, Ebru 223
Pepeler, Mehmet Sezgin 184
Pınar, İbrahim Ethem 116, 158, 160, 179, 198, 199, 297
Polat, Merve Gökçen 150, 160
Polinkovsky, Margaret 142
Pour, Ludek 142
Pour, Naser Ansari 169
Pratt, Guy 111, 169
Purser, Molly 143
Puyan, Fulya Öz 106

Q

Quach, Hang 142

R

Rabin, Neil 169
Ramasamy, Karthik 111, 169
Ratip, Siret 77
Reçber, Tuba 109
Reversade, Bruno 97
Richter, Joshua 143
Riddell, Stanley 100
Robak, Pawel 142
Robinson, Rebecca 169

S

Saba, Rabin 163
Sadler, Ross 111
Sadri, Sevil 99, 150, 154
Sadri, Sogol 227
Salazar, Mirian 169
Salihoğlu, Ayşe 132, 145, 194, 201, 204, 207, 209, 217, 335
Salim, Ozan 116, 148, 163, 184, 321, 324
Salim, Seçil 141, 319
Salur, Hasan 163
Sapra, Sandhya 143
Saraç, Zeynep 309, 327, 337
Sarıaslan, Merve Tellioğlu 187
Sarıcı, Ahmet 249
Sarıfakıoğulları, Aliye Serpil 236, 270, 273
Sarıfakıoğulları, Serpil 188
Sarı, Ferit 292
Sarısoy, Doğacan 183
Sarı, Tugba Usta 329
Sarper, Nazan 101, 110
Savaş, Emine Merve 202, 205, 220
Savaş, Zeynep 234, 263
Saydam, Güray 94, 99, 116, 122, 148, 162, 165, 181, 184, 197, 215, 240, 276, 317, 325, 336, 337
Saygan, Mehmet Bakır 138
Sayınalp, Nilgün 101
Sayın, Selim 154, 198, 199
Sayitoğlu, Müge 103
Selçuk, M. Yavuz 292
Selim, Cem 116, 158, 260, 282
Selimova, Cemile 188
Serin, İstemi 135, 136, 202, 281, 289, 290, 327
Seval, Güldane Cengiz 126, 148, 172, 183, 185, 190, 199, 217, 222, 232, 331, 333
Sevgi, Dilek Yıldız 212
Sevgili, Bahar 7, 101
Sevindik, Ömür Gökmen 148, 160, 163, 214, 245, 335
Seyhan, Mert 94
Sezer, Alperen 214
Sezgin, Aslıhan 330
Sezgin, Gülten Can 235

Shabanova, Shehla Zakir 245
Sia, Hanlon 142
Sieverding, Marius 143
Simon, Sylvain 100
Siviş, Zuhal Önder 225
Soğancı, Merve 189
Songut, Gözde 125
Soyer, Nur 68, 116, 162, 198, 199, 210, 215, 219, 336, 337
Soyer, Nur Akad 101, 165, 181, 240, 325
Soysal, Teoman 118
Sönmez, Abdi İbrahim Halil 150
Sönmez, Gülçin Miyase 185, 199, 222
Sönmez, Mehmet 118, 184, 258, 259, 272
Sönmez, Özge 118, 201, 204
Söyler, Kadriye 144
Spicka, Ivan 142
Stern, Simon 111
Stones, Jacqueline 111
Sucak, Ayhan Gülsan 278
Sudutan, Tuğçe 103
Sunu, Cenk 150
Sureda, Anna Maria 142

Ş

Şahin, Abdulkadir 94
Şahiner, Enes Seyda 234
Şahin, Fahri 116, 154, 162, 165, 181, 215, 276, 325, 336, 337
Şahin, Gözde Güngör 308
Şahin, Müge 179
Şahin, Osman 116, 229
Şahin, Rabia Yaren 319
Şahin, Sait Emir 302
Şahin, Şİfa 101
Şahin, Uğur 87, 126, 156, 172, 199
Şanlı, Neslihan Mandacı 255, 271
Şeker, Ömer 130
Şengil, Ceylin 270
Şenkaya, Berrin 265
Şenol, Başak Koç 306
Şenol, Sayime Başak Koç 154
Şen, Rumeysa 254
Şen, Tuğba 199
Şentürk, Mustafa 147
Şeyhanlı, Ahmet 202, 205, 285
Şimşek, Ayşe 101
Şimşek, Hasan Aktuğ 300, 304
Şişman, İbrahim Talha 143

T

Tabak, Ömer Fehmi 212
Taha, Farah Jamal 191
Tahirli, Fahriye 201
Takanlou, Leila Sabour 197
Takanlou, Maryam Sabour 197
Talbot, Alexis 169
Tamer, Lülüfer 177
Tanrıkulu, Funda 46, 223, 293, 299
Tanrıkulu, Sema 247
Tanrıverdi, Rojda 177
Tan, Taner 94, 148, 190, 192, 224, 227, 323
Tanyıldız, Hikmet Gülşah 103
Tarkun, Pınar 150, 184
Taşbakan, Meltem 210
Taşçı, Alperen 274
Tatlı, İmren 143
Tay, Kubilay 194
Taylan, Fulya 134
Teke, Hava Üsküdar 251, 252, 268, 305
Tekgündüz, Emre 202
Tekgündüz, Sibel Akpınar 75
Tekinalp, Atakan 163, 232, 323
Tekin, Ceren Gül 274
Tekinhatun, Hülya Yılmaz 103
Tekin, Mehmet Günhan 280
Tekin, Tuba Özkan 313, 326
Telciyan, Karen 239
Temiz, Fatma 141, 223, 306
Terzi, Özlem 154
Thakurta, Anjan 169
Tığlıoğlu, Mesut 278
Tığlıoğlu, Pınar 116, 133, 278
Tığlıoğlu, Pınar Akyol 163
Tiftik, Eyüp Naci 177, 223
Tiftik, Naci 101
Timurağaoğlu, Ayşen 278
Tiryaki, Tarık Onur 99, 212, 303
Tokaç, Ayşe Gül Bayrak 121
Tokgöz, Hüseyin 101
Tokmak, Serdar 304
Tombak, Anıl 150, 177, 184
Tonyalı, Büşra Tuğçe 283
Topcu, Ahmet Umur 190
Topçu, Ahmet Umur 192, 224, 227, 323
Topçu, Birol 95
Topçuoğlu, Pervin 100, 126, 156, 172, 183, 185, 190, 199, 222, 232, 331
Toprak, Selami Koçak 126, 156, 172, 183, 184, 185, 190, 199, 222, 232, 331
Toptaş, Tayfun 318
Toptaş, Tayfur 94, 133, 141, 143, 163, 228, 291, 306, 319
Tosun, Eda 194
Töbü, Mahmut 162, 165, 181, 210, 215, 219, 240, 317, 325, 336
Töret, Ersin 40
Tuğcu, Deniz 103, 172
Tuğlular, Ayşe Tülin 141, 228, 291, 306, 318
Tuğlular, Tülin 184
Tunce, Fatma Ceren 136
Tuncel, Fatıma Ceren 135
Tunçel, Tekin 141
Tunç, Mustafa Alperen 141
Tunç, Tülin 172
Turan, Derya Bayırlı 187
Turgut, Burhan 95, 152
Turgutkaya, Atakan 114, 118, 139, 208, 216, 218, 278, 284, 285, 303
Turgutkaya, Kübra Ecem 114
Turunç, Ali 99, 223, 266, 299
Tüfekçi, Özlem 193
Türk, Bahar 201
Türkkan, Emine 30, 101, 133
Türkmen, Hayrullah 315
Türkmen, İsmail 177
Türkyılmaz, Onur 320
Tüzün, Betül Kübra 336, 337

U

Uçar, Barış 184, 198, 199, 220
Uç, Ceren 150, 201
Uğur, Mehmet Can 64, 99, 111, 116, 150
Ulaş, Turgay 94
Urlu, Selin Merih 333
Ustabaş, Tayfun 163
Uygun, Kübra Yel 217
Uysal, Ayşe 99, 116, 148, 150, 198, 199
Uzel, Hülya 101
Uzunyayla, Gözde 133

Ü

Ügü, Selin 274
Ümit, Elif G 231
Ümit, Elif Gülsüm 99, 106, 113, 150, 154
Ünal, Ali 116, 255, 271
Ünal, Aysel 332
Ünal, Selma 73, 101, 187
Ünal, Şule 274, 275, 277
Ündar, Levent 163
Ünsal, Nazlı 130
Ünsal, Şerife Emre 223, 235, 253, 255, 271
Ünüvar, Ayşegül 149
Ünver, Reyhan Ezgi 177
Üre, Ümit Barbaros 190, 224, 227, 323
Ürün, Veysel 197, 269
Üzel, Veysiye Hülya 258

V

Vala, Shabnam 108
Varghese, Sherin 169
Varghese, Sybil 142
Varlı, Neşe 150
Varol, Şevki Erdem 315
Voloshin, Sergey 142
Vural, Ece 112
Vural, Filiz 162, 165, 181, 210, 215, 219, 325, 336

W

Wang, Zhaohui 143
Wyngaert, Zoé Van De 169

X

Xu, Ke 169

Y

Yağcı, Abdullah Münci 285
Yağcı, Münci 205
Yalçın, Koray 144, 165, 239, 311
Yaldız, Hilal Nur 223
Yalnızoğlu, Dilek 275
Yaman, Banu 276
Yaman, Büşra Kasım 260
Yaman, Emre 275
Yaman, Rukiye 275
Yaman, Samet 99, 150, 158, 198, 199, 257, 260
Yanık, Ahmet Mert 141, 150, 291, 306
Yaralı, Neşe 134
Yaşar, Fatma Zehra 133
Yavasoglu, Fılız 305
Yavaşoğlu, Filiz 223, 251, 252, 268, 314
Yavaşoğlu, İrfan 61, 114, 118, 139, 148, 208, 216, 218, 265, 278, 284, 285, 303
Yavuz, Boran 269
Yavuz, Ebru Kavak 150, 329
Yavuz, Gül 150
Yavuz, Şeyma 150, 297
Yazıcı, Caner 252
Yegen, Gülçin 308
Yeğen, Zafer Serenli 148, 192
Yeğin, Arzu 205
Yeğin, Osman Ozan 337
Yeğin, Zeynep Arzu 285
Yelkencioğlu, Gülce 305
Yenerel, Mustafa Nuri 94, 120, 121, 191, 337
Yeniay, Mustafa Kemal 123, 127, 217
Yenihayat, Emel Merve 160
Yenitürk, Birkan 145
Yeral, Mahmut 116, 165
Yerlikaya, Halis 246
Yerlikaya, Şengül Baran 246, 247, 321
Yesiraliğlu, Birsen Sahip 275
Yeşilaltay, Alpay 2, 95
Yeşil, Şule 187
Yıkılmaz, Aysun 101
Yıkılmaz, Aysun Şentürk 99, 122, 158, 163
Yıldırım, Mahmut Selman 323
Yıldırım, Mihriban 235, 271
Yıldırım, Murat 154, 184
Yıldırım, Ülkü Miray 306
Yıldırmak, Zeynep Yıldız 133, 236, 287
Yıldız, Abdulkerim 99, 116, 150, 158, 198, 199, 257, 260
Yıldızhan, Esra 214
Yıldız, İpek 101
Yıldız, Jale 220
Yıldız, Saliha Handan 193
Yıldız, Süha 194
Yıldız, Şeyma 184, 205
Yılmaz, Asu Fergün 94, 141, 143, 306, 319
Yılmaz, Aysun Şentürk 154
Yılmaz, Bahar 95

Yılmaz, Dilek Çiçek 177
Yılmaz, Ebru 187
Yılmaz, Efekan 326
Yılmazer, Ali 162, 215, 325
Yılmaz, Fergün 133, 193, 291
Yılmaz, Mehmet 99, 198, 199, 223
Yılmaz, Münevver İrem Kök 293
Yılmaz, Seda 101, 198, 199, 240
Yılmaz, Şebnem 80, 107, 310
Yılmaz, Umut 94, 132, 148, 326
Yigitbasi, Ahmet 106
Yiğitbaşı, Ahmet 99, 113, 116, 150
Yiğitkaya, Süreyya 148
Yiğit, Yeşim 101, 187
Yokuş, Osman 184
Yozgat, Ayşe Ayça 101
Yön, Merve Ecem Erdoğan 148, 295
Yucel, Emine Melis 285
Yurdakul, Berke 331
Yurdakul, Berke Eren 172
Yurdusev, Tuba 310
Yurttaş, Nurgül Özgür 330
Yücel, Elçin Erdoğan 123, 127, 269
Yücel, Orhan Kemal 148, 163, 321, 324
Yücel, Seher 226
Yücesu, Elif 236, 270, 273
Yüce, Zeynep 189
Yüksel, Meltem Kurt 116, 156, 158, 165, 167, 172, 183, 185, 190, 199, 222, 232, 331
Yüksel, Merve 116, 148, 222, 331, 333
Yüksel, Tuğba Sevil 235, 271
Yüzbaşıoğlu, Şule 212

Z

Zabandan, Neda 278
Zengin, Emine 32
Zerdali, Esra 212
Zeybek, Çiğdem Aktuğlu 133
Zherebtsova, Vera 142
Zihar, Bilge 260
Zorlu, Tuğba 94
Zulfalıyeva, Guldana 313
Zulfaliyeva, Guldana 333, 335
Zulfaliyeva, Güldane 132
Zübarioğlu, Tanyel 133
Zülfikar, Bülent 154, 306