HEMATOLOJİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
DERNEĞİ

II. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ

SANAL KONGRE

BİLDİRİ KİTAPÇIĞI

20-22 KASIM 2020

www.headkongre2020.org

II. HEMATOLOJİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
KONGRESİ

SANAL
KONGRE

Değerli Meslektaşlarım,

Ülkemizin geleceği nitelikli bilimsel çalışmalar ile sağlanacak gelişmelere bağlıdır. Bu bağlamda gereken "nitelikli bilgi" eğitimle yoğurulmuş "nitelikli insan" kaynağı ile sağlanabilir. Bu yolda harcanacak emek ancak sönmüş 'akademik ateşin' yeniden yakılması ile sürdürülebilir.

Hematoloji Eğitim ve Araştırma Derneği, alanında yürütülen klinik araştırmalarda ülkemizi ilk 10 ülke içinde yer alma hedefine ulaştırmak amacıyla kurulmuştur. Hematoloji alanında yetişmiş hekim, sağlık personeli ve altyapı kapasitemiz ile hizmet verdiğimiz nüfus büyüklüğü klinik araştırmalar alanında yüksek büyüme potansiyelimize işaret etmektedir. Dünya klinik araştınna havuzundan alacağımız payı artırabildiğimiz takdirde varolan potansiyelimiz anlam kazanacaktır. Bu bağlamda paydaşların aydınlatılması, nitelikli insan gücü sağlanması, sağlık altyapısı ile araştırma merkezleri arasında klinik araştırmalar bağlamında da süregen ve etik bağlantı kuıulması öncelikli hedefler olmalıdır. Sahada uygulamaya engel olabilecek eksiklikler mevzuata uygun olarak hızla giderilmeli, iyi klinik uygulamalar çerçevesinde yüksek kaliteli veri üreten 'mükemmeliyet merkezleri' oluşturulmalıdır.

20-22 Kasım 2020 tarihleri arasında hematoloji uzmanları, hematoloji yan dal asistanları, hematoloji alanında hizmet veren profesyonel sağlık çalışanları ve klinik araştırma profesyonellerine yönelik olarak "II. Hematoloji Eğitim ve Araştırma Kongresi" gerçekleştireceğiz.

Kongremizde, ulusal ve uluslararası bilim insanları başta hematolojik maligniteler olmak üzere benign hematolojik hastalıklar, immünoterapi, kök hücre, hücresel tedaviler, klinik araştırmalar, laboratuvar hematolojisi, kalite yönetimi ve standartlara ait gelişmeleri güncel bilimsel veriler ışığında tartışacaktır. Sözlü tebliğ, poster ve bilimsel bildiriler kongremize ayrıca renk katacaktır.

Saygılarımızla

Prof. Dr. Burhan TURGUT
HEAD Başkanı

Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI
HEAD Genel Sekreteri

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

Saat	1. GÜN - 20 KASIM 2020/CUMA
17:00-17:15	AÇILIŞ
17:15-18:00	Hematopoetik Kök Hücre, Niş Biyolojisi ve Hematopoez **Oturum Başkanı:** Dr. Seçkin Çağırgan **Konuşmacı:** Dr. Emin Kansu
	AML OTURUMU
18:00-19:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Serdar Bedii Omay, Dr. Şehmus Ertop, Dr. Turgay Ulaş Antrasiklin için uygun olmayan Akut Myeloid Lösemi hastaların tedavisinde son durum **Konuşmacı:** Dr. Anıl Tombak Akut myeloid lösemide yeni dönem; idame tedavisi **Konuşmacı:** Dr. Merih Kızıl Çakar APL'de güncel tedavi **Konuşmacı:** Dr. Pervin Topçuoğlu
	Dem İlaç MİYELODİSPLASTİK SENDROM OTURUMU (UYDU SEMPOZYUMU)
19:00-19:30	Eritropoietin Alfa'nın Miyelodisplastik Sendromda Etkililiğinin ve Güvenliğinin Değerlendirilmesi: Türkiye Gözlemi **Oturum Başkanı:** Dr. Orhan Ayyıldız **Konuşmacı:** Dr. Fatih Demirkan
	MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZLAR OTURUMU
19:30-20:30	**Oturum Başkanları:** Dr. Gülsüm Özet, Dr. Mehmet Sönmez, Dr. Ali Kutlucan Kronik myeloid lösemide TKI direncine ve kök hücreye yönelik yaklaşımlar **Konuşmacı:** Dr. Atakan Tekinalp Myelofibroziste tedavisinde son 5 yılda neler değişti? **Konuşmacı:** Dr. Gürsel Güneş Polisteima vera'da yeni klinik çalışmalar; interferon yeniden mi? **Konuşmacı:** Dr. Sibel Hacıoğlu

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

Saat	2. GÜN - 21 KASIM 2020/CUMARTESİ
	MDS OTURUMU
11:00-12:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Ali Ünal, Dr. Mehmet Şencan, Dr. Özcan Çeneli
	Düşük Riskli MDS Güncel Tedavi **Konuşmacı:** Dr. Mehmet Ali Özcan
	Yüksek Riskli MDS Güncel Tedavi **Konuşmacı:** Dr. Abdülkadir Baştürk
	MDS'da kime ne zaman Kök Hücre Nakli **Konuşmacı:** Dr. Songül Şerefhanoğlu
	LENFOMA OTURUMU
12:00-13:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Levent Ündar, Dr. İsmet Aydoğdu, Dr. Sami Kartı
	Lenfoid neoplazmlarda hedefe yönelik ilaçların etkinliği ve direnç mekanizmaları **Konuşmacı:** Dr. Ozan Salim
	Transforme lenfomalarda güncel tedavi **Konuşmacı:** Dr. Tayfur Toptaş
	Nüks/dirençli Hodgkin lenfomada immun onkolojik ilaçlar **Konuşmacı:** Dr. Seda Aydın
	ARVEN MYELOM OTURUMU (UYDU SEMPOZYUMU)
13:30-14:00	Multiple Miyelomda lenalidomidin yeri
	Oturum Başkanı: Dr. Rıdvan Ali
	Konuşmacı: Dr. Zahit Boloman
	LÖSEMİ OTURUMU
14:00-15:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Hasan Kaya, Dr. İlhami Kiki, Dr. Serdal Korkmaz
	KLL frontline tedavisinde hangi tedavi ne zaman? **Konuşmacı:** Dr. Tuba Hacıbekiroğlu
	Akut lenfoblastik lösemi'de immünteröpatik ajanlar **Konuşmacı:** Dr. Emin Kaya
	Relaps/Refrakter KLL'de tedavi seçenekleri **Konuşmacı:** Dr. İrfan Yavaşoğlu
	HEMOFİLİ OTURUMU
15:00-16:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Vahap Okan, Dr. Tunç Fışgın, Dr. Fahri Şahin
	İnhibitörlü Hemofili'de Tedavi **Konuşmacı:** Dr. Aydan Akdeniz
	İnhibitörlü Hemofili'de Proflaksi **Konuşmacı:** Dr. Neslihan Karakurt
	Hemofili tedavisinde güncel gelişmeler **Konuşmacı:** Dr. Tekin Güney
	HÜCRESEL/İMMÜN TEDAVİ OTURUMU
16:00-17:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Bülent Eser, Dr. Erdal Kurtoğlu, Dr. Güven Çetin
	CAR-T Hücre Tedavisinde Teknolojik Gelişmeler **Konuşmacı:** Dr. Fevzi Altuntaş
	Multipl myelomda CAR-T Hücre Tedavisi **Konuşmacı:** Dr. Alpay Yeşilaltay
	Nüks/dirençli DLBCL'da CAR-T Hücre Tedavisi **Konuşmacı:** Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu
	AMGEN MULTİPLE MİYELOM OTURUMU (UYDU SEMPOZYUMU)
17:00-17:30	Nüks/dirençli Multiple miyelomda Protezeom inhibitörleri yeri
	Oturum Başkanı: Dr. Güray Saydam
	Konuşmacı: Dr. Cengiz Demir

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

SÖZEL SUNUMLAR OTURUMU

SALON 1

Oturum Başkanları:
Dr. Vahap Aslan, Dr. Murat Yıldırım

17:30-17:40	Bcr/Abl Füzyon Proteininin K562 Hücre Serisinde İn Vitro Olarak İmmunolojik Metodla Akım Sitometride Tayini Ve Sonuçların Rt-Pcr İle Karşılaştırılması **Konuşmacı:** Dr. Derya Şahin
17:40-17:50	Erişkin Langerhans Hücreli Histiyositoz; Retrospektif Çok Merkezli Çalışmanın Sonuçları **Konuşmacı:** Dr. Ayşe Kaya
17:50-18:00	Yüksek Riskli Lösemi ve Myelodisplastik Sendromu Olan Hastalarda Sıralı Yoğunlaştırılmış Nakil Hazırlık Rejimi İle Allojenik Kök Hücre Nakil Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Bilal Aygün
18:00-18:10	2010-2015 Yılları Arasında Terapotik Aferez Ünitesinde Yapılan Tüm Terapötik Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi ve Trombotik Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik Özellikleri ve Yanıtları **Konuşmacı:** Dr. Berrin Balık Aydın
18:10-18:20	Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen GVHD'de Ruxolitinib Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Mehmet Bakırtaş
18:20-18:30	İmmun Trombositopeni Olgularına Retrospektif Bir Bakış: Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Jale Yıldız

Oturum Başkanları:
Dr. Mehmet Özen, Dr. Mehmet Gündüz

18:30-18:40	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar Olgularında, Lenfosit Aktivasyon Geni-3 (Lag-3) Ekspresyonunun Klinik Ve Prognostik Belirteçler İle İlişkisi Var Mı? **Konuşmacı:** Dr. Emine Begüm Coşkun
18:40-18:50	İbrutinib İle Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Kronik Lenfosik Lösemiye Bağlı Hiperkalsemi Olgusu **Konuşmacı:** Dr. Taha Ulutan Kars
18:50-19:00	Kalretikulin Mutasyonları ve Primer Miyelofibrozis **Konuşmacı:** Dr. Gonca Gülbay
19:00-19:10	Akut Myeloid Lösemi Klasik İndüksiyonu İlişkili Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu: Vaka Sunumu **Konuşmacı:** Dr. Mustafa Kemal Yeniay
19:10-19:20	COVID-19 Hastalarının Basit Periferik Kan Yayma Bulgularının, Hastalığın Ciddiyeti ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Yararları **Konuşmacı:** Dr. Nurcan Kırıcı Berber
19:20-19:30	Otolog Kök Hücre Nakil Alıcılarında Merkezi Venöz Katater İlşkili Trombotik Komplikasyon Gelişme Sıklığı ve Risk Fakörleri **Konuşmacı:** Dr. Bahar Uncu Ulu
19:30-19:40	Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Ali Doğan
19:40-19:50	İmmun Trombositopenik Purpura Tanısı Olan Olgularda Laboratuvar Bulgular İle Dalak Boyutunun İlişkisi **Konuşmacı:** Dr. Hadi Sasani

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

SÖZEL SUNUMLAR OTURUMU

SALON 2

Oturum Başkanları:
Dr. Füsun Gediz, Dr.Funda Ceran

17:30-17:40	Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Bilateral Memede Miyeloid Sarkom Gelişen Bir Olgu Sunumu **Konuşmacı:** Dr. Burcu Aslan Candır
17:40-17:50	Aseruloplazminemi: Demir Eksikliği Anemisi ile Prezente Olan Hemokromatozis Olgusu **Konuşmacı:** Dr. Emine Gültürk
17:50-18:00	Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Umut Işığı Olduğu, Nadir Hastalıklardan Adrenolökodistrofi Olgusu **Konuşmacı:** Dr. Ünal Ataş
18:00-18:10	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastalarda Obinutuzumab-Bendamustin Kullanımı **Konuşmacı:** Dr. Tahir Darçın
18:10-18:20	Spontan Tümör Lizis Sendromu İle Başvuran Nüks Mantle Hücreli Lenfoma Olgusunda İbrutinib Tedavisi İle Hızlı Yanıt **Konuşmacı:** Dr. Samet Yaman

Oturum Başkanları:
Dr. Birgül Öneç, Dr. Handan Şahin

18:20-18:30	Multiple Miyelom Tanılı Hastaların Sitogenetik Özellikleri ve Prognoza Etkisi; Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Taha Ulutan Kars
18:30-18:40	Foliküler Lenfomanın Lösemik Fazı: Olgu Sunumu **Konuşmacı:** Dr. Hatice Zeynep Dikici
18:40-18:50	Antrasiklin İlişkili Kardiyak Morbiditede Alternatif Tedavi Yaklaşımı: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada R-GCVP Protokolü Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Yasin Kalpakçı
18:50-19:00	Kemik Lenfomaları : Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Filiz Yavaşoğlu
19:00-19:10	Covid 19 Hastalarında Hastalık Şiddetiyle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri: Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Aslı Yıldırım
19:10-19:20	HIV Pozitif Double Ekspressör Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgusu **Konuşmacı:** Dr. Fadime Ersoy Dursun
19:20-19:30	Karbamazepine Bağlı Ciddi Bir Hematolojik Problem: Akut Lenfoblastik Lösemi **Konuşmacı:** Dr. Serhat Sayın
19:30-19:40	Curcumin'in Bortezomib'e Dirençli Multiple Myeloma Hücre Hattında Potansiyel Sitotoksik Etkisinin Değerlendirilmesi **Konuşmacı:** Dr. Kübra Oral
19:30-19:40	Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Ali Doğan
19:40-19:50	İmmun Trombositopenik Purpura Tanısı Olan Olgularda Laboratuvar Bulgular İle Dalak Boyutunun İlişkisi **Konuşmacı:** Dr. Hadi Sasani

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

SÖZEL SUNUMLAR OTURUMU

SALON 3

Oturum Başkanları:
Dr. Ramazan Esen, Dr. Ömür Gökmen Sevindik

17:30-17:40	Hematoloji Dergilerinde Bilimsel Yayıncılık: Bilim-Ölçüsel Ve Ekonomik Bir Değerlendirme **Konuşmacı:** Dr. Gökhan Tazegül
17:40-17:50	Esansiyel Trombositoz Hastalarında Mutasyon Durumuna Göre Tromboemboli Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Hikmetullah Batgi
17:50-18:00	İleri Evre Hodgkin Lenfoma Vakalarında Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi **Konuşmacı:** Dr. Ahmet Kürşad Güneş
18:00-18:10	İkinicil Hemofagositik Sendromun Nadir Bir Nedeni Olarak Primer Myelofibrozis ve Akut Lösemi Dönüşümü **Konuşmacı:** Dr. Seda Aydın
18:10-18:20	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Altta Yatan İkincil Kanserin Prognoza Etkisi **Konuşmacı:** Dr. Semih Basçı

Oturum Başkanları:
Dr. Mehmet Sinan Dal, Dr. Rafet Eren

18:20-18:30	Bortezomib İlişkili Reversibl Kalp Yetmezliği Olgusu **Konuşmacı:** Dr. Ersin Bozan
18:30-18:40	Kronik Lenfositik Lösemi Hastaların Sitogenetik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Cenk Sunu
18:40-18:50	Nötrofil Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranının COVID-19 Pnömonisindeki Önemi **Konuşmacı:** Dr. Nermin Keni Beğendi
18:50-19:00	Polistemia Vera ve Esansiyel Trombositoz Tanılı Hastalarda Artmış Laktat Dehidrogenaz Kemik İliği Fibrozisinin Göstergesi Mi? **Konuşmacı:** Dr. Mustafa Merter
19:00-19:10	Covid-19 Hastalarında Tanı Anında Lenfosit Alt Gruplarının ve Aktivasyon Durumlarının Flow Sitometri ile Belirlenmesi **Konuşmacı:** Dr. Ahmet Sarıcı
19:10-19:20	Uzun Süreli Hidroksiklorokin Kullanımı Sonrası Sekonder Myelodisplastik Sendrom **Konuşmacı:** Dr. Metin Bağcı
19:20-19:30	TEMPI Sendromu **Konuşmacı:** Dr. Utku Iltar
19:30-19:40	Gebelikte Kronik Miyeloid Lösemi Yönetimi:2 Olgu Sunumu **Konuşmacı:** Dr. Burcu Altındağ Avcı

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

Saat	3. GÜN - 22 KASIM 2020/PAZAR
	MULTİPLE MİYELOM OTURUMU
12:00-13:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Simten Dağdaş, Dr. Mahmut Töbü Multiple Miyelomda Güncel Risk Değerlendirilmesi **Konuşmacı:** Dr. Tülin Fırat Tuğlular Multple Miyelomda İmmunoterapi **Konuşmacı:** Dr. İlhami Berber
	ÇOK MERKEZLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR OTURUMU
13:00-15:00	**Moderatör: Dr. Düzgün Özatlı** **Oturum Başkanları:** Dr. Hakan Özdoğu, Dr. Murat Albayrak, Dr. Osman Yokuş Multiple Miyelomda gerçek yaşam verileri Protezeom inhibitörleri **Konuşmacı:** Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu Polisteima vera'da JAK inhibörlerinin yeri **Konuşmacı:** Dr. Mehmet Hilmi Doğu Myelomda gerçek yaşam verileri pomalidomid deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Ahmet Sarıcı **Oturum Başkanları:** Dr. Oktay Bilgir, Dr. Özlen Bektaş, Dr. Mahmut Yeral Hodgkin Lenfomada immun checkpoint inhibitör deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Sinem Namdaroğlu KLL'de BCL 2 inhibitörü deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Aslı Odabaşı Giden KLL'de BTK inhibitörü deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Seval Akpınar
	KLİNİK ARAŞTIRMALAR OTURUMU
15:00-16:00	**Moderatör:** Dr. Burhan Turgut, **Oturum Başkanları:** Dr. Fevzi Altuntaş, Dr. Zübeyde Nur Özkurt Türkiye'de Klinik Araştırmalarda Son Durum **Konuşmacı:** Dr. Münci Yağcı MURANO Çalışması **Konuşmacı:** Dr. Özgür Mehtap CASTOR Çalışması **Konuşmacı:** Dr. Sinan Demircioğlu
16:00-18:00	**Oturum Başkanları:** Dr. Mehmet Ali Erkurt, Dr. Can Boğa Akut GVHD'de güncel tedaviler **Konuşmacı:** Dr. Bahar Uncu Ulu Hodgkin Lenfomada Monoklonal Antikorların kullanımı **Konuşmacı:** Dr. İpek Yönal Hindilerden **Oturum Başkanları:** Dr. Birol Güvenç, Dr. Mehmet Dağlı, Dr. Şebnem İzmir Güner Relaps /Refrakter DBBHL güncel tedaviler **Konuşmacı:** Dr. Fehmi Hindilerden Relaps/Refrakter AML'de güncel tedaviler **Konuşmacı:** Dr. Mehmet Ali Uçar Hematolojik Malignitelerde Fungal Proflaksi **Konuşmacı:** Dr. Cengiz Ceylan **Oturum Başkanları:** Dr.Itır Şirinoğlu Demiriz, Dr. Hasan Atilla Özkan, Dr. Mustafa Köroğlu Relaps/Refrakter T Hücreli Lenfomada Monoklonal Antikor Kullanımı Deneyimi **Konuşmacı:** Dr. Gülsüm Akgün Çağlayan Relaps/Refrakter Folliküler Lenfomada Güncel Tedaviler **Konuşmacı:** Dr. Gül İlhan Relaps/Refrakter Mantle Hücreli Lenfomada Güncel Tedaviler **Konuşmacı:** Dr. Hatice Terzi
	İMMÜNONKOLOJİK İLAÇLARIN AKILCI İLAÇ OTURUMU
18:00-18:30	**Oturum Başkanı:** Dr. Ömer Ekinci **Konuşmacı:** Dr. Yusuf Bilen

İÇİNDEKİLER

SÖZEL BİLDİRİLER

Yüksek Riskli Lösemi ve Myelodisplastik Sendromu Olan Hastalarda Sıralı Yoğunlaştırılmış Nakil Hazırlık Rejimi İle Allojenik Kök Hücre Nakil Deneyimi....4

Erişkin Langerhans Hücreli Histiyositoz; Retrospektif Çok Merkezli Çalışmanın Sonuçları....5

Ber/Abl Füzyon Proteininin K562 Hücre Serisinde İn Vitro Olarak İmmunolojik Metodla Akım Sitometride Tayini ve Sonuçların Rt-Per İle Karşılaştırılması....6

2010 2015 Yılları Arasında Terapotik Aferez Ünitesinde Yapılan Tüm Terapötik Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi ve Trombotik Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik Özellikleri ve Yanıtları....7

Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen GVHD'de Ruxolitinib Deneyimi....8

İmmun Trombositopeni Olgularına Retrospektif Bir Bakış: Tek Merkez Deneyimi....9

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar Olgularında, Lenfosit Aktivasyon Geni-3(Lag-3) Ekspresyonunun Klinik ve Prognostik Belirteçler İle İlişkisi Var Mı?....10

İbrutinib İle Basarılı Bir Sekilde Tedavi Edilen Kronik Lenfosik Lösemiye Bagh Hiperkalsemi Olgusu....11

Kalretikulin Mutasyonları ve Primer Miyelofibrozis....12

Akut Myeloid Lösemi Klasik İndüksiyonu İlişkili Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu: Vaka Sunumu....13

COVID 19 Hastalarının Basit Periferik Kan Yayma Bulgularının, Hastalığın Ciddiyeti ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Yararları....14

Otolog Kok Hucre Nakil Alıcılarında Merkezi Venoz Kateter İliskili Trombotik Komplikasyon Gelisme Sıklığı ve Risk Faktorleri....15

Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi....16

İmmun Trombositopenik Purpura Tanısı Olan Olgularda Laboratuvar Bulgular İle Dalak Boyutunun İlişkisi....18

Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Bilateral Memede Miyeloid Sarkom Gelisen Bir Olgu Sunumu....17

Aseruloplazminemi: Demir Eksıklığı Anemisi Ile Prezente Olan Hemokromatozis Olgusu....18

Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Umut Işığı Olduğu, Nadir Hastalıklardan Adrenolökodistrofi Olgusu....19

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastalarda Obinutuzumab-Bendamustin Kullanımı....20

Spontan Tümör Lizis Sendromu İle Başvuran Nüks Mantle Hücreli Lenfoma Olgusunda İbrutinib Tedavisi İle Hızlı Yanıt....21

Multiple Miyelom Tanılı Hastaların Sitogenetik Özellikleri ve Prognoza Etkisi; Tek Merkez Deneyimi....22

Foliküler Lenfomanın Lösemik Fazı: Olgu Sunumu....23

Antrasiklin İlişkili Kardiyak Morbiditede Alternatif Tedavi Yaklaşımı: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada R-GCVP Protokolü Deneyimi....24

Kemik Lenfomaları: Tek Merkez Deneyimi....25

İÇİNDEKİLER

Covid-19 Hastalarında Hastalık Şiddetiyle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri : Tek Merkez Deneyimi....27

HIV Pozitif Double Ekspressör Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgusu....28

Karbamazepine Bağlı Ciddi Bir Hematolojik Problem: Akut Lenfoblastik Lösemi....29

Curcumin'in Bortezomib'e Dirençli Multiple Myeloma Hücre Hattında Potansiyel Sitotoksik Etkisinin Değerlendirilmesi Karşılaştırılması....30

Sepsiste İmmünadsorbsiyon: Tek Merkez Deneyimi....31

Hematoloji Dergilerinde Bilimsel Yayıncılık: Bilim-Ölçüsel ve Ekonomik Bir Değerlendirme....32

Esansiyel Trombositoz Hastalarında Mutasyon Durumuna Göre Tromboemboli Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi....33

İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi....34

İkincil Hemofagositik Sendromun Nadir Bir Nedeni Olarak Primer Myelofibrozis ve Akut Lösemi Dönüşümü....35

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Altta Yatan İkincil Kanserin Prognoza Etkisi....36

Bortezomib İlişkili Reversibl Kalp Yetmezliği Olgusu....37

Kronik Lenfositik Lösemi Hastaların Sitogenetik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi....38

Nötrofil Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranının COVID-19 Pnömonisindeki Önemi....40

Polistemia Vera ve Esansiyel Trombositoz Tanılı Hastalarda Artmış Laktat Dehidrogenaz Kemik İliği Fibrozisinin Göstergesi Mi?....41

Covid-19 Hastalarında Tanı Anında Lenfosit Alt Gruplarının ve Aktivasyon Durumlarının Flow Sitometri ile Belirlenmesi....42

Uzun Süreli Hidroksiklorokin Kullanımı Sonrası Sekonder Myelodisplastik Sendrom....43

TEMPI Sendromu....44

Gebelikte Kronik Miyeloid Lösemi Yönetimi: 2 Olgu Sunumu....45

Tromboz ve Kanama Nedeni Nadir Bir Hastalık: Afibrinojenemi....46

KONUŞMA METİNLERİ

Akut Myeloid Lösemide İdame Tedavisi....48

CASTOR Çalışması....51

Relaps/Refrakter Multiple Miyelom Hastalarında Pomalidomid Deneyimi....52

SÖZEL BİLDİRİLER

Yüksek Riskli Lösemi ve Myelodisplastik Sendromu Olan Hastalarda Sıralı Yoğunlaştırılmış Nakil Hazırlık Rejimi İle Allojenik Kök Hücre Nakil Deneyimi

Derya Şahin[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1-2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları ve Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Azaltılmış yoğunluk hazırlama (RIC) rejimleri, akut lösemi ve miyelodisplastik sendromu (MDS) olan hastalar için hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) için yerleşik seçeneklerdir. Bununla birlikte, yüksek riskli hastalığı olan hastalar için RIC rejimlerinin etkinliği sınırlıdır. Sıralı yoğunlaştırılmış nakil hazırlık rejimleri yüksek riskli MDS ve lösemi hastaları için yüksek bir anti-lösemik aktiviteyi RIC'in avantajlarıyla birleştirmek için kullanılabilir. Bu yazıda klofarabin, amsakrin ve sitarabin ilavesi (CLOAMSA-RIC) ile alınan sonuçlar değerlendirilecektir.
Yöntem: Aralık 2009- Haziran 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde CLOAMSA-RIC nakil hazırlık rejimi ile nakil olmuş 12 orta yüksek riskli akut myeloid lösemi ve myelodisplatik sendromu olan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda medyan yaş 38 (20-63) idi. Hastaların sekiz tanesi erkek dört tanesi kadın idi. Hastaların bir tanesi MDS, diğerleri ise akut myeloblastik lösemi(AML) idi. MDS hastası dört yıl önce AML nedeni ile kemoterapi almış ve nakil yapılmıştı. Hastaların hepsinin hastalık riski orta- yüksek risk olarak değerlendirildi. Altı hasta 1. Remisyon (CR1), altı hasta ise 2. Remisyonda iken (CR2) ile kök hücre nakline alındı. Hastalara CLOAMSA-RIC rejimi verildi. Tüm hastalara 4 Gy den tüm vücut ışınlama yapıldı. Hastalara medyan 7,8 (5,23-8,96) CD34+ kök hücre verildi. Medyan nötrofil ve trombosit engraftman zamanı sırasıyla14 (11-42), 14(11-42.) gün idi. Medyan takip süresi nakil sonrası 5(0-58) ay idi. Tüm hastalarda medyan genel sağkalım 5 ay (%95 CI, 0,02-9,98).

Tartışma: Özellikle, tümü geleneksel kemoterapiye zayıf yanıt ile karakterize, karmaşık anormal karyotip, yüksek riskli miyelodisplastik sendrom veya sekonderAML'de, FLAMSA-RIC (fludarabin, amsakrin ve sitarabin) allojenik nakil hazırlık rejimi olarak tercih edilen tedavi olabilir (1,2). CLOAMSA-RIC hazırlama rejimi ile ilgili literatürde yeterli veriye ulaşılamadı.

Sonuçlar: CLOAMSA-RIC sıralı nakil hazırlama rejimi, orta ve yüksek riskli akut myeloid lösemi ve myelodisplastik sendromu olan hastalarda, CR2 ve sekonder AML hastalarında etkili bir hastalık kontrolü sağlayabilir.
Anahtar Kelimeler: Klofarabin, amsakrin, yüksek riskli lösemi, hazırlık rejimi, myelodisplastik sendrom

KAYNAKLAR:

1. Schmid C, Schleuning M, Tischer J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype–results from a prospective pilot study. Bone Marrow Transplant 2012;47:46–53.
2. Saure C, Schroeder T, Zohren F, et al. Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:466–72.

Erişkin Langerhans Hücreli Histiyositoz; Retrospektif Çok Merkezli Çalışmanın Sonuçları

Ayşe Kaya[1], Mehmet Sinan Dal[2], Serhat Çelik[3], Murat Albayrak[4], Ömer Ekinci[5], Metin Bağcı[6], Mehmet Bakırtaş[2], Mehmet Hilmi Doğu[7], Mehmet Ali Erkurt[8], Hacer Berna Afacan Öztürk[9], Mustafa Merter[5], Anıl Tombak[9], Serdal Korkmaz[10], Turgay Ulaş[11], Bülent Eser[12], İsmet Aydoğdu[3], Fevzi Altuntaş[2-13]

1. Celal Bayar Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı ve Afarez Ünitesi
3. Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
4. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
5. Fırat Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
6. Selçuk Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
7. İstinye Üniversitesi, Liv Hospital Ulus, Hematoloji Bilim Dalı
8. İnönü Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
9. Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
10. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı ve Afarez Ünitesi
11. Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
12. Medical Park Antalya Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
13. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Langerhans hücreli histiyositoz(LHH); tutulan organda histiyosit infiltrasyonunun ve buna eşlik eden lenfosit, makrofaj ve eozinofil artışının görüldüğü nedeni bilinmeyen, nadir bir hastalıktır. Lokalize olabildiği gibi multisistem tutulumla da gidebilir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte çocuklarda daha sık görülmektedir. Erişkinlerdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Gereç ve Yöntem: Çalışmada nadir bir hastalık olan LHH' un Türkiye' deki sıklığı, tutulum özelliği, tedavi yanıtlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya Türkiye' de on merkezde takipli 53 LHH tanılı hasta alındı ve bu hastaların bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar; yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tanı sırasında etkilenen sistemler, aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları açısından değerlendirildi.

Bulgular: On merkezde takip edilen toplam 53 LHH tanılı hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların 21' i (%40) kadın, 32 si (%60) erkekti. Ortanca yaş 38 idi (19- 77yaş). Hastaların 21' inde(%40) unifokal tek sistem, 15' inde (%28) multifokal tek sistem, 17 sinde(%32) multisistem tutulumu mevcuttu. 12 (%22,6) hastada BRAFV600E mutasyonu bakılmamıştı. BRAFV600E mutasyonu 38 (%71,7) hastada negatif, 3(%5,7) hastada pozitif saptandı. 45(%85) hastada diabetes insipitus(Dİ) yokken, sekizinde(%15) vardı. 40(%75,5) hastanın kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmadı. Hastaların dördünde(%7,5) kemik iliği biyopsisinde tutulum vardı. Dokuzunda(%17) kemik iliği biyopsisi yapılmamıştı. Dalak tutulumu 2(%4) hastada saptandı. Karaciğer tutulumu 3(%6) hastada mevcuttu. MR ile santral sinir sistemi tutulumu(SSS) 6(%11) hastada saptandı. 24(%45) hastaya tedavide vinblastin ve prednol, 5(%9) hastaya kladribin, 21(%40) hastaya kitle eksizyonu uygulandı. 53 hastanın 42' si(% 79) uygulanan tedaviye tam yanıt vermişti. Hastaların altısında (%11) kısmı yanıt, beşinde (%10) progresyon görülmüştü. Hastaların ortanca takip süresi 24 (1-186) aydı. Yanıt sonrası 13 hastada(%25) progresyon görüldü. Takip sırasında bir hasta hayatını kaybetti. Ortalama yaşam süresi 171,5 ay olarak hesaplandı.

Tartışma ve Sonuç: Langerhans hücreli histiyositoz CD1a ve langerin(CD207) pozitif dendritik hücrelerin anormal çoğalması sonucu oluşan bir hastalıktır. Tek sistem (kemik, cilt, lenf nodu, akciğer, SSS veya diğer organlar) unifokal veya multifokal etkilenebileceği gibi, multisistem tutulumu da görülebilir. Riskli organ tutulumları hematopoetik sistem, karaciğer ve dalak tutulumudur. Avrupa, Amerika ve Japonya' da yapılan bazı çalışmalarda hastalığın kadın ve erkeklerde görülme sıklıkları benzer olmasına rağmen, bizim çalışmamızda erkeklerde daha sık saptadı(%60 erkek, %40 kadın). Dİ sıklığının %24' e ulaştığı çalışmalar bildirilmiştir, bizim çalışmamızda sıklık %15 saptandı. BRAFV600E mutasyonu diğer çalışmalara oranla bizim çalışmamızda daha düşük oranda bulundu. MAPK yolağındaki başka mutasyonların da LHH patogenezinde rol oynadığı göz önünde alınırsa, BRAFV600E dışındaki mutasyonların çalışma popülasyonunda etkili olduğu düşünülebilir. Nadir bir hastalık olması nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye' de de elimizdeki veriler kısıtlıdır. Tetikleyici faktörleri saptamak, ortaya çıktığı yaş grubu ve cinsiyeti öğrenmek, genetik yatkınlığı belirlemek için geniş vaka serilerini değerlendirmek önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiyositoz, BRAFV600E, erişkin Türkiye verileri

Bcr/Abl Füzyon Proteininin K562 Hücre Serisinde İn Vitro Olarak İmmunolojik Metodla Akım Sitometride Tayini ve Sonuçların Rt-Pcr İle Karşılaştırılması

Bilal Aygün[1], İlknur Kozanoğlu[2,3], İbrahim Boğa[1], Erkan Maytalman[1], Çağla Sarıtürk[4], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

1. Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi Klinik Ünitesi, Adana, Türkiye
2. Başkent Üniversitesi, Adana Eğitim ve Tıbbi Araştırma Merkezi, Hematoloji Anabilim Dalı, Hematoloji Araştırma Laboratuvarı, Adana, Türkiye
3. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
4. Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Biyoistatistik Uzmanı, Adana, Türkiye

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), genel ikle Philadelphia (Ph) kromozomu adı verilen özel bir kromozomal anormalliğin varlığı ile belirlenir. Ph kromozomu, sırasıyla 9 ve 22. kromozomlarda bulunan BCR ve ABL genleri arasındaki translokasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar; kontrolsüz hücre büyümesine ve proliferasyonuna yol açar (1,2). KML hastalarında minimal rezidüel hastalığın izlenmesi, BCR/ABL mRNA'nın RT-PCR kullanılarak tespit edilmesine dayanır (3). RT-PCR teknikleri ve optimizasyon stratejileri ile ilgili zorluklardan dolayı, KML hastalarında tanı ve tedavi takibine yönelik yeni tekniklerin geliştirilmesi önem kazanmıştır (4-8). Bu çalışmada, akım sitometri tekniği kullanılarak K562 KML hücrelerinde BCR/ABL füzyon proteini seviyeleri belirlenmesi ve akım sitometri sonuçlarının standart RT-PCR sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Bu çalışmada kriyoprezerve olarak temin edilen K562 KML hücre hattı (American Type Cell Culture (ATCC), USA) kullanıldı. Çalışma iki koldan oluşmaktadır. İlk kol, 9 ayrı grup K562 hücreleri içerir (1x105, 1x104, 5x104, 7,5x104, 1x105, 5x105, 1x106, 1,5x106, 2x106). Çalışma için kullanılan K562 hücre hattı için İmatinib Mesylate (Sigma Aldrich, Germany) IC50 konsantrasyonu 250 nM olarak tespit edildi (9). Bu aşamadan sonra ilaç etkilerinin ölçülmesi amacıyla bir kontrol grubu ve 5 farklı doz imatinib dozu ile hücre grupları 72 saat inkübe edildi. Daha sonra gruplarda akım sitometri ve standart RT-PCR ile BCR/ABL füzyon proteini seviyeleri belirlendi.

Sonuç: Çalışmanın ilk kolunda RT-PCR ile BCR/ABL oranının tüm gruplarda pozitif olduğu belirlendi. Akım sitometri analizlerinin ardından 10.5 ve 10.4 adet K562 hücresi içeren gruplarda BCR/ABL füzyon proteini tespit edilmedi. Ancak ≥5x104 hücre içeren gruplarda BCR/ABL füzyon proteini pozitif bulundu (p <0,05). Akım sitometri sonuçlarının ≥5x104 hücre içeren gruplardan elde edilen RT-PCR sonuçları ile karşılaştırılmasının ardından istatistiksel özgüllük ve duyarlılık % 100 olarak bulundu. Çalışmanın ikinci kolunda RT-PCR ve akım sitometri sonuçları tüm gruplarda pozitif bulundu. Bununla birlikte, RT-PCR ile BCR/ABL oranları, hücre canlılığından etkilenmedi. Bu sonuçlar, BCR/ABL füzyon proteininin ≥5x104 hücre sayısı kullanıldığında akım sitometri yöntemi ile yüksek özgüllük ve hassasiyette tespit edilebileceğini göstermiştir.

Tartışma: PCR temelli moleküler teknikler hem hematolojik hastalıkların tanısında, hem de tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. PCR teknikleri zor, zahmetli, zaman alıcı ve pahalı olduğundan, üst düzey ekipman ve teknoloji gerektirir (4). Akım sitometrik yöntemler de yüksek seviye ekipman gerektirmekle birlikte, hızlı sonuçların üretilmesini sağlayan teknoloji ve teknisyene daha az bağımlıdırlar. KML ön tanısı alan veya hiperlökositoz ile takip edilen hastalarda akım sitometrik yöntemlerin kullanılması, hastalığın teşhisi ve sonuca daha kısa sürede ulaşılması açısından önemli olabilir (10). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile, hücre sayısı 1x104'ten az olan gruplarda BCR / ABL füzyon proteininin akış sitometrik yöntemle tespit edilemediğini, 5x104 veya daha fazla hücre içeren gruplarda ise BCR / ABL füzyon proteininin pozitif olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca bu çalışmada MFI (mean fluorescent intensity) değerlerinin hücre sayısına paralel olarak arttığı tespit edildi. Lucas ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, trombositoz ve / veya nötrofili olan 110 KML şüpheli hastanın örnekleri ve 47 sağlıklı kontrol grubunun örnekleri çalışmaya dahil edilmiş ve BCR / ABL1 mRNA, RT-PCR ile tespit edilmiştir. BCR / ABL1 proteini akım sitometri ile analiz edilerek; tüm örneklerde, CR/ABL1 proteininin akış sitometrisi ile gösterilmesinde ve RT-PCR ile BCR/ABL'in belirlenmesinde% 100 uygunluk doğrulanmıştır (11).

Çalışmamızın verileri göz önüne alındığında, uygun sayıda canlı hücre ile çalışılırsa, akım sitometrik analizler, KML hastalarının tanısında ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR:

1. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. Oncology (Williston Park) 1999;13:169-80.
2. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. Am J Med 1996; 100:555-70.
3. Faderl S, Talpaz M, Kantarjian HM. Should polymerase chain reaction analysis to detect minimal residual disease in patients with chronic myelogenous leukemia be used in clinical decision making? Blood 1999;93:2755-9.
4. Garcia-Manero G. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008;22(3):538-43.
5. Larson RS, Wolff SN. Chronic Myeloid Leukemia. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Egypt: Middle East Edition 1999;2345.
6. Kern WF. PDQ Hematoloji (Terhanoğlu B, Çev.). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2005.
7. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. United States of America: The McGraw-Hill Companies 2005;638
8. Koca T, Haznedaroğlu İC. Kronik myeloid lösemi. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2007; 4:56-61.
9. Baran Y, Salas A, Senkal CE. Alterations of ceramide/sphingosine 1 phosphate rheostat involved in the regulation of resistance to imatinib induced apoptosis in K562 human chronic myeloid leukemia cells. J Biol Chem 2007;282:10922-34.
10. Hoffman R, Eds, Hematology Basic Principles and Practice, 3rd Edition, Pennsylvania, Churchill Livingstone 2000.
11. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. J Manag Care Pharm 2007;13:8-12

2010-2015 Yılları Arasında Terapotik Aferez Ünitesinde Yapılan Tüm Terapötik Aferez İşlemlerinin Değerlendirilmesi Ve Trombotik Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik Özellikleri ve Yanıtları

Berrin Balık Aydın[1], Orhan Ayyıldız[2]

1. İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
2. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Aferez ve terapötik aferez son yıllarda tıbbın pek çok disiplininde pek çok farklı hastalıklarda tedavi ve destek tedavisi amaçlı kullanılmaktadır. Ülkemizde de son 10 yılda ciddi ilerlemeler kaydedilen aferez ve terapötik aferez işlemleriyle ilgili üniversite hastanemizde 25 yılı aşkın süredir bu işlemler yapılmaktadır. Çalışmamızda terapötik aferez ile ilgili hastanemizin sonuçlarını ve ilaveten Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) hastalarının klinik, laboratuvar ve tedavi yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010-2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aferez Ünitesi'nde terapotik plazma değişimi veya terapötik sitaferez endikasyonu alan 303 hastada ve 2289 seans işlemi incelendi. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, işlem tarihleri, takip edildiği klinik, damar erişim yolu, aferez uygulama sıklığı ve toplam uygulama sayısı, tedavi yanıtları, işlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve TTP hastaları klinik özellikleri ve relaps açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: En fazla hasta 190 (%62,7) hasta ile hematoloji servisinde takip edilmekteydi. Plazmaferez uygulanan 110 hastanın 22 (% 20) si olmak üzere en yüksek oranda TTP'li hastalar, terapötik sitaferez uygulanan 85 hastanın 59 (%69) unu akut lösemiler oluşturmaktaydı. Terapötik aferez uygulanan 303 hastadan 244 hasta tedavi yanıtı açısından değerlendirildi (59 hastaya periferik kök hücre toplama işlemi yapıldığından değerlendirme dışında tutuldu). 144 hasta yanıtlı (%59), 17 hasta kısmi yanıtlı (%6) olarak toplamda 161 hasta (%65) yanıtlı idi. 57 hastada ise (%23) yanıt alınamadı. TTP tanısı ile plazmaferez yapılan hastaları ayrıntılı olarak irdelediğimizde 22 hastanın 10 (%45,5)'u kadın, 12 (%54,5) si erkekti. Ortalama yaş 28,2 ± 8,7 (18-40) idi. Sekonder TTP olan 2 (%9) hasta mevcuttu. Diğer 20 (%91) hasta idiopatik TTP olarak değerlendirildi. TTP tanılı 17 (%77,2) hastada tedavi yanıtı alınırken, 4 (%18,2) hastada yanıt alınamadı, exitus gerçekleşti. 7 (%31,8) hastada hastalık relaps oldu. Çalışmamız sonucunda, plazmaferez yapılan TTP hastalarının tedaviye yanıtları (% 77,2), ülkemizde yapılmış çalışmalarla ve literatüre (% 80) benzer idi. Mortalite oranı (%18,2) da literatürle uygun bulundu (% 10-15).

Sonuç: Terapötik aferez, merkezimizde birçok hastalığın tedavisinde yüksek etkinlik ve düşük yan etki oranı ile başarı ile kullanılmaktadır. Merkezimizin tedavi ve komplikasyon sonuçları yurt içi ve yurt dışı merkezler ile benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Terapötik aferez, plazmaferez, TTP

Relaps/Refrakter Kronik Lenfositik Lösemide İbrutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Mehmet Bakırtaş[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1,2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL), erişkinlerde en sık gözlenen lösemi tipidir. Batı toplumlarında yıllık görülme sıklığı 4/100.000'dir. Tanı anındaki ortanca yaş 72'dir. KLL tedavisinde büyük bir devrim; relaps, refrakter ve/veya TP53 mutasyonuna sahip hastaların tedavisinde Bruton Tirozin kinazın (BTK) irreversibl inhibitörü olan ibrutinibin onaylanması ile başlamıştır. Çalışmamızda merkezimizde ibrutinib tedavisi alan KLL hastalarının sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ibrutinib tedavisi alan 15 KLL hastasının verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: İbrutinib kullanan KLL hastalarının 13'ü erkek, 2'si kadındı. Medyan yaş 67 idi. Hastaların Rai ve Binet evrelerine göre dağılımları Tablo 1'de, ibrutinib öncesi aldıkları tedaviler ise Tablo 2'de verilmiştir. Genetik anomali açısından 6 hastada (%40) del 17p, 2 hastada (%13,3) del 11q, 2 hastada (%13,3) trizomi 12, 3 hastada (%20) del 13q14, 2 hastada (%13,3) TP 53 pozitifliği saptandı. İlk tanıdan ibrutinib tedavisine geçen medyan süre 41 ay (4-142ay) idi. İbrutinib sonrası 2 hastada (%13,4) tam yanıt, 6 hastada (%40) kısmi yanıt,1 hastada (%6,6) stabil hastalık, 4 hastada (%20) progresyon görülürken, 3 hastada (%20) henüz yanıt değerlendirilmesi yapılmadı. İbrutinib tedavisi sonrası genel sağkalım 25,43±7,35 ay, progresyonsuz sağkalım 19,56±7,86 ay olarak saptandı. Takiplerde ikisi pnömoniden, biri ise hastalık progresyonundan olmak üzere toplam 3 hasta exitus oldu. 1 hastada erektil disfonksiyon,1 hastada pnömoni,1 hastada ise Hepatit B alevlenmesi görüldü. Hiçbir hastada ilaca bağlı trombositopeni, nötropeni, hipertansiyon ya da atrial fibrilasyon saptanmadı.

Tartışma ve Sonuçlar: KLL için yeni ajanlar geliştirilmeye devam etmektedir. Bu ajanların uzun dönem sonuçlarının bildirilmesi çok önemlidir. Merkezimizdeki sonuçlar ibrutinibin relaps refrakter KLL hastalarında kolay tolere edilebilen, yüksek yanıt oranına sahip bir ajan olduğunu desteklemektedir.

Tablo 1. Hastaların Rai ve Binet evrelerine göre dağılımlar

Rai	n	Binet	n
1	2(%13,3)	A	3(%20)
2	4(%26,6)	B	10(%66,6)
3	5(%33,3)	C	2 (%13,3)
4	4(%26,6)		

Tablo 2. Hastaların ibrutinib öncesi aldıkları tedaviler

İbrutinib Öncesi Tedaviler	n
FCR (1. Basamak)	1(%6,2)
R-CVP (1. Basamak)	2(%12,5)
R- Bendamustin (1. Basamak)	2(%12,5)
R-Klorambusil (1. Basamak)	1(%6,2)
İlk basamakta ibrutinib	1(6,2)
FCR (1. Basamak) R- Bendamustin (2. Basamak)	4(%25)
R-CVP (1. Basamak) R- Bendamustin (2. Basamak)	1(%6,2)
FCR (1. Basamak) R-CVP (2. Basamak) R-Bendamustin (3. Basamak)	1(%6,2)
Diğer	3(%18,7)

FCR, fludarabin siklofosfamid rituksimab; R CVP, rituksimab siklofosfamid vinkristin

Anahtar Kelimeler: İbrutinib, kronik lenfositik lösemi

İmmun Trombositopeni Olgularına Retrospektif Bir Bakış: Tek Merkez Deneyimi

Jale Yıldız[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1] , Fevzi Altuntaş[1,2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İmmün trombositopeni (ITP), megakaryositlere karşı B-lenfosit ve T-lenfositlerin oto-antikor aracılı reaksiyonu ile ortaya çıkar, derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredebilen bir klinik tablodur. ITP tedavisindeki temel amaç, mümkün olan en az tedavi ilişkili yan etkiyle trombosit sayısını güvenli aralığa yükselterek kanamayı engellemektir. Tedaviye ihtiyaç duyan, ancak trombosit transfüzyonu gerektiren ciddi kanaması olmayan ITP'li hastalar için birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler standart tedavi olmakla birlikte; kanama riski yüksek hastalarda intravenöz immünglobulin (IVIG) ve anti D immün globulin (RhoGAM) de birinci basamakta yer alan bir diğer tedavi seçeneğidir. Birinci basamakta kullanılan bu tedavilere yanıtsız hastalarda ise splenektomi, rituksimab, immünsupresif tedaviler yanında trombopoetin reseptör analogları da güncel tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Yöntem: Bu çalışmadaki amacımız 2008-2020 yılları arasından kliniğimizde ITP tanısı ile tedavi edilen hasta arından, 18 yaş üzeri ve klinik bilgilerine ulaşılabilen olguların klinik ve demografik özelliklerini, tedavi yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın ortanca yaşı 54'dü (22-72). Hastaların çoğunluğu kadındı (n=36, %70.5). En az bir komorbiditesi olan hasta oranı %52.9'du (n=27). Tanı sırasındaki ortanca trombosit değerinin 9000/mm3 (1.000/mm3-62.000/mm3) olduğu görüldü. Birinci basamakta kullanılan 1 mg/kg metilprednizolon ile 24 (%47.0) hastada trombosit sayısı 100.000 mm3 üzerine çıkmıştı. Steroid tedavisine dirençli bu hastalardan 18'ine (%35.2) splenektomi uygulanmıştı. Splenektomiye rağmen trombositopenisi düzelmeyen 6 (%11.7) hastaya ise 25-75 mg/gün eltrombopag verilmiş olup bu hastalardan 5'inde (%9.8) trombosit sayısı normale dönmüştü. Steroid tedavisine dirençli ve splenektomiye uygun olmayan 9 (%17.6) hastanın 2'sinde (%3.9) eltrombopag, 2'sinde (%3.9) vinkristin, 2'sinde (%3.9) rituksimab ile yanıt elde edilmişti. Tüm tedavilere rağmen trombosit sayısı > 100.000 mm3 üzerine çıkmayan 3 (%5.8) hasta mevcuttu. Takip sırasında kanama nedeniyle ölen hastamız yoktu.

Sonuçlar: ITP tedavisinde birinci basamak tedavilere rağmen önemli oranda hastada tedaviye direnç gelişebilmektedir. Bu hastalarda monoklonal antikor, sitotoksik tedaviler yanında trombopoetin reseptör analogları da iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmun trombositopeni, kortikosteroid, IVIG, splenektomi, rituksimab

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar Olgularında, Lenfosit Aktivasyon Geni-3 (Lag-3) Ekspresyonunun Klinik Ve Prognostik Belirteçler İle İlişkisi Var Mı?

Emine Begüm COŞKUN[1], **Mehmet DOĞAN**[2]

1. Bingöl Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman YURTASLAN Onkoloji SUAM Patoloji Bölümü

Amaç: Diffuz buyuk B hucreli lenfoma (DBBHL), dunya capında en sık gorulen Non Hodgkin Lenfoma(NHL) turudur. Hastaların bir bolumunde tedaviye yanıtsızlık ya da nuksler goruldugunden, tedaviye ve prognoza yonelik belirteclerin araştırılması onem taşımaktadır. Gunumuzde, tumor mikroçevresinde bulunan bağışıklık hucrelerinin immun kontrol noktasındaki reseptorleri, tedavide ve prognozun belirlenmesinde umut vaad etmektedir. Bu immun kontrol noktasındaki moleculerden birisi olan Lenfosit Aktivasyon Geni 3(LAG 3) ile ilgili birtakım yayınlar olsa da literaturdeki calışmalar kısıtlıdır. Bu calışmada, DBBHL olgularında, LAG-3'un tumor hucrelerindeki ve tumoru infiltre eden lenfositlerdeki (TILs) immunohistokimyasal ekspresyonunun, hastanın klinik ve prognostik verileri ile ilişkisini araştırdık. Bu yolla, LAG-3 molekulunun, DBBHL hastalarındaki ekspresyon durumunu ortaya koymayı ve prognostik değeri olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 210 adet DBBHL olgusuna ait LAG-3 immunohistokimyasal antikorları ile işaretli kesitlerde TILs'teki ve tumor hucrelerindeki LAG-3 ekspresyonunu yanı sıra, vakaların yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki hastalık evresi, IPI skoru ve R-CHOP tedavisine yanıt derecesini kaydettik.

Bulgular: DBBHL tanısı almış olguların %39'unun tumor hucrelerinde, çeşitli şiddetlerde LAG-3 ekspresyonu olduğunu gordük. Tumor hucrelerinde LAG-3 ekspresyonu saptamamızın yanı sıra, onemli bir bulgu olarak, erkek cinsiyette LAG-3 pozitif tumor hucrelerinin yuzdesini anlamlı olçude yuksek bulduk($p<0,05$). Ayrıca, LAG-3 eksprese eden TILs sayısı, bir buyuk buyutme alanında 5'in uzerinde olan olgularda, tumor hucrelerindeki LAG-3 ekspresyon siddetini de istatistiksel olarak anlamlı olçude artmış olduğunu ortaya koyduk($p<0,05$). LAG-3 eksprese eden tumor hucre yuzdesi 6'dan duşuk ve yuksek olan vakalar ve LAG-3 pozitif TILs sayısı 5'in altında ve ustundeki vakalarda R-CHOP tedavisine yanıt ve genel sağkalım açısından farklılık saptamadık.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, DBBHL olgularında tumor hucrelerinin çeşitli şiddetlerde LAG-3 eksprese ettiğini, erkek cinsiyette LAG-3 eksprese eden tumor hucrelerinin anlamlı olçude yuksek olduğunu ve artmış LAG-3 pozitif TILs sayısına sahip olguların tumor hucrelerinde de LAG-3'un daha şiddetli eksprese edildiğini ortaya koyduk. Tumorde ve TILs'teki LAG-3 ekspresyonunun R-CHOP tedavisine yanıtta ve genel sağkalım uzerine anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Diffuz Buyuk B Hucreli Lenfoma(DBBHL), Lenfosit Aktivasyon Geni 3(LAG 3), Tumor Infiltre Eden Lenfositler(TILs)

Ibrutinib İle Basarılı Bir Sekilde Tedavi Edilen Kronik Lenfosik Lösemiye Baglı Hiperkalsemi Olgusu

Taha Ulutan Kars[1], Hatice Zeynep Dikici[1], Sinan Demircioglu[1], Atakan Tekinalp[1], Özcan Çeneli[1]

1. Necmettin Erbakan Universitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Malign hiperkalsemi, özellikle malignitelere bagli olarak ortaya çıkan ve sıkça görülen bir paraneoplastik sendromdur. Malign hiperkalsemi genellikle semptomatik ve kötü prognoza isaret etmektedir. Hematolojik malignitelerde ise solid tümör ere kıyasla daha az sıklıkla görülmektedir. Kronik lenfosik losemi (KLL)'de paraneoplastik hiperkalsemi oldukça nadir goru en bir durum olup; l'teraturde kronik lenfositik losemide malign hiperkalsemi gelisime mekanizmasını net olarak açıklayan herhangi bir veri bulunmamaktad r. Bu sunumda kronik lenfositik lösemi tan si ile takip edilen v e semptomak malign hiperkalsemi gelisen hasta ele a ındı.

Vaka Sunumu: Mayıs 2016'da KLL tanısı konan 68 yasında erkek hasta, tan dan bir yıl sonra hastalık progresyonu sebebiyle 6 kür Fludarabin + siklofosfamid + rituksimab (FCR) kemoterapisi ile tedavi edild . Üç yıl rem'syonda tedavisiz takip edilirken Haziran 2020'de hasta halsizlik, yorgunluk, sık idrara çıkma ve kabızlık sikayetleri i e basvurdu. Hastada anem', trombositopeni, hiperkalsemi, a kut böbrek yetmezligi tespit edildi. Servikal, aksiller ve inguinal lenfadenopatilerin (LAP) yenicen ortaya çıktıgı saptand . Basvuruda lökosit sayısı 10 x10.5/ul , hemoglobin 0 g/dl , trombosit 61x103/µL, kreatinin 2,57 mg/dL, kalsiyum 17,29 mg/dL, albümin 42 g/_ idi. Perilerik yayrmada %32 nötrol il, %64 leniosit, %4 monosit, ezilmis lenfos itler ve trombositopeni izlendi. H'perka semiye yöne ik tetkiklerinde parathormon (PTH) 1,8 pg/ml (14-72 pg/ml), 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) 41,7 ng/dL (30-100 ng/dL) idi. KLL'ye bagli paraneoplastik hiperkalsemi düsünüldü. Hidrasyon ve diüret k tedavi sonrası kalsiyum 14,06 mg/dL ve kreatinin 1,61 mg/dL'ye gerileyen hastaya zolendronik asit uygulandı. Akım sitometri B hücreli KLL ile uyumlu bulundu. Kemi k ilig' aspirasyonunda %80 oranında olgun lenfosit infiltrasyonu mevcuttu. Hastaya Rai Evre 4 KLL olarak tedavisi ibrutinib baslandı. Takiplerinde kalsiyumu normal sınırlara geriledi, anemi ve trombositopenisi düzeldi. Halen ibrutinib tedavisi ile remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma: Malign hiperkalsemi, solid ya da hematolojik malignite ile takip edilen hastaların %20-30'unda görülen paraneoplastik bir durum olup yatan hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir [1]. Malignite hiperkalsemi ile iliskisi en fazla olan maligniteler; meme kanseri, renal kanser, akciger kanseri ve multiple myelomdur [2]. Hematolojik malignitelerde ozellikle multipl myelom ve T hucreli lenfomalarda malign hiperkalsemi gelisimi görülmekle birlikte, solid tümörlere bagl malign hiperkalsemiye kıyasla bu sıklık oldukça azdır [3, 4]. B hücreli lenfomalarda ise nadir görülmekte ve bu vakaların büyük çogunlugunu agresif seyirli lenfomalar olusturmaktad r [5]. KLL'ye baglı malign hiperkalsemide ise literatürde oldukça nadir veri mevcuttur. Retrospektif bir çalismada KLL tanılı 1200 hastanın sadece 7'sinde malign hiperkalsemi gelistigi gösterilmistir [6].

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfosik losemi, hiperkalsemi, ibrutinib

KAYNAKLAR:

1. Stewart, A. F. (2005). Hypercalcemia associated with cancer. New England Journal of Medicine, 352(4), 373-379.
2. Gastanaga, V. M.,Schwartzberg, L. S., Jain, at al. (2016). Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. Cancer medicine, 5, 2091-2100.
3. Roodman GD: Pathogenesis of mye oma bone disease. J Ce Biochem. 109: 283-291, 2010.
4. Ikeda K: Development of a sensitive two site immunoradiometric assay for parathyroid hormone-related peptide: evidence for elevated levels in plasma from patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and B-cell lymphoma. J Clin Endocrinol and Metab. 79: 1322-1327, 1994.
5. Seymour, John F.,and Robert F. Gagel. "Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas." (1993): 1383-1394.
6. Tain O, el M'Selmi A, Dosquet C, Meseure D, Tejeune F, Garel JM and Thomas M: Hypercalcemia in B cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 87(4): 856-858, 1994

Kalretikulin Mutasyonları Ve Primer Miyelofibrozis

Gonca Gülbay[1],

1. Ordu Universitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Endoplazmik retikulumda bulunan bir moleküler şaperonu kodlayan kalretikülin (CALR) geninde tekrarlayan somatik mutasyonlar, MPL ve JAK2 negatif miyeloproliferatif neoplazma (MPN) larda tespit edilmiştir (1). Olgularda bulunan mutasyonların tumu, CALR geninin ekson 9 bölgesinde lokalize olup, bu mutasyon genin C-terminal asidik bölge, çoklu kalsiyum bağlanma bölgesi ve KDEL (Lizin-Aspartik asit-Glutamik asit-Lösin) sekansın n kaybına neden olmaktadır (2). Çalışmamızda, PMF tanısı almış olgularda CALR mutasyonlarını tanımlamak ve CALR mutasyonlarının sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda JAK2 (V617F) ve MPL (ekzon 10) mutasyonları negatif olan 15 PMF olgusu bulunmaktadır. Periferal kandan yapılan DNA izolasyonunun ardından real-time polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi uygulanarak CALR mutasyonları analiz edilmiştir

Bulgular: CALR mutasyonu, PMF olgularımızın %33.3 (5 olgu) ünde pozitif olarak tespit edilmiştir. del52 (CALR del52/Type1;c.1092_1143del;L367fs*46) mutasyonu %60 (3 olgu) oran ile en sık mutasyon olarak belirlenmiş olup bu değeri %20 (1 olgu) oranında ins5 (CALR ins5/Type II;c.1154_1155insTTGTC; K385fs*47) ve yine %20 (1 olgu) oranında da tip1 ve tip2 nin dışında olan CALR mutasyonları izlemiştir. CALR mutasyonu pozitif olgularımızın yaş ortalaması 52.2 olup negatif olgularımızın yaş ortalaması ise 54.6'dır

Sonuç: PMF patogenezinde yer alan mutasyonların ve etkiledikleri kritik sinyal yolaklarının anlaşılması, hastalığın tanı ve tedavi sürecinde önemli adımların atılabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla sayıda olgu ile yapılacak prospektif çalışmalar, farklı CALR mutasyonlarının PMF'ler üzerine etkisini anlamayı ve hastalıkların yönetiminin daha iyi yapılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalretikülin geni, primer miyelofibrozis

KAYNAKLAR:

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2018; 94(12):1361-1360.
2. Peterson JR, Helenius A. In vitro reconstitution of calreticulin substrate interactions. J Cell Sci 1999; 112: 2775-2784.
3. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010, 16;363 (12):1117 27
4. Imai M , Araki M, Komatsu N. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms, Int J Hemato 2017 , 105(6):743-747
5. Tegros L , Girodon F, Lanotte JC, Rey J, Ugo V; France intergroup on myeloproliferative syndromes (FIM). Calreticulin mutations, a new diagnostic tool for the myeloproliferative disorders. Rev Med Interne. 2015 36(12):791-3
6. Rumi E , Pietra D, Ferretti V., et al. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mielopro iferative Investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014, 123 1544-51.

Akut Myeloid Lösemi Klasik İndüksiyonu İlişkili Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu: Vaka Sunumu

Mustafa Kemal Yeniay[1], M. Seda Aydın[1], Emel İşleyen[1], Muhammet Ateş[1], M. Sezgin Pepeler[1], Funda Ceran[1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

1. Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (veno-okluziv hastalık); ağrılı hepatomegali, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve sarılık ile karakterize bir klinik tablodur. Çoğunlukla hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda ve daha az sıklıkla transplantasyon dışında kullanılan kemoterapotikler, yüksek doz radyoterapi kullanımı ve karaciğer transplatasyonu sonrası görülebilmektedir. Hastalığın tedavisinde defibrotid ve destekleyici tedaviler önerilmektedir[1, 2]. Burada, hepatik sinüzoidal obstruksiyon sendromunun nadir görülen bir şekli olan kemoterapi ilişkili hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu düşündüğümüz bir hastayı sunmaktayız.

Vakalar: Otuz sekiz yaşında kadın hasta; bilinen ailevi akdeniz ateşi tanısı olup halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı şikâyetiyle başvurdu. Hasta ailevi akdeniz ateşi açısından kolşisin kullanmaktaydı. Hastanın yapılan tetkiklerinde anemi (Hb:8,9 gr/dL) ve trombositopeni (33000/µL) saptandı. Lökosit sayısı normaldi. Hasta bisitopeni etyolojisi arastırılması amaçlı kemiğimize yatırıldı. Hastanın çevre kan yaymasında displazik monositler ve normoblastlar saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve imprint yaymalarında; hiperselülarite ve blastik hücre infiltrasyonu ile eozinofilik prekürsörlerde bariz artış izlendi. Akım sitometrisi AML-M4 ile uyumlu saptandı. Hastanın FISH incelemede inv16 pozitifliği mevcuttu. Hastaya 3+7 rejimi olarak 60 mg/m2/gün daunorubicin ve 200 mg/gün ARA-C indüksiyontedavisi başlandı. Kolşisin tedavisine hastada sitopenilerin mevcut olması nedeni ile ara verildi. Hasta kemoterapi tedavisinin ikinci gününde ateş, ishal, solunum yetmezliği ve genel durum bozukluğu olması üzerine solunum desteği amaçlı yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Hastanın antibiyoterapisi nötropenik sepsis protokolüne göre ayarlandı. COVID 19 radyolojik ve PCR yöntemi ile arşlandı. Hastanın kemoterapisi 2. gününde kesildi. İzlemde genel durumu düzelen ve oksijen ihtiyacı kalmayan hasta servise nakil alındı. Hastanın indüksiyon tedavisinin 21. gününde yapılan kemik iliği aspirasyonu morfolojik tam remisyon ile uyumlu olup, akım sitometri ile myeloblast sayısı 10.000 hücrede 149 hücre olarak saptandı. Hastanın ilk indüksiyon rejiminin tamamlanamamış olması sebebiyle, kardiyak açıdan ve performansı açısından uygun olması nedeniyle reindüksiyon planlandı. İndüksiyon öncesi bakılan akut faz reaktanlarında artış saptanması üzerine enfeksiyon hastalıkları önerisi ile karbapenem ve teikoplanin altında kemoterapisi başlandı. Bu süreçte ishali olmayan, sitopenileri olmayan hastaya romatoloji önerisi ile kolşisin devam edildi. Hastanın tedavisinin 7. gününde ishal şikâyetleribaşladı. Pansitopenisi gelişti. Kolşisine tekrar ara verildi. Hastanın gaita tetkiklerince clostridium difficiletoksin-b pozitif saptanması üzerine öncelikle oral metronidazol başlandı. Nötropenik tifilit açısından oralı kesilerek intravenöz beslenmeye geçildi, uygun antibiyoterapi düzenlendi. Hastaya klinik yanıtalınamaması sebebiyle enfeksiyon hastalıkları önerileri ile oral vankomisin ve intravenöz metronidazol uygulandı. İzlemde ağrılı hepatomegali, asit, veizole direkt ağırlıklı bilirubin yüksekliği gelişen hastada ilaç ilişkili hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu düşünüldü. Hastanın immobil olması sebebiyle kilo takibi yapılamadı. Hastaya endikasyon dışı onay alınarak defibrotid tedavisi başlandı. Hastanın defibrotid tedavisi ile bilirubin artışı durakladı, muayenede batın içi sıvısı gerileme eğilimindeolduğu görüldü. Ancak takiplerinde uykuya meyilli olması, hipotansif seyretmesi ve solunum yetmezliği gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Hastanın destek tedavisine yoğun bakım ünitesince devam edildi. Ancak hasta klinik düzelmegöstermeyerek tedavisinin 27. gününde vefat etti.

Tartışma: Nedeni ne olursa olsun, sinüzoidal obstruksiyon sendromunun hepatik venöz endotelin hasar görmesiyle başladığı düşünülmektedir. Önceden var olan karaciğer hastalığının hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu geliştirme riskini artırdığı gözlenmiştir [2]. Bizim vakamızda daha önceden tanısı konulmuş bir karaciğer hasarı mevcut değildi. Birçok ilaç ve toksik alkaloid hepatik sinuzoidal obstruksiyon sendromu gelişiminde rol oynamıştır [3, 4]. Tanımlanmış iki tanı kriteri mevcut olup; Modifiye Seattle kriterleri ya da Baltimore tanı kriterleri kullanılabilmekle beraber; erken tedavinin başlanabilmesi için klinik şüphenin oluşması çok önemlidir [1]. Kemoterapi ilişkili hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu için tanımlanmış yaygın kullanımda tanı kriterleri mevcut değildir. Yüksek doz ARA-C, gemtuzumab ozagamisin ile her ne kadar hepatik sinüsoidal obstrüksiyon sendromu bildirilse de, klasik 3+7 indüksiyonu ile bildirilmiş vaka çok nadirdir [5, 6]. Hastamızda ailevi akdeniz ateşinin olması, yüksek ihtimalle düşündürmese de alevlenerek klinik tabloyu kötüleştirebileceği ve karıştırabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Bonifazi, F., et al., Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.Front Immunol, 2020. 11: p. 489.
2. Richardson, P.G., et al., Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure.Int J Hematol Oncol, 2017. 6(5): p. 75-96.
3. Corbacioglu, S., E.J. Jabbour, and M. Mohty, Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome.Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(7): p. 1271-1280.
4. Kernan, N.A., et al., Defibrotidefor the treatment of hepatic veno occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome following nontransplant-associated chemotherapy: Final results from a post hoc analysis of data from an expanded-access program.Pediatr Blood Cancer, 2018. 65(10): p. e27269.
5. Bairey, O., et al., Clinical severe hepatic venoocclusive disease during induction treatment of acute monoblastic leukemia managed with defibrotide.Am J Hematol, 2002. 69(4): p. 281-4.
6. Isimberidou, A., et al., Gemtuzumab, fludarabine, cytarabine, and cyclosporine in patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes.Cancer, 2003. 97(6): p. 1481-7.

Covid-19 Hastalarının Basit Periferik Kan Yayma Bulgularının, Hastalığın Ciddiyeti Ve Hastanede Kalış Süresi Üzerindeki Yararları

Nurcan Kırıcı Berber[3], İlhami Berber[1], Özlem Çağaşar[2], Ahmet Sarıcı[1], İsmet Aydoğdu[4], Özkan Ulutaş[5], Aslı Yıldırım[6], Harika Gözde Gözükara Bağ[7], Leman Acun Delen[8]

1. İnönü Üniversitesi Yetişkin Hematoloji Bölümü, Malatya / Türkiye
2. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Malatya / Türkiye
3. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Malatya / Türkiye
4. Celal Bayar Üniversitesi Yetişkin Hematoloji Bölümü, Manisa / Türkiye
5. İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya / Türkiye
6. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Malatya / Türkiye
7. İnönü Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü, Malatya / Türkiye
8. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, Malatya / Türkiye

Amaç: Periferik kan yaymasındaki Covid 19 enfeksiyonunun morfolojik değişiklikleri ile ilgili veriler sınırlıdır ve hastalığın klinik şiddeti ile ilişkisi henüz bilinmemektedir. Covid-19 hastalarında tanı anında periferik kan yaymasını değerlendirerek patolojik oran ve / veya görünümde tespit edilen hücrelerin özelliklerini ve bu bulguların klinik seyirle ilişkili olup olmadığını incelemeyi amaç edik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda JAK2 (V617F) ve MPL (ekzon 10) mutasyonları negatif olan 15 PM- olgusu bulunmaktadır. Periferal kandan yapılan DNA izolasyonunun ardından real time polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi uygulanarak CALR mutasyonları analiz edilmiştir

Metotlar: Tanı anında PCR ile Covid 19 tanısı almış 50 hastanın klinik özellikleri, laboratuvar verileri, periferik kan yaması değerlendirildi. Hastaların periferik yayma örnekleri yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. Hasta anır periferik kan yaymasından fotoğraflar çekildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Erken ve ileri evre hasta grupları laboratuvar verileri ve periferik yayma bulguları açısından karşılaştırıldı. Tüm hastaların laboratuvar değerleri ile hastanede kalış süreleri arasındaki ilişki incelendi.

Sonuçlar: Hasta grubunda psödo pelger huet, atipik lenfositler, vakuol monositler ve piknotik nötrofil oranları yüksekti. İleri evre hastalarda artmış yalancı pelger-huet anomalisi, psodo-pe ger huet / matür lenfosit oranı, matür lenfosit sayısında azalma ve periferik yaymada eozinofiller görüldü (p <0.05). Hastanede kalış süresi ile matur lenfosit ve vakuol oranı olan monositler arasında negatif korelasyon görüldü (p <0.05).

Tablo 1. Tüm hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Özellikler ve laboratuvar değerleri (Normal aralık)			Tüm hastalar medyan (min-maks)
Toplam hasta sayısı			50
Medyan Yaş			44 (18-88)
Cinsiyet (Sayı / yüzde)	Kadın		25 (50)
	Erkek		25 (50)
Evre (Sayı, %)	Erken	Evre I	1 (2)
		Evre II	23 (46)
	İleri	Evre III	24 (48)
		Evre IV	2 (4)
Tam kan sayımı (Medyan)	Lökosit (4-10 x10³/ mikroL)		5,19 (2,83-20,36)
	Nötrofil (2-6 x10³/ mikroL)		3,27(0,86-18,81)
	Hemoglobin (13,6-17,2 gr/ dL)		13,95 (8,5-17,9)
	Hematokrit (39-50%)		40,75 (25,6-52,7)
	Lenfosit (1,3-3,5 x10³/ mikroL)		**1,28 (0,39-2,53)**
	Monosit (0,3-0,9 x 10³/ mikroL)		0,47 (0-1,16)
	Eozinofil (0-0,5 x 10³/ mikroL)		0,02 (0-0,6)
	Platelet (150-400 x 10³/ mikroL)		210 (116-389)
Periferik yayma (%)	Nötrofil: Segmental (40-70%)		19,5 (0-57)
	Nötrofil: Band (2-8%)		7,5 (0-44)
	Nötrofil: Psödo-Pelger Huet		10 (0-46)
	Lenfosit: Olgun lenfosit (20-40%)		28 (0-65)
	Lenfosit: Reaktif lenfosit		8 (0-26)
	Monosit: Olgun Monosit (5-10%)		5,5 (0-20)
	Monosit: Vakuollü monosit		2 (0-22)
	Bazofil (0,3-1,5%)		0 (0-4)
	Eozinofil (1-6%)		0 (0-7)
	Piknoz		0 (0-67)
	Psodo-Pelger Hüet/ Olgun lenfosit		0,44 (0,00-7,00)
Hastanede yatış süresi (gün)			5 (1-17)
Mortalite (Sayı/Yüzde)			2 (4)

Tablo 2. Erken ve ileri evre hastaların laboratuvar değerleri ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler ve laboratuvar değerleri (Normal aralık)			Erken evre Medyan (min-maks)	İleri evre Medyan (min-maks)	p
Toplam hasta sayısı			24	26	
Medyan Yaş			27,5 (18-52)	57,5 (27-88)	**<0,001**
Cinsiyet	Kadın (Sayı / yüzde)		10 (41,7)	15 (57,7)	0,396
	Erkek (Sayı / yüzde)		14 (58,3)	11 (42,3)	
Evre (Sayı, %)	Erken	Evre I	1 (4,2)		
		Evre II	23 (95,8)		
	İleri	Evre III		24 (92,3)	
		Evre IV		2 (7,7)	
Tam kan sayımı	Lökosit (4-10 x10³/ mikroL)		5,54 (3,25-9,09)	5,13 (2,83-20,36)	0,398
	Nötrofil (2-6 x10³/ mikroL)		3,33(1,63-6,84)	3,26(0,86-18,81) 0,614	0,614
	Hemoglobin (13,6-17,2 gr/ dL)		14,3 (10,5-17,2)	13,65 (8,5-17,9)	0,244
	Hematokrit (39-50%)		41,25 (35,2-52,2)	40,25 (25,6-52,7)	0,541
	Lenfosit (1,3-3,5 x10³/ mikroL)		1,21 (0,61-2,53)	1,39 (0,39-2,32)	0,778
	Monosit (0,3-0,9 x 10³ / mikroL)		0,49 (0,00-1,12)	0,43 (0,32-1,16)	0,122
	Eozinofil (0-0,5 x 10³/ mikroL)		0,05 (0,00-0,60)	0,01 (0,00-0,21)	0,058
	Platelet (150-400 x 10³ / mikroL)		221 (152-389)	196 (116-309)	0,062
Periferik yayma (%)	Nötrofil	Segmental (40-70%)	23,5 (0-55)	17 (0-57)	0,062
	Nötrofil	Band (2-8%)	5 (0-40)	9 (0-44)	0,094
	Nötrofil	Psodo-Pelger Hüet	6 (0-46)	18,5 (0-36)	**0,007**
	Lenfosit	Olgun lenfosit (20-40%)	31 (0-65)	17 (4-44)	**0,010**
	Lenfosit	Reaktif lenfosit	9 (1-21)	8 (0-26)	0,366
	Monosit	Olgun monosit (5-10%)	5 (0-20)	6,5 (1-18)	0,271
	Monosit	Vakuollü monosit	0 (0-22)	4 (0-16)	0,159
	Bazofil (0,3-1,5%)		0 (0-2)	0 (0-4)	0,234
	Eozinofil (1-6%)		1 (0-7)	0 (0-4)	**0,008**
	Piknoz		1 (0-18)	0 (0-67)	0,162
	Psodo-Pelger Hüet/ Olgun lenfosit		0,1538 (0,00-1,44)	0,7305 (0,00-7,00)	**0,002**
Hastanede yatış süresi (gün)			5 (1-17)	10 (1-16)	**0,037**
Mortalite (Sayı/Yüzde)			0 (0)	2 (7,7)	0,491

Yorumlar: Periferik yayma, ucuz, kolay uygu anabilir ve hızlı bir testtir. Artmış psodo pelger anomali / olgun lenfosit oranı, ileri evre hastalığı düşündürürken, tanı anında vakuollü monositlerin ve olgun lenfosit oranlarının fazlalığı, hastanede kalış süresinin kısa masının bir göstergesi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pseudo-pelger huet anomalisi, olgun lenfositler, şiddetli COVID-19

Otolog Kok Hucre Nakil Alıcılarında Merkezi Venoz Katater İliskili Trombotik Komplikasyon Gelisme Sıklığı ve Risk Faktorleri

Bahar UNCU ULU[1], Şahika Zeynep AKI[2], Elif SUYANİ[3], Zeynep Arzu YEĞİN[4], Gülsan TÜRKÖZ SUCAK[5]

1. Sağlık Bilimler' Universitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloj' ve Kök Hucre Nakil Klin'ği
2. Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanes', Hematoloji ve Kök hucre Nakil Kl'niği
3. Adana Şehir Eğitim ve Araştirma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
4. Gazi Ünivesitesi, Tıp Fakultesi , Hematoloji ve Kök hucre Nakil Kliniği
5. İstanbul Bahçelievler Medikal Park Hastanesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji bolumu, Hematoloji ve Kok hucre Nak'l Ünites'

Giriş: Hematolojik malignitelerde venöz tromboembolileri (VTE) artan sıklıklarda tanımlanmasına rağmen, hematopoetik kok hucre nakil (HKHN) alıcılarında merkezi venoz katater ilisk'li trombotik komplikasyon gelisme sıklığı, risk faktorleri ve onleyici yaklasımları da kapsamlı olarak tanımlamak önemlidir. Uzamis hastane yatıs sureleri, uzun süreli 'mmobilizasyon, damar içi katater uygulamaları, sitotoksik kemoterapi uygulamalar , nakile endikasyon olusuran hematolojik hastalık ve son hastalık durumu, eslik eden enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı (HKHN yapılan hastalarda VTE açısından risk olusturma ktedir. HKHN alıcılarında semptomatik VTE sıklığı %3.7-12, katater iliskili tromboz %2-8 oran nda bildirilmistir. Calismamızda otolog kök hücre nakil al cılarının mobilizasyon ve nakil sırasında merkez' venoz kateter (MVK) iliskili trombotik komplikasyon gelisme insidansı ve risk faktorleri açısından değerlendirilmesi amaçlanm stır.

Yöntem: Eylul 2003 Nisan 2014 tarihleri arasında Gazi Universitesi Tıp Fakultesi Kok Hucre Naki Unitesinde kok hucre mobilizasyonu yapılan ve otolog kök hücre nakli olan toplam 306 hastanın MVK iliskili trombotik komplikasyon gelisme sıklığı ve risk faktorleri retrospektif olarak değerlendirildi. Skop' esliğinde çift lumenli, 12 French, 15-20 cm tunelsiz, poliuretan hemaferez katater' Seldinger tekniği kullanılarak steril sartlarda mobilizasyon ve HKHN için yatıs oncesinde yerlestirildi. Üst extremiteye yerlestirilen MVK'lar çalismaya dahil edildi. MVK kullanılmadığında her ik' lumen' de salin ile yıkanması ardından 100U/ml unfraksiyone heparin ile kapatıld . Hastalara rutin VTE profilaksisi uygulanmadı. Asemptomatik olan hastalarda rutin VTE gorunt.ulemesi yapılmadı. VTE suphesi durumunda venoz doppler ultrasonografi ile değerlendirildi

Bugular: Hasta ozellikleri tablo-I'de verilmistir. Kok hucre mobilizasyonu sırasında semptomatik MVK iliskili tromboz % 3.9 (n:12) hastada ve kok hucre nakil doneminde % 7.8 (n:24) hastada saptanmıstır. Mobilizasyon ve nakil dönemi olmak uzere toplamda 612 kateter incelenmis olup 5.8% kateter 'liski i tromboz saptanmıstır. Tromboz iliskili oze likler tablo-2'de verilmistir. MVK iliskili trombotik komplikasyon gelisimi uzerinde yas, c nsiyet, tanı, nakil oncesi hastalık durumu, onceden geçirilmis VTE oykusu, mobi izasyon ve kok hucre nakli iç n kateterin takı mis olması, kateter kalıs suresi, vucut kitle 'ndeksi, Faktor V Leiden ve protrombin gen mutasyonu ve naki oncesi D-dimer duzeyinin etkili o madığı gosterilmistir. Kateterin sol tarafa tak lması (odds ratio (OR), 0.888; 95% CI, 0.8809- 0.9175) ve katater enfeksiyonu varlığı (OR, 1.066; 95% CI, 1.009-1.125) kateter il'skili tromboz gelisimi uzer'nde çok değiskenli analizde etkisini koruyan risk faktorleri olarak tesbit edilmistir(p<0,001). 2011 Mart ayından itibaren klor heksidin'li transparan steril kapama pantlarıyla yapılmaya baslanan katater bakımının etkisiyle katater enfeksiyonu sıklığı %18.8'den %11.2'ye (p> 0,05); kateter iliskili tromboz sıklığı %5.3 'ten %0.5'e gerilemistir (p< 0,001).

Tartışma: Hematopoet'k KHN a cılarında hem kok hucre mobilizasyonu, hem de nakil asamasında gelisebilecek MVK iliskili tromboz komplikasyonu hastaların aplastik oldukları, damar yolu arac lığıyla uygulanması gereken tedavilerin yoğun olduğu ve dusuk trombosit sayılar ned eniyle antikoagulan tedavi uygulamalarının zor olabileceği bir donemde ciddi sorun ara neden olmaktadır.
Çalismamızda HKHN ve periferik kok hucre mobilizasyonu surecinde MVK iliskili tromboz insidansı literaturle uyum lu bulunmustur. Kateter enfeksiyon varlığı tromboz gelisiminde önemli bir etken olarak saptanmıstır. Hematopoetik kok hucre nakli yapılan hastalarda merkezi venoz kateter iliskili tromboz gelismesinin risk faktorlerinin tanımlanması , tromboproflaksi uygulanacak hasta grubunun belirlenmesinde yol gosterici ol acaktır.

Anahtar Kelimeler: Merkezi venoz katater, tromboz, hematopoetik kok hucre nakl

KAYNAKLAR:

1. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. J Clin Oncol 2009; 27 (29): 4848- 57.
2. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. Blood 2008; 112: 504- 510.
3. Gonsalves A, Carrier M, Wells PS, McDiarmid SA, Huebsch LB, Allan DS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation. J Thromb Haemost 2008; 6: 1468- 1473.
4. Isakin's DA, Tiche li A. Thrombotic complications after hematopoietic stem cel transplantation:
5. early and late effects. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 137 145.

Terapötik Plazmaferez Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Ali Doğan[1],

1. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Amaç: Terapötik plazmaferez (TP) tıpta hematoloji, nöroloji, romatoloji ve nefroloji gibi farklı branşların pek çok hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Plazmaferez endikasyonu olan hastalıklarda; TP tedavisi ile alınan cevap hastalıkların kategori ve kanıt düzeyine göre değişmektedir. Bu çalışmamızda kategori ve kanıt düzeyine göre TP yapılan hastaların tedaviye verdikleri yanıtı belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Van Y.Y.Ü. Hastanesi'nde 2014-2019 yılları arasında TP yapılan 118 hasta dahil edildi. Hastaların bilgileri; kan bankası kayıtları ve otomasyon sistemi incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, endikasyon, endikasyon grubu, komorbitite, işlem sıklığı, işlenen plazma volümü, kullanılan replasman sıvısı, tedaviye cevap ve komplikasyonları incelendi. Antikoagülan olarak sitrat kullanılan hastaların hepsine santral venöz kateter açılarak hemonetics cihazı ile TP yapıldı. Hastaların endikasyonları 2019 American Society for Apheresis (ASFA)'ya göre kategori ve kanıt düzeyine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Hastaların 64'ü (%54.2) kadın, 54'ü (%45.8) erkek olup, ortanca yaş 38.15±18.2 (yaş aralığı: 9-76) idi. Toplam 1015 seans işlem yapıldı. TP yapılan hastaların; 55'i (%46.6) hematoloji, 39'u (%31.3) sinir sistemi, 12'si (%10.2) böbrek ve 12 (%10.2) tanesi diğer hastalık grubunda idi. Replasman sıvısı olarak 69 hasta (%58.5) TDP, 49 hasta (%41.5) %5 albumin kullanıldı. İşlem süresi ortanca gün 8.75±8.89 (aralığı:1-51), işlem sayısı ortanca 8.88±9.44 (aralığı:1-55) idi. TP endikasyonları ve hastalıkların tedavi yanıtları Tablo 1'de gösterildiği gibi ayrı ayrı belirtildi. Klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi yanıtı değerlendirilen hastaların 30'unda (%25.4) tam yanıt, 31'inde (%26.3) kısmi yanıt ve 57'sinde (%48.3) yanıtsızlık tespit edildi. Hasta özellikleri; kategori, kanıt düzeyi ve yanıt değerlendirilmesine göre Tablo 2'de gösterildi.

Tartışma ve Sonuç: TP uygulaması; ülkemizde ve Kanada'da hematolojik hastalıklarda, ABD'de ise nörolojik hastalıklarda birinci sıradadır. Bu değişiklik, kanıta dayalı uygulamanın artan kullanımını ve bazı durumlarda standart tedavi olarak TP'nin yerini alan ilaç tedavilerindeki gelişmelerden kaynaklanmaktadır. ASFA tarafından 2019'da TP endikasyonları kategori ve kanıt düzeyine göre güncellendi. Çalışmamızda TP yapılan kategori ve kanıt düzeyi yüksek olan endikasyonlarda tedaviye olumlu yanıt oranları literatür ile uyumlu olarak hematolojik hastalıklarda birinci sırada, nörolojik hastalıklarda ikinci sırada idi. TP'in en fazla fayda verdiği hastalık trombotik trompositopenik purpuranın (TTP) literatürde yanıt oranı %80'dir. Çalışmamızda TTP'in TP'e yanıtı %79.16 olup literatürle uyumlu bulundu. Komplikasyon 6 (%5.08) tane hastamızda gelişti. Hiçbir hastamız işlem sırasında exitus olmadı. Merkezimizin tedavi sonuçlarının ve komplikasyon oranları ulusal ve uluslararası merkezler ile benzer bulundu. Sonuç olarak; merkezimizde özellikle kategori ve kanıt düzeyi yüksek olan birinci sırada hematolojik hastalıklarda, ikinci sırada nörolojik hastalıklarda yüksek etkinlik ve düşük yan etki oranı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Terapötik plazmaferez, kategori, kanıt düzeyi, yanıt

Tablo 1. Terapötik plazmaferez endikasyonları ve yanıt oranları

Endikasyon	Cevap			Toplam (%)
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıt yok	
TTP	17	2	5	24 (%20.3)
Guillain Barre Send.	3	10	2	15 (%12.7)
ANCA ilişkili RPGN	0	1	2	3 (%2.5)
Good Pasture Send.	0	0	1	1 (%0.8)
Katastrofik AFAS	0	0	1	1 (%0.8)
FSGS	0	1	0	1 (%0.8)
HELLP Sendromu	4	0	2	6 (%5.1)
Henoch-Schönlein P.	0	2	0	2 (1.7)
Monoklonal Gammopati ilişkili Hipervizkosite	2	2	1	5 (%4.2)
Multiple Sclerosis	0	5	4	9 (%7.6)
Myastenia Gravis	0	0	6	6 (%5.1)
Sepsis (Multi organ yet)	0	0	5	5 (%4.2)
SLE	0	1	0	1 (%0.8)
TMA, koagülasyon ilişki	0	0	6	6 (%5.1)
TMA, komplement ilişki	2	4	4	10 (%8.5)
TMA, Shiga toksin ilişki	2	0	2	4 (%3.4)
A. Dissemine Ensefa-lomyelit	0	0	1	1 (%0.8)
Diğer hastalıklar	0	3	15	18 (%15.3)
Toplam	30	31	57	118 (%100)

Tablo 2. Yanıt gruplarına göre hasta karakteristikleri

	Cevap			p değeri
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıt yok	
Cinsiyet: Kadın	17/30 (%56.6)	14/31(%45.16)	33/57 (%57.9)	p<0.495
Komorbititesi olan	6/30 (%20)	5/31(%16.12)	27/57 (%47.4)	p<0.03
Kategori 1-2	22/30 (%73.3)	24/31 (%77.4)	16/57 (%28)	p<0.001
Kategori 3-4	8/30 (%26.66)	7/31 (%22.6)	41/57 (%72)	
Kanıt düzeyi				
Grade 1A-1B-1C	22/30 (%73.3)	22/31 (%70.9)	8/57 (%14.03)	p<0.001
Grade 2A-2B-2C	8/30 (%26.67)	9/31 (%29.1)	49/57 (%85.97)	
Endikasyon grubu				
Hematoloji hast.	27/30 (%90)	8/31 (%25.85)	20/57 (%35.08)	
Nöroloji hast.	3/30 (%10)	17/31 (%54.8)	19/57 (%33.33)	p<0.001
Böbrek hast.	0	2/31 (%6.45)	10/57 (%17.54)	
Diğer hast.	0	4/31 (%12.9)	8/57 (%14.03)	
İşlem plazma volümü: 1 plazma volümü	26/30 (%86.7)	29/31 (%93.5)	56/57 (%98.24)	p<0.093
İşlem sıklığı: Her gün	27/30 (%)	12/31 (%)	34/57 (%)	p<0.001
Replasman sıvısı				
TDP	25/30 (%83.3)	10/31 (%32.3)	34/57 (%59.64)	p<0.001
%5 Albumin	5/30 (%16.7)	21/31 (%67.7)	23/57 (%40.36)	

İmmun Trombositopenik Purpura Tanısı Olan Olgularda Laboratuvar Bulgular İle Dalak Boyutunun İlişkisi

Hadi SASANİ[1], Burhan TURGUT[2]

1. Namık Kemal Universitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
2. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakultesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İmmün trombositopeni (ITP), izole trombositopeni ile karakterize, yaygın bir hematolojik bozukluktur. Primer ve sekonder olarak iki formu mevcuttur. Primer ITP trombositopeni ile ilişkili olabi cek diğer nedenler veya bozuklukların yokluğunda izole trombositopeni (trombosit sayısı <100 x 109 / L) şek inde ortaya çı kar. Sekonder tip ITP genellikle immün veya enfeksiyöz (örneğin sistemik lupus eritematozus, hepatit C enfeksiyonu veya lenfoproliferatif bozukluk) olan başka bir bozuklukla bağlantılı olarak gelişir. ITP her cinsiyetten, ırktan ve yaştan hastayı etkiler. Çeşitli bölge, ırklarda ve yaş gruplar nda yapılan çalışmalarda sıklığı 1,6 - 9,5 / 100,000 şeklindedir.

Akut immün trombositopeni 3 ay içerisinde tanı alan ITP şekli olup, 3-12 ay süreli olan formu persistan ITP, 12 aydan uzun süreli hastalık şekli kronik ITP olarak tanımlanır.

ITP patogenezinde trombositler ve megakaryositler üzerinde eksprese edilen glikoproteinlere tolerans kaybı rol almaktadır. ITP trombositopeninin primer veya sekonder olarak ortaya çıkabileceği bir sendromdur.

ITP'de primer hemostazın en önemli komponenti olan trombosit sayısının düşüklüğüne bağlı deri ve mukoza kanamaları en çok gözlenen bulgulardır.

Bu çalışmada, ITP tanısı olan olgularda dalak boyutları normal kontrol grup ile karşılaştırılmış ve dalak boyutunun ITP'de laboratuvar bulguları ve tedavi yanıtı ile olan ilişkisi araştırılmıştır

Gereç ve Yöntem: Şubat 2018- Eylul 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakultesi hastanesinde ITP tanısı konan ve sonografi incelemesi yapılan 33 hasta çalışmaya alınmıştır. Daha önce tarama (check up) amaçlı hastanemize başvurmuş ve herhangi bir sağlık sorununu olmayan 20 kontrol olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalarda sonografik olarak dalak boyutları ile hematolojik parametreler (tanı anındaki tromosit sayısı, takipteki en düşük trombosit sayısı, MPV) incelendi.

İstatistik analizi verilerin dağılımını incelemek için Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro wilks testleri kullandı. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle non- parametrik testler (bağımsız örnek T testi, korelasyon analizinde Spearman rho testi) uygulandı. Verilerde tanımlayıcı incelemeler yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: ITP gurubunda 8'i (%24,2) erkek, 25'i (%78,8) kadın iken, kontrol grubunda %50 erkek ve kadın mevcut idi (n= 0). Yaş ortalaması ITP grubunda 49,58 ±12,89 (erkek: 49.13±15.26, kadın:49.72±12.38), kontrol grubunda 43,90 ±16,80 (erkek:44±17.25, kadın: 44±17.25) idi.

Dalak CC çapı ortalaması ITP grubunda 134,42 mm + 20,82 (erkek: 124,50+24,20 mm, kadın: 110,80+19,40 mm) , kontrol grubunda 105,46 mm + 8,82 (erkek: 106±9,61 mm, kadın: 104,60 ± 8,82mm) idi. ITP hastalarının 6'sında (%18,1) nalil splenomegali (12-14cm) mevcut. Kontrol grubunda boyutsal artış mevcut değildi.

Dalak boyutu ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) En düşük trombosit sayısı ile ilk basamak tedaviye yanıt ilişkili olarak bulundu ($p<0.05$). Dalak boyutları diğer hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma: Yetişkinlerde immün trombositopenik purpura, hastaların % 25-44'ünde kortikosteroid tedavisine yanıt verir. Splenektomi genellikle yanıt vermeyen veya nükseden hastalarda endikedir.

Görüntülemede sıklıkla ultrasonografinin yanısıra kesitsel görüntüleme yöntemleri olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ayrıcı tanıda yardımcı dır. Bu çalışmada ITP hastalarında dalak boyutları ile hematolojik parametreler ve tedavi yanıt parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak trombosit düşüklük derecesi ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmıştır ($p< 0.05$).

Sonuç: ITP hastalarında dalak büyüklüğü saptanmamıştır. ITP hastalarda düşük trombosit sayısı ile tedaviye yanıt ilişkili bulunmuştur.

Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası Bilateral Memede Miyeloid Sarkom Gelisen Bir Olgu Sunumu

Burcu Aslan Candır[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1,2]

1. Sağlık Bilimleri Universitesi Ankara Onkoloji Egitim ve Arastırma Hastanesi, Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Unitesi
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemilerde (AML) orta ve yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda uzun dönem sağ alımı artırmak ve kür elde etmek için allojenik kok hucre nakli (AKHN) yapılmaktadır. AKHN sonrasında kimerizmin kaybı ve akut/kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) gelismemesi hastalık nüksünün öngördürücüsü olarak kullanılmaktadır. AML nedeni ile HLA uyumlu akraba dısı vericiden (MUD) AKHH olup akut GVHD öyküsü olan ve kimerizmi %100 iken izole ekstra medüller relaps gelisen bir olgu sunmaktayız.

Olgu: Olgumuz; bilinen bir kronik hastalığı olmayan 30 yasında Azeri kadın hasta. Ocak 2019 da hasizlik ve cabuk yorulma semptomları ile yapılan tetkiklerde akut miyeloid lösemi tanısı almıs. Tanı ve indüksiyon tedavisi Azerbaycan'da olup genetik risk durumu ve gelis beyaz küre sayısı bilinmemektedir. Hastaya 3+7 (Ara-C 100mg/m2 ve idarubicin 12mg/m2) remisyon indüksiyonu uygulanmıs ve tam yanıt (TY) elde edilmis. Yüksek doz ARA-C 3gr/m2 ile 2 kür konsolidasyon sonrası TY de HLA tam uyumlu akraba dısı vericiden (MUD) Temmuz 2019 da AKHN uygulanmıs. Nakil sonrası 60. günde cilt GVHD, 90. günde Gastrointestinal GVHD gelismis. Takiplerde kimerizm devamlı %100 saptanmıs. Agustos 2020 de bilateral memede ele gelen kitle ile basvurmus. Yapılan PET BT incelemesinde bilateral memede ve sag plevrada artmıs tutulum, plevral efüzyon izlenmis. Hastanın tam kan sayımı normal, kemik iligi biyopsisi normoselüler, aspirasyonu normal ve kimerizmi %100 saptanmıs. Meme karsinomu ön tanısı ile sag memeden yapılan trucut biyopsisi miyeloid sarkom ile uyum u gelmesi üzerine kliniğimize basvurdu. Izole ekstra medüller relaps olan hastaya Fludarabin ve ARA-C (FLAG) kurtarma rejimi baslandı. Ikinci AKHN için TÜRKKÖK taraması baslatıldı.

Tartışma: AML nedeni ile AKHN yapılan hastalarda izole ekstra medüller relaps nadirdir. Aman grubunun 2002-2019 yılları arasında AML nedeni ile AKHN yapılan 307 hastayı ince edigi retrospektif çalısmada AKHN sonrası 19 hastada ekstra medüller relaps saptanmıs ve bu hastaların sadece 9'unda izole ekstra medüller relaps izlenmis. Bizim hastamıza benzer sekilde bu hastaların hiç birinde kimerizim kaybı olmamıs, GVHD gelisimi degiskenlik göstermis. Sundugumuz hastamıza benzer sekilde kadın AML hastalarında tam kan sayımı normal, kemik iligi normoselüler ve kimerizim korunurken ortaya çıkan meme kitleleri öncelikle meme karsinomu ön tanısı ile biyopsi yapılmıs ve miyeloid sarkom saptanmıs vaka sunumları mevcuttur. Izole ekstra medüller relaps gelisen hastalarda kimerizmin korunması graft versus lösemi (GVL) etkisinin ekstra medüler alanlarda koruyucu olmadığını düsündürmektedir. AKHN sonrası takipli hastalarda popülasyona benzer hatta daha fazla sekonder malignite gelisebilecegi gibi ekstra medüller relapsların da olabileceği akılda tutulmalı ve bu hasta grubundan alınan tüm patoloji örnekleri bu gözle degerlendirilmelidir.

Sonuç: Orta-yüksek riske sahip AML hastalarında uzun dönem sag kalım elde etmek için en iyi yöntem AKHN olup nakil sonrası takiplerde sekonder malignıteler gibi ekstra medüller relapslar açısından hastalar dikkatle izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut Miyeloid Lösemi, AKHN, miyeloid sarkom, meme

Aseruloplazminemi: Demir Eksiklig Anemisi Ile Prezente Olan Hemokromatozis Olgusu

Emine Gültürk[1],

1. Sağlık Bilimler Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Aseruloplazminemi, herediter demir metabolizması bozukluğu olup ilerleyici nörodejenerat f bulgular, retina dejenerasyonu, anemi ve di yabete (DM) neden olur. Aseruloplazminemisi olan birey er genellikle hayatın ikinci dekatında, diyabet veya bel'rgin nörolojik problemler gelis-meden once anemi i e basvururlar. Bu donemde atlanan olgularda 30 '/0 yas aralığında diyabet ve progresif norode]eneratif bulgular gelisir. Kardiak demir birikimi ile gelisen kalp yetersizligi prognozu belirler. Olgular flebotomi, demir selatörlerinden layda görmektedir.

Bu çalışmada, ITP tanısı olan olgularda dalak boyutları normal kontrol grup ile karşılaştırılmış ve dalak boyutunun ITP'de laboratuvar bulguları ve tedavi yanıtı ile olan ilişkisi araştırılmıştır

Olgu Sunumu: Bilinen hastalığı olmayan 21 yasında kadın basvurdugu hastanede anemi saptanarak klinigimize yönlendirildi. Saç dökülmesi, halsizlik nedeniyle çesitli hastanelerde yapılan tetkiklerinde demir düsük çıkması neoeniyle demir preparatları verilmis ancak hasta almam s. Fizik muayenede soluklak dısında özel ik saptanmadı. Basvuruda, RBC: 4.43 10^6/ul, Hb: 10.5 g/dL, MCV: 73.4, MCHC: 23.7 pg, RDW: 16.6 %, Plt: 258.000/uL,WBC: 6230/L, Demir: 18 ug/dl, TDBK: 290 ug/dl, transferrin saturasyonu: %6, ferritin: 400.9 ng/ml, Vit B12 374 ng/L saptandı. Periferik yayma hipokrom mikrositer eritrositler dısında normal bulundu. Hemoglobin elektroforezinde ozellik saptanmadı. Alfa talasemi gen mutasyonu saptanmadı. Aile sorgulaması nda baba ve iki amcada erken yasta Parkinson hastalığı ve insüline bagımlı diyabet oldugu, iki amcanın 50'li yaslar-da kalp yetersizligi nedeniyle hayatın kaybettiği ögrenildi. Babanın eski tetkikleri incelendiginde yaklasık 6 yıl önce çekilen beyin MR'da bazal ganglionlarda ve talamusta kalsifikasyon?, agır metal birikimi? saptandıgı, Wilson Hastalığı açısından tetkik edildigi ancak saptanmadıgı görüldü. Babada demir düsük, ferritin yüksek, hipokrom mikrositer anemi mevcuttu. Herediter demir metabolizma bozukluğu düsünülen hastamız ve babasından gönderilen seruloplazmin duzeyi çok dusuk bulundu. Aseru oplazminemi tanısı konulan baba kıza demir selasyon te davisi baslandı. Hastamızda sınırca yüksek olan kan seker demir selasyon tedavisi ile normal sınırlara geriledi. Görüntülemelerinde hemokroma-tozise ait bulgu saptanmadı.

Tartışma: Aseruloplazminemi, demir oksidaz seruloplazmini kodlayan CP genindeki mutasyon ardan kaynaklanan, beyin ve iç organlarda demir birikimi ile karakterize otozomal resesif nadir bir hastalıktır. Klinik bulgular demir biriken organın disfonksiyonu ile iliskilidir. Aseruloplaz minemide anemi ve diabetes mellitus erken klinik belirtilerdir. Anemi mikrositik olarak görülür, serum demiri düsük ve ferritin yüksektir. Demir eksikligi anemisi düsünülerek tedavi baslanacak hastalarda, ferritin bakılması çok önemlidir. Asırı demir yükü olan aseruloplazminemide demir tedavisi hemokromatozisin klinik bulgularını artırabilir. Bizim olgumuza da oral demir replasmanı verilmis ancak düzenli kullanmamıstı. Nörolo jik belirtileri ise ataksi, istemsiz hareket, parkinsonizm seklinde görülür. Erken tanı ve tedavi ilerleyici demir birikimini önleyerek hayat kurtarıcıdır.

Anahtar Kelimeler: Aseruloplazminemi, anemi, hemokromatozis

Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Umut Işığı Olduğu, Nadir Hastalıklardan Adrenolökodistrofi Olgusu

Ünal Ataş[1], Ozan Salim[1], Orhan Kemal Yücel[1], Utku Iltar[1], Erdoğan Soyuçen[2], Hasan Ali Altunbaş[3], Hilmi Uysal[4], Levent Ündar[1]

1. Akdeniz Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı,
2. Akdeniz Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
3. Akdeniz Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
4. Akdeniz Üniversitesi Noroloji Anabilim Dalı,

Giriş: Peroksizomal membrana bağlı adrenolökodistrofi proteininin disfonksiyonundan kaynaklanan ve özellikle doymuş çok uzun zincirli yağlı asitlerin dokularda birikimine neden olan adrenolökodistrofi (ALD), yaklaşık 20000 erkekte 1'de görülen X'e bağlı bir nörodejeneratif hastalıktır (1,2). ALD hastalarının yaklaşık %80'i nörolojik tutulum geliştirir. Bunların %25 kadarı, omuriliğin uzun bir aksonopatisini göstermektedir. Adrenomyeloneuropatinin başlangıcı tipik olarak üçüncü on yıldadır ve yavaş ilerleyen paraparezi ile karakterizedir. Ancak ALD'nin en şiddetli klinik yansıması, serebral varyant (cALD)'dır. cALD çocukluk çağında ortalama 7 yaşlarında, serebral beyaz cevherde demiyelinizasyona neden olur. Hızlı ve derin nörolojik hasarın ardından yaklaşık 3-5 yılda ölüm meydana gelir (3,4). Enzim veya protein defektlerinden kaynaklanan bu tarz nadir kalıtsal metabolik bozuklukların hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) aracılığıyla düzeltilebilmesi, ALD hastaları için umut verici olmuştur (5,6). Erişkin çağına kadar ulaşmış bir olguya multidisipliner konsey kararı ve endikasyon dışı onay ile yaptığımız HKHN deneyimimizi paylaşmak istedik.

Olgu: 32 yaşında ALD tanılı erkek hasta, nörolojik yakınmalarında ve bulgularında progresyon olması üzerine 2018 yılında HKHN için tarafımıza yönlendirilmiş. 2005 yılında adrenal yetmezlik tanısı alan ve takip edilen hastanın 2015 yılında ALD tanısı aldığı; hidrokortizon, fludrokortizon, Lorenzo'nun yağı, baklofen ve gabapentin kullandığı öğrenildi. Belirgin ataksik, bilateral alt ekstremitelerinde spastisite ve klonus olan hasta desteksiz mobilize olamıyordu. Nakile uygun görülen hastaya yurt içi HLA tam uyumlu donörden busulfan (3,2 mg/kg/gün, -8 ile -6 arasında 3 gün), fludarabin (30 mg/m2/gün, -6 ile -3 arasında 3 gün), ATG (2,5 mg/kg/ gün, -5 ile -2 arasında 4 gün) ve siklofosfamid (60 mg/kg/gün -3 ve -2. günde mesna ile birlikte 2 gün)'den oluşan myeloablatif rejim uygulandıktan sonra, 6x106 CD34+/kg kök hücre nakledildi. Metotreksat, siklosporin ve mikofenolat mofetil ile profilaktik immünsüpresif tedavi uygulandı. Febril nötropeni dışında komplikasyon gözlenmeyen hastada 10. günde nötrofil engrafmanı, 12. günde trombosit engrafmanı gerçekleşti. Nakil sonrası belirgin Greft versus host hastalığı bulgusu olmayan hastanın immunsupresif tedavisi 3. aydan itibaren kontrollü şekilde kesildi. Nakil sonrası 2. yılını komplikasyonsuz tamamlayan hastanın tek koltuk değneği kullandığı, yürüme merdiven çıkma gibi fonksiyonlarında belirgin düzelme olduğu, ataksi ve spastisite gibi bulgularının kontrol altında olduğu gözlendi.

Tartışma: Hematopoetik kök hücre nakli, ciddi talasemi sendromları, ağır orak hücre hastalığı, Hurler sendromu ve adrenolökodistrofinin serebral formu dahil olmak üzere maligin olmayan birçok hastalık için terapötik olarak kullanılabilmektedir (7). Adrenomyeloneuropatinin tipik seyrini yaşayan olgumuzda HKHN sonrası ilk 2 yılda nakil ilişkili miyelopatide olmamasının yanı sıra nörolojik bulgu sınırda belirgin düzelme izlenmiştir. Serebral adrenolökodistrofi, sadece allojenik hematopoietik hücre transplantasyonunun uzun süreli hastalık stabilizasyonu ve sağkalımı arttırdığı gösterilen, ALD'nin ayrı bir nörodejeneratif formudur (8). Bu konudaki en büyük kohortlardan biri olan, Weston P. Miller ve arkadaşlarının 2000 ile 2009 tarihleri arasında Minnesota Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada, 5 yıllık sağkalım %76 bulunmuştur. Hastalar serebral tutulumun (Loes skoru) radyografik şiddetine göre de değerlendirilmiş ve serebral dejenerasyonu fazla bulunan hastalarda az bulunanlara göre sağkalımın daha kısa (%86-%70) olduğu saptanmıştır (9). Bir yeni yaklaşım da gen düzeltme tedavisidir. Cartier ve arkadaşları yakın zamanda, HLA uyumlu allogreft elde edilemeyen 2 erkek cALD hastasına myeloablatif kemoterapiden sonra, lentiviral aracılı genetik olarak düzeltilmiş otolog CD34+ hücreleri vermiştir. Her iki hastanın da oto-eg hematopoietik kök hücre naklinden 2 yıl sonra sağ olduğu bildirilmiştir (10).

Sonuç: Orta-yüksek riske sahip AML hastalarında uzun dönem sağkalım elde etmek için en iyi yöntem AKHN olup nakil sonrası takiplerde sekonder maligniteler gibi ekstra medüller relapslar açısından hastalar dikkatle izlenmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. Ann Neurol. 2001 Apr;49(4):512-7.
2. Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, Jansen GA, Waterham HR, van Roermund CW, Van Grunsven EG. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. Biochem Soc Trans. 2001 May;29(Pt 2):250-67.
3. Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. Semin Fetal Neonatal Med. 2004 Jun;9(3):263-9.
4. Charles Peters, Lawrence R. Charnas, Yu Tan, Richard S. Ziegler, Elsa C. Shapiro, Todd DeFor, Satkiran S. Grewal, Paul J. Orchard, Susan E. Abel, Anne L. Goldman, Norma K. C. Ramsay, Kathryn E. Dusenbery, Daniel J. Loes, Lawrence A. Lockman, Shunichi Kato, Patrick R. Aubourg, Hugo W. Moser and William Krivit. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. Blood 2004 104:881-888;
5. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaqué I, Peters C, Cowan M, Harris R, Blanche S, Bordigoni P, Loes D, Ziegler R, Crittenden M, Ris D, Berg B, Cox C, Moser H, Fischer A, Aubourg P. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Lancet. 2000 Aug 26;356(9231):713-8.
6. Orchard PJ, Tolar J. Transplant outcomes in leukodystrophies. Semin Hematol. 2010 Jan;47(1):70-8.
7. Malhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. Bone Marrow Transplant. 2017 May;52(5):726-732.
8. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Eiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. Blood. 2011 Aug 18;118(7):1971-8.
9. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Eisser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. Blood. 2011 Aug 18;118(7):1971-8.
10. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae C, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. Science 2009;326(5954):818-823.

Relaps/Refrakter Hodgkin dışı Lenfomada Obinutuzumab-Bendamustin Deneyimi

Tahir Darçın[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1-2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları ve Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Difüz büyük B hücreli lenfomalar rituksimab bazlı birinci basamak tedavi sonrasında yanıtsız olduklarında prognozları kötüdür. Obinutuzumab ve bendamustin kombine kemoterapisi ile relaps ve refrakter difüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Merkezimizde takip ettiğimiz relaps ve refrakter difüz büyük B hücreli lenfoma vakalarında obinutuzumab ve bendamustin kombinasyonu deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem: 1 Mayıs 2019 ve 15 ekim 2020 ayları arasında merkezimizde obinutuzumab ve bendamustin tedavisi alan relaps refrakter difüz büyük B hücreli lenfoma hastalarını değerlendirdik.

Bulgular: Altı hastanın 5'i erkekti. Üç hasta DBBCL, NOS; 2 hasta marjinal zon lenfoma ve 1 hasta foliküler lenfoma tanılıydı. Üç hasta evre 4, bir hasta evre 3, bir hasta evre 1'di. Evre 1 hastalığı olan hastanın tanısında bulky hastalığı vardı. Dört hasta birinci basamak R-CHOP tedavisine refrakter, bir hasta tam yanıtlıydı. Bir hastanın yanıtı birinci basamak tedavi sonrasında progresifti. Obinutuzumab –bendamustin kombine kemoterapisi ile 4 hastada tam yanıt elde edildi. Bir hasta hastalık progresyonuna bağlı exitus olurken, bir hasta miyokard enfarktüsü sonrasında exitus oldu.

Tartışma ve Sonuç: Tedavi seçeneklerinin kısıtlı ve yanıt oranlarının düşük olduğu relaps refrakter difüz büyük B hücreli lenfomalarda obinutuzumab ve bendamustin kombinasyonu güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalarda indolen lenfomalarda daha iyi progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım oranları elde edilmiştir (1). Obinutuzumab komplemana bağımlı sitotoksisite, antikor bağımlı sitotoksisite ve fagositoz yoluyla hücre ölümünü sağlayan tip2 antiCD20 monoklonal antikorudur. Bendamustin ile kombinasyonu daha çok indolen lenfomalarda kullanılmakla birlikte agresif difüz büyük B hücreli lenfoma tedavisinde de birinci basamak tedavi sonrasında refrakter olan ya da nüks eden olgularda tercih edilen etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir (2). Tedaviye dirençli ve nüks difüz büyük B hücreli lenfomalarda etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study. Bruce D. Cheson, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, et al. Blood 2016; 128 : 615
2. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. Laurie H. Sehn, Sarit T., Douglas A. Stewart, et al. Blood 2012; 119 : 5118–25.

Spontan Tümör Lizis Sendromu İle Başvuran Nüks Mantle Hücreli Lenfoma Olgusunda İbrutinib Tedavisi İle Hızlı Yanıt

Samet Yaman[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1,2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Mantle hücreli lenfoma (MHL) Non Hodgkin Lenfomanın (NHL) nadir bir alt tipi olup, görülme sıklığı %3-10 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha sık gözükmektedir ve ortalama görülme yaşı 60 65'tir. Siklin D1 aşırı ekspresyonu veya t (11; 14) pozitifliği ile giden B hücreli lenfomadır. Prognozu kötü olup standart kemoterapi ile yanıt elde edilen uygun hastalarda otolog kök hücre nakli (OKHN) ile konsolidasyon önerilmektedir. Biz burada OKHN sonrası 7 yılında spontan tümör lizis sendromu (STLS) ile başvuran nüks MHL olgumuzu sunacağız.

Olgu: Altmış yaşında eşlik eden hastalığı olmayan kadın hasta 7 yıl önce MHL tanısı aldı. R-CHOP kemoterapi protokolüne yanıtsız olan hastaya R-CyBorD protokolü ile tam yanıt alındıktan sonra OKHN ile konsolidasyon tedavisi yapıldı. Takibinde 7 yıl sonra halsizlik ve idrarda azalma yakınmalar ile kliniğimize başvuran hastanın fizik muayenede inguinal bölgede ele gelen yaklaşık 3 cm boyutunda lenf nodu tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde BUN: 29,5 mg/dl, kreatinin:4,18 mg/dl, ürik asit:7,37 mg/dl, fosfor: 4,7 mg/dl, potasyum: 5,0 mmol/L olarak izlenen, klinik ve laboratuvar tümör lizis sendromu (TLS) ile uyumlu olup olgumuz STLS i şkil' akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi. PET-BT de yaygın hastalık tutulumu görüldü ve tutulum olan uygun lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı. Takibinde hastanın renal yetmezliğe bağlı bir kez hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Patoloji sonucu klasik MHL ile uyumlu gelen hasta Evre 4, MİPI skoru:7 ve biyolojik MİPI skoru 10.4 olarak değerlendirildi ve hastanın tedavisine ibrutinib 1x560 mg eklendi. Takibinde kreatinin değeri 0,5 mg/dl'ye, fosfor:2,6 mg/dl'ye, ürik asit:4,4 mg/dl'ye kadar gerileyen hasta klinik bulgularında gerileme sonrasında ibrutinib 1x560 mg ile taburcu edildi.

Tartışma ve Sonuç: MHL agresif seyirli, prognozu kötü olan bir lenfomadır. Uygun hastalarda kemoimmunoterapi ve sonrasında OKHN konsolidasyon tedavisi en uygun yaklaşım olarak gözükmektedir. Relaps refrakter hastalarda ibrutinib kolay tolere edilebilir etkili oral ajanlardır. STLS MHL'de nadir görülen bir durum olup literatürde vaka düzeyinde bildirimler mevcuttur.Olgumuzda tedaviye bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib1x560 mg ve steroid1mg/kg (metilprednizolon) ile başladık ve hastada kısa sürede klinik yanıt elde edildi ve hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. STLS ve renal yetmezlik MHL'nin kliniğinde nadir izlenmesine rağmen hızlı tanı ve tedavi ile geri dönüşlü olabilir.

Anahtar Kelimeler: ibrutinib, mantle hücreli lenfoma, renal yetmezlik, spontan tümör lizis sendromu

KAYNAKLAR:

1. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-516.
2. Stephens DM, Spurgeon SE. Ibrutinib in mantle cell lymphoma patients: Glass half full ? Evidence and opinion. Ther Adv Hematol. 2015;6(5):242 252.
3. Jantunen E, Canals C, Amlal M, et al. Autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: A study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol. 2012;23(1):166-171.
4. Wu A, Graf SA, Burwick N, et al. Mantle cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A single center experience. Blood Res. 2020;55(1):57 61.
5. Patel V, Case R. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in Blastoid-Variant Mantle Cell Lymphoma: Considerations for the General Internist. J Investig Med High Impact Case Reports. 2020;8.

Multiple Miyelom Tanılı Hastaların Sitogenetik Özellikleri ve Prognoza Etkisi; Tek Merkez Deneyimi

Taha Ulutan Kars[1], Atakan Tekinalp[1], Hatice Zeynep Dikici[1], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

1. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multiple miyelom (MM), monoklonal bir immunoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. MM gelişiminde neredeyse tüm vakalarda önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) olarak bilinen premalign bir plazma hücresi proliferasyonu vardır [1]. Hem MGUS hem de MGUS sonrası MM gelişimi için patogenezde birçok faktör gösterilmiş olmasına rağmen, major rolü sitogenetik değişiklikler oynar. Sitogenetik değişiklikler, MM için güçlü bir prognostik faktördür. Revize edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)'nde sitogenetik değişiklikler, standart ve yüksek riskli olarak iki grupta ele alınarak ISS evrelemesi yeniden oluşturulmuş ve bu oluşturulan evrelere göre ortalama yaşam süreleri belirgin farklılık göstermiştir [2].

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alıp takip edilen ve genetik analizlerine ulaşılan 83 hasta ele alındı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 66 (36-83) yıl idi. Hastaların demografik verileri ve hastalık ilişkili özellikleri Tablo 1'de, laboratuar bulguları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların Cinsiyet, Evre ve Hastalık Alt Tipi Dağılımı	
Yaş, medyan (En küçük-En büyük)	66 (36-83)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	31 (37,3)
Erkek	52 (62,7)
ISS, n (%)	
Evre I	15 (18,1)
Evre II	28 (33,7)
Evre III	40 (48,2)
R-ISS, n (%)	
Evre I	15 (18,1)
Evre II	50 (60,2)
Evre III	18 (21,7)
Alt Tipi, n (%)	
IgAKappa	7 (8,4)
IgALambda	8 (9,6)
IgGKappa	31 (37,3)
IgGLambda	21 (25,3)
Kappa Hafif Zincir	9 (10,8)
Lambda Hafif Zincir	7 (8,4)

Tablo-2: Laboratuvar Bulguları	
Total Protein (mg/dL)	9,05 ± 2,38
Albumin (mg/dL)	3,44 ± 0,7
Hemoglobin (g/dL)	10,31 ± 2,16
Kalsiyum (mg/dL)	9,3 (7-15,4)
Kreatinin (mg/dL)	1,1 (0,5-7,4)
LDH (U/L)	206 (105-510)
β_2-Mikroglobulin (mg/dL)	5,07 (1-30)

Hastalar, genetik özelliklerine göre değerlendirildiğinde 13 (%15,7) hastanın yüksek riskli olduğu görüldü. Hastaların genetik özelliklerine göre dağılımı Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Hastaların Genetik Özelliklerine Göre Dağılımı	
Özellik	**n (%)**
Normal	56 (67,5)
del(17p)	2 (2,4)
IGH	8 (9,6)
del(13q)	4 (4,8)
Hiperdiploidi	2 (2,4)
del(1p)	2 (2,4)
Kompleks (≥3)	9 (10,8)
Yüksek Riskli	13 (%15,7)

Tüm hastaların 5 yıllık OS'i %50 (tahmini medyan sağ kalım 74 ay) bulundu. Medyan sağ kalım standart riskli hastalar için 76 ay, yüksek riskli hastalar için ise 28 ay olup istatistiksel olarak bu fark anlamlı idi (p=0,004, ki-kare: 8,2). Üç yıllık OS, yüksek riskli grupta %25 iken, standart riskli grupta %75 idi.

Tartışma: MM'li hastaların %25'i yüksek riskli sitogenetik özelliğe sahip olup, bu grubun azalmış medyan sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3,4]. Yine birçok çalışmada yüksek riskli sitogenetik özelliklerin kötü prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir [5-8]. Bizim çalışmamızda da yüksek riskli sitogenetik özelliğe sahip olan hastaların populasyonu ve sağ kalım süreleri literatür ile benzer özellik göstermiştir.

KAYNAKLAR:

1. Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., ... & Hoover, R. (2009). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood, 113(22), 5412-5417.
2. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., ... & Bringhen, S. (2015). Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. Journal of clinical oncology, 33(26), 2863.
3. Sonneveld, P., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Usmani, S., Siegel, D., Anderson, K. C., ... &Caers, J. (2016). Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood, 127(24), 2955-2962.
4. Avet-Loiseau, H., Hulin, C., Campion, L., Rodon, P., Marit, G., Attal, M., ... & Caillot, D. (2013). Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. Journal of clinical oncology, 31(22), 2806.
5. Fonseca, R., Blood, E., Rue, M., Harrington, D., Oken, M. M., Kyle, R. A., ... & Bailey, R. J. (2003). Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood, 101(11), 4569-4575.
6. Jacobus, S. J., Kumar, S., Uno, H., Van Wier, S. A., Ahmann, G. J., Henderson, K. J., ... & Rajkumar, S. V. (2011). Impact of high-risk classification by FISH in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E4A03. British journal of haematology, 155(5), 540-548.
7. Kapoor, P., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Sinha, S., Ortiz, M. A., Stewart, A. K., ... & Badros, F. (2010, June). Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 85, No. 6, pp. 532-537). Elsevier.
8. Mateos, M. V., Gutiérrez, N. C., Martín Ramos, M. L., Paiva, B., Montalbán, M. A., Oriol, A., ... & Díaz Mediavilla, J. (2011). Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with 2 weekly bortezomib followed by maintenance. Blood, 118(17), 4547-4553.

Foliküler Lenfomanın Lösemik Fazı: Olgu Sunumu

Hatice Zeynep Dikici[1], Taha Ulutan Kars[1], Sinan Demircioğlu[1], Atakan Tekinalp[1], Özcan Çeneli[1]

1. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Germinal merkez B hücrelerinden köken alan Foliküler lenfoma (FL), tüm non Hodgkin Lenfomaların %35'ini, yavaş seyirli (indolen) lenfomaların ise %70'ini oluşturur (1). Hastalar tanı anında genellikle asemptomatik periferik lenfadenopati (LAP) ile başvururlar ve yaklaşık %70'inde kemik iliği tutulumu mevcuttur (2). FL'da karakteristik olarak t(14;18) mevcuttur ve BCL2 aşırı ekspresyonuna neden olur. FL'nin lösemik fazı ise nadir görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (3). Bu bildiride FL'nin lösemik fazı tanısı ile takip ettiğimiz bir olgumuzu sunduk.

Olgu: Yirmi dokuz yaşında erkek hasta bir haftadır olan karın ağrısı ve boyunda şişlik şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede servikal, aksiller lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptandı. B semptomlarından kilo kaybı ve gece terlemesi mevcuttu, ateş yoktu. Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı:109 ×109/l , mutlak nötrofil sayısı: 8,9 ×109/l , Hb:12,2 g/dl, Plt:142 ×109/l , LDH:2289 U/l idi. Periferik yaymada %90 civarında yoğun kromatin ağına sahip, dar sitoplazmalı lenfoid hücreler izlendi (Resim 1). Ultrasonografilerde; servikal bölgede, aksiller bölgede ve batın içinde lenfadenopatiler, hepatosplenomegali saptandı. Periferik kandan yapılan akım sitometri incelemesinde, CD45+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79A+, FMC7+, CD5 , CD23 idi. Kemik iliği biyopsisi yapıldı. Aspirasyon yaşması hipersellüler görünümde olup %70 civarında iri, dar sitoplazmalı, yoğun kromatin ağına sahip lenfoid hücreler izlendi (Resim 2). Kemik iliği patolojisinde immünomorfolojik bulgular foliküler lenfoma infiltrasyonu (Ki67 indeksi %20) ile uyumlu idi. Kemik iliği FISH analizinde IGH/BCL2 [t(14;18)] geninde %55 oranında füzyon izlendi. Aksiller lenf nodu biyopsisi yapıldı. Grade 2 foliküler lenfoma olarak değerlendirildi. Toraks ve abdomen tomografisinde mediastinal, aksiller, intraabdominal konglomere lenfadenopatiler mevcuttu, dalak boyutu 30 cm, karaciğer boyutu 18 cm saptandı. Hasta lösemik fazda, evre 4, grade 2 foliküler lenfoma olarak kabul edildi. FLIPI skoru 3 (yüksek risk) idi. Hastaya R CHOP kemoterapisi başlandı. 3 kür sonrası değerlendirmede tam yanıt mevcuttu. Kemoterapisi 6 küre tamamlandı ve Rituksimab idamesi başlandı. Hasta halen tam remisyonda takip edilmektedir.

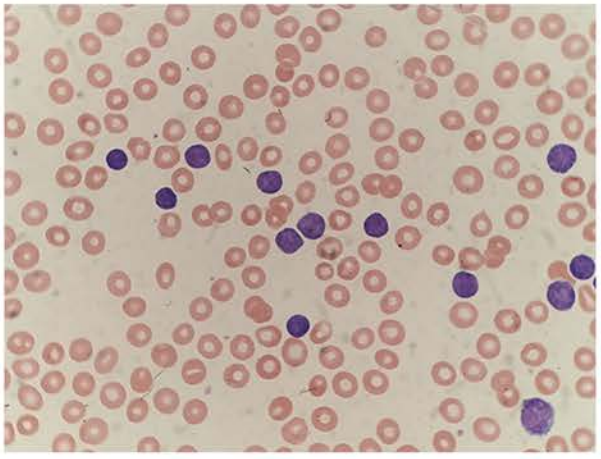
Tartışma: Foliküler lenfoma ikinci sıklıkla görülen lenfoma türü olup, en sık görülen indolen lenfomadır. FL'nin lösemik fazı nadir bir klinik prezentasyondur. Ayırıcı tanıda klinik ve morfolojik olarak kronik lenfositik lösemi ile karışabilse de immünfenotipik olarak ayrımı yapılabilir. Sunduğumuz vakadaki gibi yaygın LAP, HSM, lökositoz, lenfositoz ile başvuran bir hastada; sık görülmese de FL'nin lösemik fazını ayırıcı tanıda düşünmek gerekir.

Anahtar Kelimeler: ibrutinib, mantle hücreli lenfoma, renal yetmezlik, spontan tümör lizis sendromu

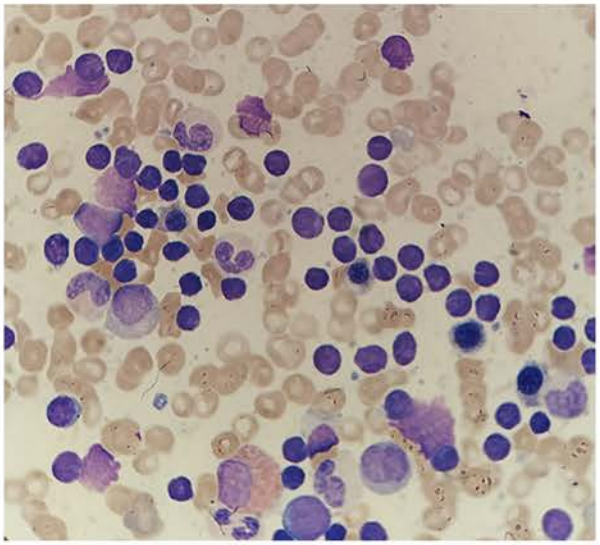
KAYNAKLAR:

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2018;93(2):296-305. doi:10.1002/ajh.24937
3. Sarkozy C, Baseggio L, Callet-Bauchu E, et al. Detection of Leukemic Phase in Patients with Follicular Lymphoma At Diagnosis: A Rare Event Associated with Poor Prognosis. ASH Annual Meeting Abstracts. 2012;120(21):1597.

Resim 1: Periferik yaymada %90 civarında yoğun kromatin ağına sahip, dar sitoplazmalı lenfoid hücreler



Resim 2: Kemik iliği aspirasyon yaşmasında %70 civarında iri, dar sitoplazmalı, yoğun kromatin ağına sahip lenfoid hücreler



Antrasiklin İlişkili Kardiyak Morbiditede Alternatif Tedavi Yaklaşımı: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada R-GCVP Protokolü Deneyimi

Yasin Kalpakçı[1]

1. Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: DBBHL'da antrasiklin bazlı protokoller ilk tedavi seçeneğidir. Güncel tedavi kılavuzlarında R-CHOP protokolü ilk basamakta önerilen protokol olmaya devam etmektedir. Eşlik eden kardiyak hastalığı olan hastalarda, kardiyatoksik olduğu bilinen antrasiklin grubu ilaçların kümülatif dozda kardiyak toksisitesinden dolayı kullanımından kaçınılmalıdır. Doksorubusin için hayat boyu kümulatif doz 450-550mg/m2 ile sınırlıdır (1). Bazal ejeksiyon fraksiyonu (EF) < 30 olan hastalarda doksorubusin gibi antrasiklin grubu ilaçların kullanımı önerilmemektedir. EF > 30'un üstünde olanlarda ise kardiyak fonksiyonların yakın izlemi veya deksrozoksan gibi kardiyoprotektif bir ajan ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Alternatif olarak önerilen mitoksantronun güvenilirliğine dair kanıtlar yeterli düzeyde değildir. Pegile edilmiş lipozomal doksorubusin ise (R-COMP) düşük kalp yetmezliği riski nedeniyle, yüksek kümülatif dozlara çıkılarak serbest antrasiklin ere yakın etki elde edilmesine olanak sağlayabileceği gösterilmiştir (2). Tedavi rehberlerinde kardiyak komorbiditeli hasta popülasyonunda tedavi seçimi için herhangi bir görüşbirliği yoktur. Antrasiklin kullanımının mümkün olmadığı vakalarda faz 2 çalışmalarıyla etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiş R-GCVP ve CEPP protokolleri iyi bir seçenek olarak sunulmaktadır (3,4).

Vakalar: Kliniğimizde DBBHL tanısı konulmuş, tedavi öncesi asemptomatik kalp yetmezliği bulunan iki vaka ile başlangıçta bilinen herhangi kardiyak hastalığı bulunmamasına rağmen bir kür R-CHOP sonrası tekrarlayan ventriküler fibrilasyon (VF) atakları geçiren bir vakaya endikasyon dışı onay alınarak antrasiklin yerine Gemsitabin eklenerek R-GCVP (Rituksimab, gemsitabin, siklofosfamid, vincristine, prednizolon) protokolü uygulandı. Hasta özellikleri, tedavi sonuçları ve yan etkileri tablo-I'de sunuldu.

	Vaka-1	Vaka-2	Vaka-3
Yaş	68	77	65
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın
Tanı/Alt tip	DBBHL/GCB	DBBHL/NON-GCB	DBBHL/NON-GCB
Başlangıç Kardiyak Durum	EF %35, asemptomatik	EF %35, asemptomatik	EF %60, sinüs ritmi 1 kür R-CHOP sonrası tekrarlayan VF atakları
Evre	Evre 2	Evre 4	Evre 4
NCCN-IPI	Düşük İntermediate	Yüksek İntermediate	Yüksek İntermediate
SSS Riski	Düşük	Yüksek (testis tutulumu)	Yüksek (vertebra kitle)
IT profilaksi	Yapılmadı	4 doz IT MTX	4 doz IT MTX
Tedavi prorokolü	R-GCVP	R-GCVP	1 kür R-CHOP 5 kür R-GCVP
3 Kür sonrası yanıt	Tama Yakın Yanıt	Tam anatomik/Parsiyel Metabolik	Tama yakın metabolik yanıt
6 Kür sonrası yanıt	Tam Yanıt	Progresyon	Tam Yanıt
Tedavi sonu Kardiyak Durum	EF %35, asemptomatik	EF %35, asemptomatik	EF %60, Sinüs Ritmi
Tedavi ilişkili nötropeni	Grade 1-2	Grade 1-2	Grade 1-2
Tedavi ilişkili trombositopeni	Gelişmedi	Grade 1-2	Gelişmedi

Sonuçlar ve Tartışma: Lenfoma ve Meme Kanserleri başta olmak üzere bir çok kemoterapi protokolünün önemli parçası olan antrasiklin grubu kemoterapötikler (epirubusin, doksorubusin, daunorubusin, idarubusin) sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, miyokardit, aritmiyel fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi gibi ciddi kardiyotoksik yan etkileri nedeniyle tedavi ilişkili mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (5). Kardiyak yan etkiler açısından riskli hasta gruplarının tedavi öncesinde tespit edilerek koruyucu önlemler alınması, mümkünse alternatif tedaviler verilmesi temel yaklaşımdır.

Başlangıçta herhangi kardiyak problem bulunmayan 65 yaşındaki ileri evre DBBHL'lı kadın hastamıza standart tedavi protokolü olarak R-CHOP tedavisi uygulandı. Tedaviden bir kaç gün sonra tekrarlayan VF atakları nedeniyle geçici pacemaker takıldı. Koroner anjiyografi ve ekokardiyografide patoloji saptanmadı ve ventriküler aritmi için antrasiklin dışında bir neden bulunamadı. Antrasiklin kullanımı uygun olmadığı için takip eden kürlerde R-GCVP protokolü ile tedaviye devam edildi. Tedavi süresince bir daha kardiyak bir yan etki görülmeyen hastada tedavi sonunda metabolik tam yanıt elde edildi.

Asemptomatik KKY bulunan iki vakamızda R-GCVP kullanımı sırasında ve sonrasında herhangi bir kardiyak yan etki izlenmedi. Erken evreli ve düşük NCCN-IPI skorlu ilk vakamızda 3 ve 6'ıncı kürlerin sonunda tam yanıt elde edildi. Ancak daha yaşlı olan, ileri evre ve daha yüksek NCCN-IPI skorlu ve Non-GCB alt tipi olan vakamızda ise 5 kür sonrası parsiyel yanıt elde etmemize rağmen, 6'ncı kür sonunda progresyon gelişmesi nedeniyle kurtarma tedavisine geçildi.

R-GCVP ile yapılan 62 hastalık vaka serisiyle yapılan non-randomize faz 2 çalışmada tüm yanıt oranı ORR %6' (n=38, n=18 CR, n=1' PR) saptanırken, 3 vakada kalp ilişkili ölüm (%10) gösterilmiştir (3). Vakaların hepsinin ileri evre olduğu bu çalışmada elde edilen yanıt oranları tatmin edici hasta profili için oldukça iyi görünmektedir. Bizim deneyimimizde ise vaka sayısı oldukça kısıtlı olmasına rağmen, farklı olarak ileri evre hastamızda istenilen yanıta ulaşılamamış ve progrese olmuştur. Bu da bize R-GCVP protokolünün ileri evre hastalıkta etkinliğinin daha büyük hasta sayıları ile çalışılması gerektiğini düşündürtmektedir.

Sonuç olarak, her üç vakamızda yan etki bakımından R-GCVP protokolünün oldukça iyi tolere edildiğini deneyimledik. Böylelikle tedavi öncesi kardiyak komorbiditesi bulunan ve antrasiklin ilişkili kardiyak yan etki gelişmesi riski yüksek hasta popülasyonunda R-GCVP protokolünün tedavi ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltabilecek iyi bir alternatif tedavi seçeneği olmasına karşın, standart tedavilere göre tedavi etkinliğini değerlendirmek için daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR:

1. Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., ... & Fiorentini, C. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation, 131(22), 1981-1988.
2. Tilly, H., Morschhauser, F., Sehn, L. H., Friedberg, J. W., Trneny, M., Sharman, J. P., ... & Vitolo, U. (2015). Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, 373(8), 733-749.
3. Feldman, T., Beckstead, J. A., Li, S., Marchi, E. A., Perez-Galarza, J., Mondello, P., ... & Leonard, J. P. (2015). Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and fludarabine for patients with relapsed, chemotherapy-refractory, or high-risk chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 125(9), 1396-1407.
4. Chao, N. J., Rosenberg, S. A., Horning, S. J., Hoppe, R. T., Long, G. D., Blume, K. G., ... & Negrin, R. S. (1990). CEPP (B): an effective and well-tolerated regimen for poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 76(7), 1293-1298.
5. Cai, F., Luis, M. A. F., Lin, X., Wang, M., Cai, L., Cao, C., & Biskup, E. (2019). Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. Molecular and Clinical Oncology, 11(1), 15-23.

Kemik Lenfomaları: Tek Merkez Deneyimi

Filiz Yavaşoğlu[1], Çiğdem Özdemir[2]

1. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
2. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Malign kemik lenfomaları nadir hastalıklardandır.Primer ve sekonder kemik lenfomaları olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebilir. Primer kemik lenfomaları oldukça nadir tumorlerdendir ve malign kemik tumorlerinin %7'sini, ekstra nodal lenfomaların %5'ini, tüm lenfomalarında %1'den azını oluşturur. Sekonder kemik lenfomaları primere göre daha yaygındır.Kemik tutulumu lenfoması olan hastaların %16-20'sinde görülür. Primer kemik lenfoma arı kemikte tek bir odakta lezyon olarak tanımlanmaktayken; primer ve sekonder lenfoma ayırımı konusunda net fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalarda tanı anında en sık saptanan semptom ağrıdır ve semptom başlamasından tanı konana kadar geçen süre ortalama 8 aydır.

Biz de merkezimizde kemik lenfoması tanısı alan 4 olgumuz sunmayı amaçladık.

Olgu 1: 57 yaşında kadın hasta 8 aydır olan ve son 2 ayda şiddetlenen bel ağrısı şikayeti ile beyin cerrahisi polikliniğine başvurmuş. Yapılan torakolomber ve lumbosakral BT'lerinde tüm kemiklerde yaygın hipodens nodüler görünüm, T12 verteora korpusunda yaklaşık %50 yükseklik kaybı (frakture sekonder) saptanmış. Beyin cerrahisi bolumu tarafından T12 verteorasındaki kitle eksize edilmiş. Kitle biyopsisi sonucu diffuz büyük b hücreli lenfoma ile uyumlu olarak saptanmış. Kitle biyopsisi immünhistokimyasal incelemesinde CD20(+), CD19 (+),Bcl-6(+),bcl 2 (−),-MUM-1 (+), PAX 5 (+), Ki67: Atipik lenfositik infiltrasyon % 50 ( ) o arak saptanmıştır.
Hb:5,4 gr/dl, MCV:103 WBC:6610 PLT:158000 olan hastanın beta 2 mikrog obulin:4,2 mg/dl,LDH:820 olarak saptandı.böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Anemi parametrelerinde patoloji saptanmayan hastanın evreleme amaçlı cekilen PET CT'sinde sağ inferior juguler ve sol parasternal lenf nodlarında, kalvaryumda, bilateral klavikulada , bilateral skapulada , bilateral humerusta , sternumda, vertebral kolonda multipl odakta, bilateral kostalarda , pelvik kemiklerde ve bilateral femurda yaygın multip artmış FDG tutulumu saptandı. R-IPI skoru: 3. Ipi:3, NCCN IPI:5 (high intermediate risk) olan ,B semptomu olan , anemisi de olan hastanın kemik iliği biyoosisinde kemik iliği infiltrasyonu saptandı. Kemik iliği biyopsisinde ki 67 %50(+), bcl 6 %70 (−), bcl 2 %80 (+), cmyc %40(+) olarak saptandı.Double/triple ekspresör lenfoma nedeniyle hastaya 2 kür R EPOCH tedavisi verildi.2. kür KT sonrası FEN−sepsis nedeniy e entübe oldu. Takiben 1 kez epilepsi atağı geçiren hastada bilateral alt ekstremitede güç kaybı gelişti. Noroloji tarafından değerlendirilen hastaya paraneoplastik polinoropati tanısı kondu. Ve aylık IVIG tedavisi başlandı.hastanın kemoterapileri RCHOP olarak devam edildi. 4 kür RCHOP tedavisi sonrasında hasta tam yanıtlı olarak takip edilmektedir.

Olgu 2: 20 yaşında erkek hasta 3-4 aydır olan bel ağrısı şikayeti ile beyin cerrahisi bölümüne başvurmuş.Çekilen lumbosakral BTsinde L5 verteborada belirgin kortikal düzensizlik ve eski fraktür hattı izlenmiş.Kompresyon fraktürü ön tanısıyla opere edilmiş.Tümör ablasyon cerrahisi uygulanmış ve T10 11 12 2 4 5 SI vida ar yerleştirilmiş. Patoloji sonucu diffuz buyuk b hucreli lenfoma olarak gelen hastanın immunhistokimyasal incelemesinde CD 20 (+),CD 19 (+), OCT 2 (+),PAX 5 (−),BCL 6 (+), ki 67 %70 (+), c-myc %10-15 (+)saptanmıştır. PET CT sinde boyunda multipl lenf nodlarında,sağ parietal kemikte,anterior mediastende 67*50 mmlik lezyonda, mediastendeki enf nodlar nda ve her iki böbrekte, kraniumda sağ parietal kemikte, bilateral skapulada, sol 2.kostada C7,T8,T12,L5 vertebralarda, en belirgin sol iliak kemikte olmak üzere pelvik kemiklerde litik görünümde artmış FDG tutulumu izlenen (SUVmax: 15,8) multip lezyon alanlar saptandı. IPI skoru:3. R-IPI skoru:3, NCCN-IPI skoru: 4 (high intermediate risk) olan hastanın sağ böbrekteki lezyonlarından biyopsi yapıld , fibroadipoz dokular ile uyumlu geldi. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri,kalsiyumu, albümini normal sınırlarda olan hastanın WBC:7740 ans:4080 als:2880 RBC:5.00 hb:12,7 hct:41,1 plt:355000 MCV:82 idi. TFT'leri tiroidik, B12, folat ve ferritin değerleri normal sınırlarda olan, beta 2 mikroglobulin düzeyi:2,2 mg/l olan hastanın kemik iliği biyopsisinde de hastalık tutulumu saptandı. Hasta 6 kür RCHOP kemoterapisi sonrası remisyonda izlenmektedir.

Olgu 3: 62 yaş kadın hasta nefes darlığı nedeniyle dış merkezde yapılan tetkiklerde akciğerde multipl noduller saptanmış ve hasta göğüs hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilip pet ct istenmiş. PET CT de boyunda, mediastende, aksiller bölgede, karaciğerde , dalakta, akciğerde en büyüğü 22*17 mmlik multipl nodüller,sol skapula da litik lezyon ve sol humerusta artmış fdg tutulumu izlendi.Yapılan tetkiklerde wbc:10840 hb:9,6 gr/dl mcv:86 plt:379000 ldh:399 sedim 93 mm/saat, btt ve kvit doğal olarak saptandı. Hastanın akciğerinden yapılan kitle biyopsisi sonucunda cd20+, vimentin+, bcl2+, bcl 6 %50+, mum 1 %70+, ki 67 %60 + olarak saptandı ve diffüz büyük b hücreli lenfoma ile uyumlu raporlandı. Sağ tibia diafizde kemikte destruksiyon yapan lezyondan alınan biyopsi sonucu diffuz buyuk b hucreli lenfoma olarak raporlandı, IPI skoru :4 (yuksek risk) olan hastaya RCHOP tedavisi başlandı. 2 kür kemoterapi sonrasında hasta intrakranial kanama nedeniyle kaydedildi.

Olgu 4: 59 yaş kadın hasta bel ağrısı neceniyle nöroşirurji bölümünce çekilen lumbosakral bt de L3 verteora korpusunu büyük oranda dolduran , sol yarıda pediküle uzanım gösteren hafif sklerotik ve litik alanlar barındıran görünüm saptanmış. Metastatik lezyon ? neceniyle opere edilmiş. CD45+, Cd20+, Cd79a+, bob 1+, oct 2+, c myc %30+, bcl 2 %70+, bcl 6 %70+ mum 1 %60+, ki 67 %70 80+ saptanarak diffüz büyük b hücreli lenfoma olarak raporlanmış. Çekilen pet ct de l3 ve l2 vertebrada artmış fdg tutulumu dışında patoloji k görünüm izlenmemiş. Wbc:4620 hb:11,5 mcv:80 plt:196000 sedim:57 beta 2 mikroglobulin:2,4 ldh:545 böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan ve kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmayan hasta primer kemik lenfoması olarak değerlendirildi. IPI skoru:1 (düşük risk) olan hastaya 6 kür R CHOP kemoterapisi verildi. Su an remisyonda izlenmektedir.

Tartışma: Sistemik lenfoma arda %15-20 oranında kemik tutulumu olabilmektedir. Kemik tutulumu olduğunda hastalık evre IV olarak değerlendirilmektedir.Hastalarda en yaygın semptom ağrıdır.%15-20 hastada tanı anında patolojik fraktur de mevcuttur.Bu hastalara onerilen tedavi rituximab ile birlikte radyoterapili/ radyoterapisiz multiajan kemoterapidir. R CHOP kemoterapisi ile tam yanıt oranları %65, 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları da %50'lerin üstündedir.

Covid-19 Hastalarında Hastalık Şiddetiyle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri : Tek Merkez Deneyimi

Aslı Yıldırım[4], Nurcan Kırıcı Berber[1], Özkan Ulutaş[2], Ahmet Sarıcı[3], Özlem Çağaşar[5], Harika Bağ Gözükara[6], İlhami Berber[3]

1. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Malatya / Türkiye
2. İnönü Üniversitesi Nefroloji Bölümü, Malatya / Türkiye
3. İnönü Üniversitesi Yetişkin Hematoloji bilim Dalı, Malatya / Türkiye
4. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Malatya / Turkiye
5. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Malatya / Türkiye.
6. İnönü Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü, Malatya / Türkiye

Amaç: Bugüne kadar, covid 19 hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkili klinik özellikler ve laboratuvar değerleri hakkında birkaç çalışma yayınlandı. Hasta ağırlığın ciddiyeti ile hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkiyi tek merkez deneyimi olarak göstermeyi amaçladık.

Metotlar: PCR ile Covid- 9 tanısı alan 50 hastanın tanı sırasındaki klinik özellikleri ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Bu hastalar erken ve ileri hastalık olarak 2 gruba ayrıldı. Klinik özellikler ve laboratuvar verileri hastalığın şiddeti açısından karşılaştırıldı

Sonuçlar: Tüm hastalarda eşlik eden en yaygın hastalık koroner arter hastalığı idi. Öksürük ve baş ağrısı en yaygın şikayet erdi. Laboratuvar değerleri tüm hastalarda azalmış lenfosit sayısı ve yüksek CRP seviyeleri göstermekteydi. Erken evrede 24 hasta ve ileri evrede 26 hasta klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. İleri evrede hastaların vücut ağırlığı, ek hastalık sayısı, yaş, CRP, prokalsitonin, BUN, GGT, fibrinojen, D dimer ve ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Boy, serum total protein, albümin ve potasyum düzeylerinin erken evre hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü (p <0.05).

Tablo 1. Tüm hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Özellikler ve laboratuvar değerleri (Normal aralık)			Tüm hastalar medyan (min-maks)
Toplam hasta sayısı			50
Medyan yaş			44 (18-88)
Cinsiyet (Sayı / yüzde)	Kadın		25 (50)
	Erkek		25 (50)
Boy (santimetre)			162 (153-185)
Ağırlık (kilogram)			70 (50-110)
Vücut Yüzey alanı (/ m2)			1,77 (1,47-2,1)
Komorbid Hastalık Sayısı	Hipertansiyon (HT)		4
	Koroner Arter Hastalığı (KAH)		5
	Diabetes mellitus (DM)		1
	Astım / Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)		2
	DM+HT		2
	KOAH+HT		2
	KAH+HT		3
	Tüm komorbid hastalıkların sayısı		25
Semptomlar (Sayı, %)	Ateş		23 (46)
	Öksürük		34 (68)
	Balgam		11 (22)
	Boğaz ağrısı		7 (14)
	Diyare		15 (30)
	Baş ağrısı		34 (68)
Evre (Sayı, %)	Erken	Evre I	1 (2)
		Evre II	23 (46)
	İleri	Evre III	24 (48)
		Evre IV	2 (4)
Tam kan sayımı (Medyan)	Lökosit (4-10 x10^3/ mikroL)		5,19 (2,83-20,36)
	Nötrofil (2-6 x10^3/ mikroL)		3,27(0,86-18,81)
	Hemoglobin (13,6-17,2 gr/ dL)		13,95 (8,5-17,9)
	Hematokrit (39-50%)		40,75 (25,6-52,7)
	Lenfosit (1,3-3,5 x10^3/ mikroL)		**1,28 (0,39-2,53)**
	Monosit (0,3-0,9 x 10^3/ mikroL)		0,47 (0-1,16)
	Eozinofil (0-0,5 x 10^3/ mikroL)		0,02 (0-0,6)
	Platelet (150-400 x 10^3/ mikroL)		210 (116-389)
C-reaktif protein (0-0,35 mg/dL)			**0,56 (0-15,7)**
BUN (5,1-16,8 mg / dL)			31 (13-98)
Kreatin (0,57-1,25 mg / dL)			0,75 (0,43-1,81)
Total protein (6,4-8,3 g / dL)			7 (5,62-8,7)
Albumin (3,5-5 gr / dL)			4,2 (2,59-5,04)
Prokalsitonin (0-0,5 ng/mL)			0,05(0,01-3,51)
AST (5-34 U/L)			27(11-89)
ALT (0-55 U/L)			21(7-93)
ALP (40-150U/L)			78(11-210)
GGT (9-64 U/L)			19(8-189)
Sodyum (136-145 mmol/L)			138(126-142)
Potasyum (3,5-5,1 mmol/L)			4,1(3,4-5,4)
INR (0,8-1,2)			1,2(0,92-2,80)
APTT (23-35 sn)			24,78(18,6-58)
Fibrinogen (150-350 mg / dL)			295 (2,48-743)
D-dimer (0-0,55 mg / L)			0,17 (0-3,98)
Ferritin (22-322 ng / mL)			105,5 (7,69-1475)
Hastanede kalış süresi (gün)			5 (1-17)
Mortalite (Sayı/Yüzde)			2 (4)

Table 2. Comparison of laboratory values and clinical features of early and advanced stage patients.

Özellikler ve laboratuvar değerleri (Normal aralık)			Erken evre Medyan (min-maks)	İleri evre Medyan (min-maks)	p
Toplam hasta sayısı			24	26	
Medyan yaş (yıl)			27,5 (18-52)	57,5 (27-88)	**<0,001**
Cinsiyet	Kadın (Sayı / yüzde)		10 (41,7)	15 (57,7)	0,396
	Erkek (Sayı / yüzde)		14 (58,3)	11 (42,3)	
Boy (santimetre)			166 (158-185)	160 (153-180)	**0,047**
Weight (kilogram)			69,0 (55-82)	80,5 (50-110)	**0,035**
Ağırlık (kilogram)			1,76 (1,56-2,02)	1,87 (1,47-2,1)	0,213
Komorbid Hastalık Sayısı	Hipertansiyon (HT)		1	3	
	Koroner Arter Hastalığı (KAH)		-	5	
	Diabetes mellitus (DM)		-	1	
	Astım / Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)		1	1	
	DM+HT		-	2	
	KOAH+HT		1	1	
	KAH+HT		-	3	
	Tüm komorbid hastalıkların sayısı		3	22	**P<0,043**
Semptomlar (Sayı, %)	Ateş		9 (37,5)	14 (53,8)	0,382
	Öksürük		10 (41,7)	24 (92,3)	**<0,001**
	Balgam		2 (8,3)	9 (34,6)	0,057
	Boğaz ağrısı		6 (25)	1 (3,8)	0,055
	Diyare		8 (33,3)	7 (26,9)	0,853
	Baş ağrısı		16 (66,7)	18 (69,2)	1,000
Evre (Sayı, %)	Erken	Evre I	1 (4,2)		
		Evre II	23 (95,8)		
	İleri	Evre III		24 (92,3)	
		Evre IV		2 (7,7)	
Tam kan sayımı	Lökosit (4-10 x10^3/ mikroL)		5,54 (3,25-9,09)	5,13 (2,83-20,36)	0,398
	Nötrofil (2-6 x10^3/ mikroL)		3,33(1,63-6,84)	3,26(0,86-18,81) 0,614	0,614
	Hemoglobin (13,6-17,2 gr/ dL)		14,3 (10,5-17,2)	13,65 (8,5-17,9)	0,244
	Hematokrit (39-50%)		41,25 (35,2-52,2)	40,25 (25,6-52,7)	0,541
	Lenfosit (1,3-3,5 x10^3/ mikroL)		1,21 (0,61-2,53)	1,39 (0,39-2,32)	0,778
	Monosit (0,3-0,9 x 10^3/ mikroL)		0,49 (0,00-1,12)	0,43 (0,32-1,16)	0,122
	Eozinofil (0-0,5 x 10^3/ mikroL)		0,05 (0,00-0,60)	0,01 (0,00-0,21)	0,058
	Platelet (150-400 x 10^3/ mikroL)		221 (152-389)	196 (116-309)	0,062
C-reaktif protein (0-035 mg/dL)			0,26 (0,01-1,84)	2,27 (0,00-15,7)	**<0,001**
BUN (5,1-16,8 mg / dL)			27 (15-38)	36 (13-98)	**0,005**
Kreatin (0,57-1,25 mg / dL)			0,72 (0,43-1,25)	0,8 (0,55-1,81)	0,083
Total protein (6,4-8,3 g / dL)			7,35 (6,3-8,7)	6,7 (5,62-8,2)	**0,033**
Albumin (3,5-5 gr / dL)			4,3 (3,8-5,0)	3,8 (2,59-4,7)	**<0,001**
Prokalsitonin (0-0,5 ng/mL)			0,042(0,02-0,26)	0,065(0,1-3,51)	**0,046**
AST (5-34 U/L)			25(11-73)	28,5(14-89)	0,052
ALT (0-55 U/L)			21,5(7-86)	20,5(9-93)	0,351
ALP (40-150U/L)			81,5(11-210)	77(42-120)	0,331
GGT (9-64 U/L)			15,5(8-189)	27(10-130)	**<0,001**
Sodyum (136-145 mmol/L)			138(134-142)	138(126-142)	0,747
Potasyum (3,5-5,1 mmol/L)			4,18(3,30-5,08)	3,98(3,1-5,4)	**0,040**
INR (0,8-1,2)			1,08(0,97-1,97)	1,13(0,92-2,80)	0,524
APTT (23-35 sn)			22,7(18,6-26,5)	24,05(20-58)	0,056
Fibrinogen (150-350 mg / dL)			251 (2,5-356)	371 (50,9-743)	**<0,001**
D-dimer (0-0,55 mg / L)			0,08 (0-0,56)	0,28 (0,05-3,98)	**<0,001**
Ferritin (22-322 ng / mL)			57 (7,7-268)	169 (33-1475)	**0,002**
Hastanede kalış süresi (gün)			5 (1-17)	10 (1-16)	**0,037**
Mortalite (Sayı/ %)			0 (0)	2 (7,7)	0,491

Yorumlar: Verilerimiz COVID 19 hastalarında ileri yaş, öksürük, eşlik eden hastalık sayısında artış, CRP, BUN, GGT, fibrinojen, D dimer ve ferritin yüksekliği ve tanı anında serum total protein, albümin ve potasyum düzeylerinin düşüklüğünün ileri evre hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, şiddetli hastalık

SANAL KONGRE
II. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ
20-22 Kasım 2020 - www.headlive.org

HIV Pozitif Double Ekspressör Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgusu

Fadime Ersoy Dursun[1]

1. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olmuş hastalar, hem Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) hem de Hodgkin lenfoma (HL) geliştirme riski altındadır. Kombine antiretroviral tedavinin (KART) uygulanmasından sonra NHL için bu risk azalmış olsa bile, halen NHL edinilmiş immun yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili en yaygın kanser olmaya devam etmektedir. Neredeyse her zaman B hücresi kökenlidirler ve bazı spesifik lenfoma tipleri diğerlerinden daha yaygındır. HIV ile ilişkili lenfoma, HIV negatif popülasyondaki lenfomadan daha sık olarak ilerlemiş hastalık, sistemik semptomlar ve ekstranodal tutulum ile ilişkilidir. KART'ın yaygın kullanımı HIV pozitif lenfomalı hastalarda tam doz ve yoğun dozda kemoterapi rejimlerinin verilmesine olanak sağlamıştır. Burada KART eşliğinde DA EPOCH R (Etoposide, Prednisolone, Vincristine, Doxorubicin, Siklofosfamid, Rituximab) tedavisinin başarılı ile uygulandığı HIV pozitifliği olan Double Ekspressör-Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı ilginç bir olgu takdim edilecektir.

Vaka Takdimi: Otuzdört yaşında erkek hasta, boyunda şişlik nedeniyle çekilen boyun Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) boyun sol yarısında submandibular 70 x 50 mm boyutlara ulaşan, içerisinde kistik nekrotik alanlarda izlenen, heterojen kontrastlanma paterninde kitlesel lezyon raporlanması üzerine girişimsel radyoloji tarafından tru-cut biyopsi yapılmış patoloji sonucu Double ekspressör Germinal Merkez Kökenli Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı konuldu.

Fizik muayenesinde sağ submandibuler 8x10 cm büyüklüğünde lastik kıvamlı, ağrısız, mobil lenf bezi büyümesi dışında sistem muayenesi doğaldı. ECOG performansı: 1. IPI skoru: 2 Düşük Orta risk grubu, PET/BT sonucu boyunda bulky kitle, karaciğer, dalak ve kemik iliği tutulumu mevcuttu. Evre 4 Double ekspressör HIV pozitif DBBHL tanılı olguda Kombine antiretroviral tedavi (KART) ile birlikte DA-EPOCH-R Kemoterapi protokolu 6 kur ve 6 doz intratekal metotrexate (IT Mtx) tedavisi ile tam remisyon sağlanmıştır. Hasta 43 aydır tam remisyonda olup takibi devam etmektedir.

SANAL KONGRE
II. HEMATOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA KONGRESİ
20-22 Kasım 2020 - www.headlive.org

Karbamazepine Bağlı Ciddi Bir Hematolojik Problem: Akut Lenfoblastik Lösemi

Serhat SAYIN[1], Metin BAĞCI[1], Mehmet DAĞLI[1], Abdulkadir BAŞTÜRK[2]

1. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
2. Medicana International İstanbul Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Karbamazepin, epilepsi, trigemina nevralji ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Karbamazepin, bir iminostilben türevidir. Karbamazepin, baş ağrısı, karın ağrısı, yüksek kan basıncı ve aynı zamanda hematolojik bozukluklar gibi bir dizi yan etki sergileyen bir antiepileptik ilaçtır. Trombositopeni, hipogamaglobulinemi, lökopeni, nötropeni yapmasının yanında agranülositoz, aplastik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi, lösemi veya DRESS sendromu gibi ciddi olabilen etkileri olabilir. Karbamazepin farmakoterapisine bağlı ciddi yan etkilerin insidansı düşüktür ve bunların kesin etki mekanizmaları hala bilinmemektedir. Biz de bu yazımızda uzun süreli karbamazepin kullanımı olan ardından akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı koyduğumuz vakayı nadir olması sebebiyle sunmak istedik.

Olgu: Altmış beş (65) yaşında erkek hasta son 2 aydır olan halsizlik ve çabuk yorulma şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde 57 yaşından beri epilepsi nedeni ile karbamazepin 3*200 mg kullanımı mevcuttu. Bilinen başka bir hastalık veya kronik ilaç kullanımı yoktu. Fiziki muayenesinde soluk görünümde idi ve lenf adenopati yoktu. Laboratuvarında; wbc: 12 Ku/L (3,5-10,5), Hgb: 4,7 g/dl (13,5-17,5), plt: 7 Ku/L (150-450) idi. Periferik yaymasında nötrofiller ve trombositler azalmış, lenfositlerin %70'i geniş blastik hücreler idi. Kemik iliği aspirasyonu; geniş blastik hücre ile infiltre izlendi(Şekil 1). Flow sitometri ile CD19(+), CD10(+), HLADR(−), CD34(+), CD21(+), CD22(+), TdT(−), sitoplazmik CD79a(+) idi. Bu bulgular CALLA (+) pre B ALL ile uyumlu idi. Hastanın kullanmakta olduğu karbamazepin tedavisi kesildi ve ALL için indüksiyon kemoterapisi başlandı.

Sonuç ve Tartışma: Karbamazepin, epilepsi, trigeminal nevralji ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Sodyum kanallarını bloke eder ve aynı zamanda serotonin geri alımını da engeller. Karbamazepin çok sayıda tıbbi rahatsızlığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, karaciğer yetmezliği, kolestatik sarılık, böbrek yetmezliği, poliüri, albüminüri, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, halüsinasyonlar, bulantı kusma, karın ağrısı, kalp yetmezliği, artmış kan basıncı gibi birçok yan etki gösterir. Bu antikonvulsan ile gelişebilecek hematolojik reaksiyonlar eozinofili veya pansitopenidir [1,2,3]. Olgumuzda nötropeni, anemi ve

çok hematolojik rahatsızlığa katkıda bulunmaktadır. Karbamaze-
5,7], geniş hücreli lenfoma veya CD30(+) lenfadenopatiye [8] neden
er çok nadir olarak tanımlanmış ve bazıları yalnızca vaka raporları
ağlığı ve yaşamı için bir tehdittir. Karbamazepinin bu hematolojik
araştırma ve analize ihtiyaç vardır.

zun süreli ve hatta bazen olumsuz sonuçları nedeniyle akılda tutul
açıklamak ve hastalara kan sayımlarını düzenli olarak izlenmesini

Hum Psychopharmacol 2008;23: 27-41.
ing carbamazepine and oxcarbazepine treatment with daily dose,
nd 10-hydroxycarbazepine. Biomedical Papers 2007; 151(1): 91-4.
sis during carbamazepine treatment. Primary care companion to

cute lymphoblastic leukemia. International Journal of Basic & Clin-

CD 30 positive cells. Journal of the American Academy of Derma

ed with carbamazepine and phenytoin. European Journal of Der

, primary, cutaneous, anaplastic large-cell lymphoma. Archives of

mphadenopathy mimicking Ki-1 (CD30+) T-cell lymphoma. Pathol-

Curcumin'in Bortezomib'e Dirençli Multiple Myeloma Hücre Hattında Potansiyel Sitotoksik Etkisinin Değerlendirilmesi

Kübra Oral[1]

1. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı., Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Curcumin, Curcuma Longa bitki'sinin rizomlarından ekstrakte edilen zerdeçal bileşiklerinin önemli bir bileşenidir. Curcumin'in, çeşitli kanser türlerinde hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Multiple Myeloma(MM), plazma hücrelerinin kemik iliğinde (Kİ) birikmesi ile karakterize habis bir B hücreli neoplazmdır.

Sonuç ve Tartışma: Bu çalışmada Curcumin'in, Bortezomib'e dirençli multiple myeloma hücrelerinde sitotoksik etkisini araştırmayı amaçladık. Curcumin'in Bortezomib dirençli (U266 / BR) hücrelere karşı sitotoksik aktivitesi, XTT hücre canlılık testi kullanılarak değerlendirildi. Hücreler 24 ve 48 saat artan Curcumin konsantrasyonlarına (0.1, 1, 10, 25, 50 ve 100 uM) maruz bırakıldı. Hücre canlılığı analizi, bir spektrofotometre kullanılarak değerlendirildi.

Curcumin, U266 / BR hücreleri üzerine, konsantrasyona ve zamana bağlı olarak önemli sitotoksik etkiler göstermiştir. Curcumin'in U266 / BR hücrelerindeki IC50 değerleri 24 ve 48 saat için sırasıyla 61.5 ve 24.2 uM olarak kaydedildi.

Bu sonuçlar, Curcumin'in multiple myeloma tedavisi için umut verici bir aday olabileceğini göstermiştir. Fakat, bu ajanın antikanser aktivitesini göstermek ve standart tedavi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç: HIV pozitif Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomaların tedavi yönetimi ile ilgili ülke verilerimize de ihtiyaç olduğunu düşünülmektedir. Nispeten az sayıda ileriye dönük ve randomize çalışmalar irdelendiğinde, HIV ile ilişkili lenfomaların optimal tedavisi özellikle şiddetli immünosupresyonu olan hastalarda hala güçtür. Çok merkezli olarak bu vakaların değerlendirilerek Türkiye verilerinin de belirlenmesinin gereğini vurgulamak için HIV pozitif NHL olgusundaki tedavi süreci kongre katılımcılarıyla paylaşılmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myeloma, Curcumin, Bortezomib direnci, Sitotoksisite

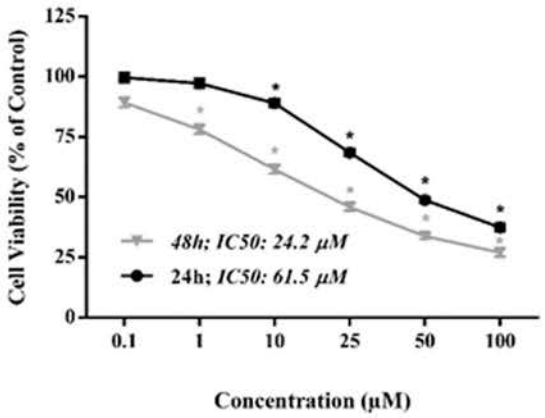


Figure 1. Antiproliferat ve activity of Curcumin on U266/BR cells for 24 and 48 h. The differences are identified as * from control $p < 0.05$.

Sepsiste İmmünadsorbsiyon: Tek Merkez Deneyimi

Nuran Ahu Baysal[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1,2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Sepsis tedavisini yönetmede; enfeksiyon tedavisinin yanında enfeksiyona konakçı cevabını da dengeli bir şekilde kontrol altında tutmak önem arzeder. Ekstrakorporeal sitokin hemoadsorpsiyonu, hiperinflamasyonun bulunduğu sepsisin tedavisinde kullanılan yeni bir teknolojidir. Ancak bu tedavi için yeterli klinik kanıt düzeyine erişen randomize bir çalışma henüz yoktur. Kendi merkezimizde immunadsorpsiyon yöntemi ile plazmaferez yapılan 11 sepsis hastası değerlendirilmiştir.

Materyal - Metod: Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ağustos 2019 - Ocak 2020 döneminde sepsis nedeniyle immunadsorbsiyon yöntemiyle plazmaferez yapılan 11 hasta incelenmiştir. Sekiz erkek ve üç kadından oluşmaktadır. Hastaların yaş ortancası 31.7 idi (±13.3). Hastaların beş tanesi akut lenfoblastik lösemi, üç tanesi akut myeloid lösemi, bir tanesi aplastik anemi (AA), bir tanesi metastatik hepatoselüler karsinom(HCC), bir tanesi Hodgkin Lenfoma idi. İki hasta indüksiyon tedavisi, iki hasta konsolidasyon, üç hasta relaps refrakter (ikisi allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası), bir tanesi metastatik hepatoselüler karsinom için adriamisin alırken, iki hasta remisyonda olup nakil sonrası (bir AKHN, bir OKHN) ilk bir ay içinde ve bir hastada AA tanısıyla AKHN sonrası engraftman kaybı sırasında sepsis gelişmiştir. Yedi olguda enfeksiyon odağı akciğer iken, üç olguda abdominal kaynaklı, bir olguda yumuşak doku kaynaklı enfeksiyon izlenmiştir. Yedi olguda gram negatif bakteriler, bir olguda gram pozitif bakteri, bir olguda kandidemi, bir olguda laktobasil + PCP izole edilirken, bir olguda ise hiçbir kültürde üreme izlenmemiştir. İşlem öncesi tüm hastalarda hipotansiyon mevcut olup iki olguda inotrop ihtiyacı gelişmiş, diğer olgularda ise hipotansiyon intravenöz hidrasyon ile kontrol altına alınabilmiştir. İki hastada mekanik ventilatör gereksinimi olmuştur. Plazmaferez öncesi ortanca trombosit değerleri 21.000/mm3 (4000-85.000), ortanca CRP 238 mg/l (173-347), ortanca prokalsitonin 42 µg/l (1,45-75), ortanca aPTT 35,2 sn (27,4-64), ortanca total bilurubin 1.7 mg/dl (0.7-3.1), ortanca laktat düzeyi 2.54 mmo/L (1.48-10), ortanca SOFA skoru 9 (4-17), ortanca APACHE III skoru 122 (81-163) olup tüm hastalarda fibrinojen 150 mg/dl 'nin altında ölçülmüştür. Sekiz hastada grade 4 nötropeni (<500 /mm3) mevcuttu. Tüm hastalara ortalama üç seans plazmaferez uygulandı ve hastalar plazmaferez sonrası ortanca 18 (1-58) gün izlendi. Bir hasta (metastatik HCC, candida prömonisi) ilk seanstan bir gün sonra, diğer hasta (remisyonda ALL, rektal abse) ise üçüncü seanstan bir gün sonra çoklu organ yetmezliği nedeniyle ex oldu. Hiçbir hastada plazmaferez ilişkili komplikasyon gelişmedi.

Tartışma: Düzenli bir sitokin yanıtı, hem yeterli bir konakçı immün cevabının oluşturulması hem de enflamasyona sebep olan olayın çözülmesinin akabinde uygun zamanda immun cevabın azaltılması için gereklidir. Eğer uygun zamanda immun cevap denge enmezse buna bağlı olarak ikincil organ hasarlanması yüksek olasılıkla gözlenebilmektedir. İmmün adsorpsiyon yöntemi ile sitokin gibi moleküllerin fiziksel özelliklerine bağlı olarak kan dolaşımından uzaklaştırılması yapılabilmektedir. Ayrıca endotoksin ve lipopolisakkarid yapıdaki toksinler de uzaklaştırılabilmektedir. Olgularımızın hemen hepsi humoral ve/veya hücresel immun sistemin zayıf olduğu malign hastalardır. Sağkalım durumu ince endiğinde ex olan her iki hastanın da SOFA ve APACHE III skoru yüksekti. İl hastanın sekizinde grade 4 nötropeni olması ve sadece iki hastada hipotansiyon yönetiminde inotrop tedavi ihtiyacının olması gözönüne alındığında zamanlama açısından sepsis yönetiminde ne kadar hızlı davranılırsa sepsise bağlı ölümlerin azaltılabileceği düşünülmüştür. Sepsisi yönetmede en kritik nokta olan sitokin fırtınasının dengelenmesi ve endotoksinlerin uzaklaştırılması için uygun zamanda ve uygun hasta grubuna immun adsorbsiyon yöntemiyle plazmaferez yapılarak sepsise bağlı mortaliyeti ve morbiditeyi azaltılabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, ekstrakorporeal sitokin hemoadsorpsiyonu tedavisinin güvenilirliğini gösteren veriler yetersiz olduğu için daha geniş seriyi içeren randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hematoloji Dergilerinde Bilimsel Yayıncılık: Bilim-Ölçüsel ve Ekonomik Bir Değerlendirme

Gökhan Tazegül[1], Ünal Ataş[2],Turgay Ulaş[3],Tayfur Toptaş[4],Ozan Salim[2]

1. Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
3. Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
4. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Bilim dünyasında yayın yapan dergiler, geleneksel olarak etki faktörü (IF) ise değerlendirilmekle beraber, IF'nin bir çok eleştirisi mevcuttur. Alternatif olarak Hirsch (h) indeksi, Eigenfaktör skoru (ES) ve Scientific Journal Ranking (SJR) skorları kullanılmaktadır. Son yıllarda, açık erişim (OA) yayın modeli yaygınlaşmıştır. OA modeli ile dergi, bilim insanı için, yazısının daha fazla atıf almasını sağlamaktadır. Bu çalışmada Hematoloji alanında yayın yapan dergilerin bilim-ölçü verilerinin ve yayın politikalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bulgular: Toplam 54 dergiden sadece bir dergi abonelere özel ve 2 dergi ücretsiz OA olarak yayın yapmaktadır. Dergilerin 15'i yayın için zorunlu ücret talep etmektedir. OA yayın politikası için, 9 dergi tamamen OA, 42 dergi ise melez OA politikasına sahiptir. Melez OA yayın yapan dergilerde OA yayınlanan yazılar %5.94 idi. Ortanca OA ücreti 3400 ABD doları idi. Hematoloji alanında yayın yapan dergilerin bilim ölçü göstergelerinden, SJR ile IF arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon, h-indeks ve IF arasında ise orta derecede korelasyon mevcuttu. Diğer tüm ikililer arasında ise güçlü korelasyon vardı (Tablo 1). Farklı bir bakış açısı ile değerlendirildiğinde, SJR'yi referans olarak kabul ederek, en üst 10 sıralamada yer alan dergilerin diğer göstergelerde yerleşimleri karşılaştırıldığında da SJR ile IF'nin listesinin birbirine benzer olduğu, diğer skorlama sistemlerindeki dergilerin ise farklı olduğu izlenmektedir (Tablo 2). Tamamen OA dergilerin, melez OA dergilere göre yazı başına atıf sayısı ortanca 17 fazladır (p=0.013, Mann Whitney U testi). Bilim ölçü göstergeleri ise iki grup dergi arasında benzer idi. İstenen ücretler karşılaştırıldığında ise, tamamen OA dergilerin, melez OA dergilere göre medyan 1000 ABD doları daha ucuz olduğu görülmüştür (p=0.019, Mann-Whitney-U test)

Tartışma ve Sonuç: Dergilerin sınıflandırmasına IF ve atıf sayıları sıklıkla kullanılmasına rağmen, bu değerlerin yanlış kullanımı ve hesaplamalarının negatif yanları aşikârdır. Hesaplanma metodu açısından birbirinden farklı olmak ile beraber, Hematoloji alanında yayın yapan dergilerde İF ve SJR'nin çok güçlü bir korelasyon göstermektedir. Bu iki gösterge farklı kaynaklardan edinilmekte olup, birbirleri yerine kullanılabilirliği kabul edilebilir. Bilim insanlarının, OA yayın modelini bir yayını gönderirken önemli bulduğu görülmektedir. Bu önemin altında yatan muhtemel sebep, OA yazıların daha fazla atıf alıyor olmasıdır. Ancak melez OA dergiler medyan %5.94 yazı OA basılmaktaydı. Tamamen OA yayın yapan 11 dergi mevcut olup, bunların 9'u ücretlidir. Tamamen OA olan dergilerde yazı başına atıf oranı daha fazla olmakla beraber, bilim-ölçü göstergeleri benzerdir. Bu nedenle, tamamen OA dergilerin daha ucuz olduğu da göz önünde bulundurularak, OA yayın için bu dergilerin tercihi ekonomik açıdan da makul olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji, bilim ölçü, açık erişim, ekonomi bilolar

Tablo 1. Bilim ölçü göstergelerinin korelasyon katsayılarının karşılaştırılması

	SJR	h-indeksi	Etki faktörü
h-indeksi	0.613	-	-
Etki faktörü	0.923	0.562	-
Eigenfaktör skoru	0.789	0.778	0.752

Tablo 2. Farklı bilim ölçü göstergelerine göre en iyi 10 Hematoloji dergisi

SJR	Etki Faktörü	Eigenfaktör skoru	h-indeksi
1	1 (-)	1 (-)	1 (-)
2	4 (+3)	3 (+2)	3 (+2)
3	2 (-1)	5 (+2)	13 (+10)
4	3 (-2)	12 (+8)	12 (+8)
5	6 (+1)	10 (+5)	10 (+5)
6	5 (-1)	14 (+8)	5 (-1)
7	7 (-)	20 (+13)	17 (+10)
8	9 (+1)	7 (-1)	15 (+7)
9	12 (+3)	17 (+8)	18 (+9)
10	15 (+5)	13 (+3)	14 (+4)

Esansiyel Trombositoz Hastalarında Mutasyon Durumuna Göre Tromboemboli Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi

Hikmetullah Batgi[1]

1. Sağlık Bilimler Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Esansiyel trombositoz (ET) hastalarında Jak2V617F mutasyonunun varlığı tromboz riskinde artış, kalretikülin mutasyonunun varlığı ise tromboz riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.2 Bu çalışmada Jak2V617F-kalretikülin-mpl mutasyonu olan hastalar ile mutasyonu olmayan (triple negatif) hastaların tromboemboli gelişimi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2009-2020 yılları arasında Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğinde bcr-abl negatif olan ET tanısı konulan 95 olgu değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri, laboratuar sonuçları ve mutasyon durumları hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 76'sı kadın (%80), 19'u erkek (%20) idi. Yaşları 18–97 yaş aralığında ve ortanca yaş 53 idi. 40 hastanın (%42) Jak2V617F mutasyonu pozitif, 4 hastanın (%4) kalretikülin mutasyonu pozitifken, mpl mutasyonu saptanmadı, 51 hastanın (%54) triple-negatifdi. Toplam 22 (%24) hastada tanı ve takipte trombotik olay vardı. Jak2V617F mutasyonu pozitif olan hastaların %27.5'inde (11/44), triple negatif olan hastaların %21.5'inde (11/51) trombotik olay saptandı. Kalretikülin mutasyonu pozitif olan 4 hastada trombotik olay saptanmadı. Mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olaylar, triple negatif hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p=0.7). Tanı anında bakılan beyaz kan hücresi, trombosit sayısı ve dalak boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.Sırasıyla hemoglobin,yaş ve cinsiyet dağılımı(E/K) açısından karşılaştırıldığında mutasyon pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,001[a],p: 0,001[b],p:0.03). Bulgular Tablo1-2-3-4-5'de özetlenmiştir.

Tartışma: Jak2V617F ile mutasyonu olan esansiyel trombositemili hastalar ile polisitemi vera hastaları benzer bir tromboz riskine sahip iken , kalretikülin mutasyonu olan ET hastalarında iki kat daha düşük tromboz riski olduğu belirtilmiştir3. Bizim sonuçlarımızda Jak2V617F mutasyon varlığı kalretikulin varlığına göre belirgin tromboz riskini artırmış olup literatür ile uyumluydu. Triple negatif ET hastaları ile Jak2V617F mutasyonlu hastalarda tromboz riski benzerdi.

Rumi ve ark. çalışmalarında Jak2V617F olan hastaların, kalretikülin mutasyonu olanlara göre daha yaşlı, daha yüksek bir hemoglobin seviyesine, daha yüksek beyaz kan hücresi sayısına ve daha düşük trombosit sayısına sahip olduğunu belirtmişler3. Bizim veri erimize göre Jak2V617F mutasyon varlığı, daha yaşlı, daha yüksek hemoglobin ve beyaz kan hücresi sayısı literatür ile uyumlu olup, trombosit sayısı açısından benzer bulunmuştur.

Sonuç: ET'li hastalarda Jak2V617F gen mutasyonu tanı ve komplikasyonlar için önemli bir bulgu olup varlığı tromboz gelişim riskini artırmaktadır. Kalretikülin mutasyon varlığı tromboz riskini azaltmakta olup , Jak2V617F mutasyonuna göre daha erken yaşta gözükmektedir. Triple negatif ET hastalarında tromboz riski , Jak2V617F mutasyonlu hastalarla benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel trombositoz, Jak2V617F , kalretikülin, triple negatif, tromboemboli.

Tablo 1. ET hastalarının mutasyon durumları

n=95	Jak2V617F	Kalretikülin	Mpl	Triple Negatif
Esansiyel Trombositoz	40(%42)	4(%4)	0(%0)	51(%54)

Tablo 2. ET hastalarındaki tromboz sıklığı

Tromboz tipi	Hasta sayısı	Yaş ort	Komorbid Risk Sayısı Ortalaması (DM,HT,HL,Obezite,Sigara)	Jak2V617F -poz	Triple-neg
Korener arter hastalığı	11	70	1.8	6	5
Serebrovaskuler olay	1	76	3	1	0
Derin ven trombozu	4	55	1.5	1	3
Periferik damar hastalığı	0	0	0	0	0
Pulmoner emboli	3	36	0.6	1	2
Potal ven trombozu	2	52	1	2	0
Diğer (Retinal ven trombozu)	1	43	3	0	1

Tablo 3. Tromboz Saptanan Hastaların mutasyon durumları

	Mutasyon var (n=44)		Mutasyon yok(n=51)
	Jak2V617F poz (n=40)	Kalr poz (n=4)	Triple-negatif (n=51)
Tromboz pozitif (n=22)	11(%27.5)	0(%0)	11(%21.5)
Tromboz negatif (n=73)	29(%72.5)	4(%100)	40(%78.5)

Tablo 4. ET'li hastaların mutasyon varlığına göre hematolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Faktör	Jak2V617F + (n=40)	Kalr + (n=4)	Triple (-) (n=51)	p
Tanı anı WBC	10370 (5800-17500)	10980 (8900-16080)	9500 (4800-16700)	0,3
Tanı anı HGB	15 (11-18)	13,5 (13-15)	13 (10-18)	0,001*
Tanı anı PLT	627 (471-1242)	758,5 (537-1481)	595 (453-1671)	0,3
Yaş	60,5 (24-91)	54,5 (27-72)	44 (18-79)	0,001*
Cinsiyet (E/K)	10/30	3/1	6/45	0,01*
Dalak (SMG)	6 (%15)	1 (%25)	4 (%7,8)	0,4
Tromboemboli	10 (%25)	0	10 (%19,6)	0,5

Tablo 5. ET'li hastaların mutasyon varlığına göre hematolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Faktör	Mutasyon (+) (A) (n=44)	JAK2 + (B) (n=40)	Triple (-) (C) (n=51)	P	
				A vs C	B vs C
Tanı anı WBC	10450 (5800-17500)	10370 (5800-17500)	9500 (4800-16700)	0,1	0,001*
Tanı anı HGB	15 (11-18)	15 (11-18)	13 (10-18)	0,001*	0,192
Tanı anı PLT	630 (471-1481)	627 (471-1242)	595 (453-1671)	0,2	0,001*
Yaş	60 (24-91)	60,5 (24-91)	44 (18-79)	0,001*	0,3
Cinsiyet (E/K)	13/31	10/30	6/45	0,03*	0,1
Dalak (Smg)	7 (%15,9)	6 (%15)	4 (%7,8)	0,2	0,3
Tromboemboli	11 (%25)	11 (%27.5)	11 (%21.5)	0,7	0,5

KAYNAKLAR:

1- Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al: Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J Clin Oncol 29:3179-84, 2011

2-Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, et al: Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. American Journal of Hematology 89:E121-4, 2014

3- Rumi E, Pietra D, Pascutto C,et al; Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators.Blood. 2014 Aug 14;124(7):1062-9. doi: 10.1182/blood-2014-05-578435. Epub 2014 Jul 1.

İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Ahmet Kürşad Güneş[1]

1. Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Hodgkin Lenfoma; erişkin kanserlerinin yaklaşık %0,6'sını ve tüm lenfomaların %10'unu, oluşturan ve tedaviye yüksek cevap oranları ile seyreden bir hastalıktır. Bimodal bir yaş dağılımı gösteren Hodgkin lenfoma, sıklıkla 20-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir pik yapar. Hastalık tanısı konulduktan sonra, evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evre I-II hastalık "Erken evre" hastalık kapsamında ele alınırken, evre III-IV hastalık ise "İleri Evre" olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada, ileri evre Hodgkin Lenfoma tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaç edinmiştir.

Materyal ve Metod: 2016 ile 2019 yılları arasında, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde ileri evre (evre III-IV) Hodgkin Lenfoma tanılı 26 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. Lugano ve Ann Arbor kriterlerine göre, ileri evre (Evre III-IV) Hodgkin lenfoma tanısı konulan, tedavisi tamamlanmış, takip verileri tam olan, 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. 2016 yılından önce tanı konulanlar, halen tedavisi devam eden olgular, tedavi sonrası ya da esnasında takibi bırakan hastalar ile 18 yaş altı vakalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tamamına 6 kür ABVD tedavisi uygulandı. 2.kür sonunda hastalara "interim PET/CT çekildi. Bulky Hastalığı olan vakalarda, tedavi bitiminde Radyoterapi uygulandı. Tedavi sonucunun değerlendirilmesi yine PET/CT ile yapılırken, progresyon veya nüks tespit edilen vakaların tamamında, nüks varlığı histopatolojik olarak gösterildi.

Sonuçlar: Hastaların medyan yaşı 39 (19-68) olarak tespit edildi. Vakaların 16'sı erkek (%61,5), 10'u ise kadındı (%38,5). 17 hastada evre III hastalık (%65,4), 9 hastada ise evre IV hastalık (%34,6) saptandı. 26 hastanın 1'inde kemik iliği tutulumu (%3,8), 6'sında B semptomları (%23,1) ve 4'ünde Bulky hastalık (%15,4) mevcuttu. Hasta ait klinik ve demografik veriler Tablo-1'de özetlendi. Medyan 24 ay takip süresi sonrasında (II-44 ay), tüm vakaların 5 yıllık Progresyonsuz sağkalımı (PFS) %76,9 (şekil-1) , toplam sağkalımı (OS) ise %85,7 (şekil -2) olarak tespit edildi. Hastaların sağ kalım ve takip verileri Tablo-2'de özetlendi. Yapılan alt grup analizinde, hem progresyonsuz sağkalım hem de toplam sağkalım üzerine, yaş grubu, cinsiyet, tanı evresi, tanıda B semptomu varlığı, tanıda bulky hastalık varlığı yönünden anlamlı fark tespit edilmedi. Hem toplam sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım üzerinde IPS skoru >4 olan grup ile <4 olan grup arasında anlamlı fark tespit edildi. (p=0,012)

Tartışma: Hodgkin Lenfoma, yüksek tedavi cevap ve kür oranları ile seyreden bir hastalık olmasına rağmen, halen relaps / refrakter hastaların varlığı unutulmamalıdır. Kliniğimizde tedavi edilen hastalardaki tedavi yanıt oranlarımız literatür ile benzerlik göstermektedir. İleri evre hastalıkta, tanı konulduktan sonra prognozun tespiti için IPS skoru kullanılmaktadır. Özellikle yüksek IPS skorunun hem progresyonsuz sağkalım hem de toplam sağ kalım üzerine olumsuz etkisi mevcuttur. Yüksek riskli hastaların tedavilerinin farklılaştırılması ve bireyselleştirilmesi ile ilgili çalışma ara ihtiyaç vardır.

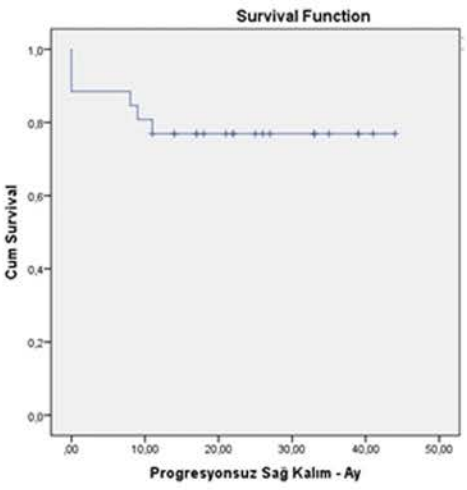
Tablo-1 : Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		N=26
Yaş	Median	39 (19-68)
Cinsiyet	Erkek	16 (%61,5)
	Kadın	10 (%38,5)
Evre	III	17 (%65,4)
	IV	9 (%34,6)
B semptomu	Var	6 (%23,1)
	Yok	20 (%76,9)
Bulky Hastalık	Var	4 (%15,4)
	Yok	22 (%84,6)
Kemik İliği tutulumu	Var	1 (%3,8)
	Yok	25 (%96,2)
IPS skoru	<4	21 (%80,8)
	≥4	5 (%19,2)

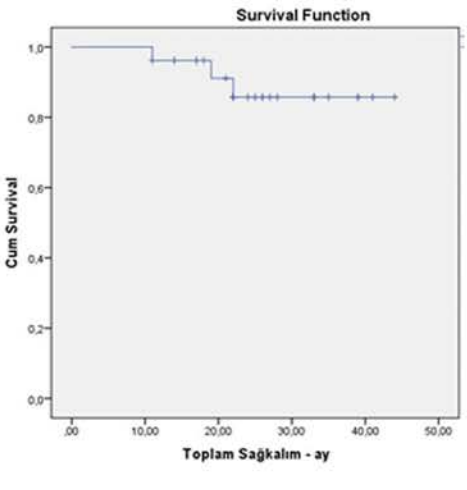
Tablo-2: Sağkalım Analizleri

Progresyonsuz sağkalım	5 yıl – est	%76,9
Toplam Sağkalım	5 yıl – est	%85,7
Takip süresi	Median - ay	25 (11-44)

Şekil-1: Tüm Hastaların progresyonsuz sağkalım analizi



Şekil-2: Tüm Hastaların toplam sağkalım analizi



Esansiyel Trombositoz Hastalarında Mutasyon Durumuna Göre Tromboemboli Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi

M. Seda Aydın[1], Ayşegül Binboğa Çölbeyi[1], Özlem Beyler[1], Funda Ceran[1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

1. Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hemofagositik lenfohistiositoz, erişkinlerde ateş, sitopeniler, karaciğer yetmezliği ve sepsis benzeri tabloyla giden bir hiper inflamasyon tablosudur. Tanınıp tedavi edilmediğinde mortalite yüksektir. Altta enfeksiyonlar, otoimmünite, malignansiler, transplantasyon ve ilaçlar gibi ikincil nedenler araştırılmalıdır. Lenfomalar, en sık hemofagositoza yol açan malignansiler olarak bilinse de akut lösemiler ve diğer hematolojik neoplaziler de izlenebilir. Burada, hemofagositik lenfohistiositozun akut lösemi dönüşümüne eşlik ettiği primer myelofibrozlu bir hasta sunmaktayız.

Vaka: : Kırk sekiz yaşında erkek hasta; ateş, genel durum bozukluğu ve yaygın ağrılar ile kliniğimize başvurdu. Hasta kliniğimizde üç yıl önce lökositoz, splenomegali, LDH yüksekliği, JAK2 V617F mutasyon pozitifliği ve derece 2 retikülin fibrozisin izlendiği, megakaryosit proliferasyonu ve atipisi olan kemik iliği bulgular ile primer myelofibrozis tanısı aldı. Hastaya siteredüktif tedavi olarak öncelik hidroksiüre başlandı. Daha sonra peg-interferon alfa-2a ile izleme devam edildi. Tanı anında 20 cm olan dalak boyutu 15 cm'ye geri çekti. Hematolojik parametreleri ve semptomları kontrol altına alınmıştı. Hastaya son başvurusundan bir ay önceki kontrolünde LDH değerindeki artış (1000 U/l) ve çevre kan yaymasında %2 blast olması üzerine kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmıştı. Patolojik bulgular tanı anındaki bulgulara benzerdi. Ancak hastanın son başvurusunda ateşi ve yaygın ağrılarına ek olarak da ek boyutu 22 cm'ye artmıştı. Derin trombositopenisi (24000/µL), anemisi ve nötropenisi mevcuttu. Çevre kan yaymasında %20-25 blast izlendi. LDH (6302 U/L) belirgin artmış ve transaminazlarda artış gözlenmişti. Hipofibrinojenemi yoktu, açlık trigliseridi 461 mg/dl idi. Hastanın IL-6 (648 pg/ml) ve ferritini (5674 mcg/l) bariz yüksekti. Hastanın nazal ve orofarengeal sürüntü Polimeraz zincir reaksiyonu ile COVID 19 negatifti ve toraks bilgisayarlı tomografisinde pandemik pnömoni düşündürür bulgu mevcut değildi. Ancak perikardiyal ve plevral, solunum sıkıntısına sebep olan, efüzyonları mevcuttu. Ekokardiyografisinde inferior vena kava kollabe idi. Hasta bu bulgu ile hematoloji servisine yatırıldı. Çevre kandan bakılan akım sitometride MPO, CD34, CD13, CD33, CD117, CD38, CD36, CD71, CD99, CD24 ve HLA-DR pozitif %24 AML M1-2 düşündürür blastlar saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve imprintte %10 üzerinde blastik hücre saptandı, nadir hemofagositik hücre izlendi ancak aspirasyon örneği yetersizdi. H skoruna göre hemofagositik sendrom olasılığı >%99 hesaplandı. Kapiller kaçışın da eşlik ettiği malignite ilişkili hemofagositik sendrom düşünülen hastanın diğer ikincil hemofagositoz (viral, romatolojik, immünolojik) nedenleri tarandı ve başka bir ikincil neden saptanmadı. ECOG skoru 3 olan hastaya klasik akut lösemi indüksiyonunu tolere edemeyeceği düşünülerek ön planda HLH 94 protokolü olarak deksametazon 10 mg/m2/gün ve etoposid 150 mg/m2/gün (2/hafta) başlandı. Tedavinin ilk haftasında olan hastada dramatik klinik yanıta sitokin erde azalmanın eşlik ettiği gözlendi. Hastanın HLA tam uyumlu donor araştırmaları da devam etmektedir.

Tartışma: Hemofagositik lenfohistiositoz, farklı patogenetik mekanizmalarla oluşan hiperferritinemik hiperinflamasyon durumudur. Erişkinde temel sebep altta yatan nedenlerin tetiklediği kazanılmış bir immün disfonksiyondur ve %40-70 malignansi ilişkili olabileceğinden, özellikle lenfoma açısından çok dikkatli olunmalıdır. Akut myeloid lösemide indüksiyon sonrası hemofagositik lenfohistiositoz insidansı %9 olarak bildirilmiştir. HLH-2004 tanı kriterleri kullanılsa da, sCD25 ve NK hücre aktiviteleri henüz birçok merkezde çalışılamamaktadır. IL-6 gibi inflamatuar belirteçler tanıyıdesteklemede kullanılabilir. Tanı kriterlerinin tamamı olmasa da erken tanının başlanabilmesi için klinik şüphenin oluşması çok önemlidir. İlaç ilişkili hemofagositik lenfohistiositoz da literatürde nadir nedenler arasında bildirilmiş olsa da hastanın kullandığı peg-interferon alfa-2a ile ilgili literatürde vaka bulamadık. Ancak teorelik olarak IFN gama üzerindeki etkileri ile tetikleyici olabilir. Aynı şekilde, her ne kadar hastada dökümente edilmiş bir enfeksiyoz ajan olmasa da, nötropenik ateş kliniği enfeksiyonun tetiklemiş olabileceği bir hemofagositoz açısından baş angıçta şüphe uyandırmaktaydı. Ancak hastanın geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıtının olmaması da bu kanıdan bizi uzaklaştırdı. Tedavide HLH 94 protokolü erişkinlerde güncelliğini korumaktadır ve altta yatan organ hasarı durumuna göre doz modifikasyonu yapılabilir. Malignansi ilişkili hemofagositik lenfohistiositoza, hemofagositik lenfohistiositoza özgün tedavi ve kansere özgün tedavi hasta bazında karar verilerek dengelenmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Ramos-Casals, M., et al., Adult haemophagocytic syndrome. Lancet, 2014. 383(9927): p. 1503-1516.
2. Zhang, Q., et al., Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single institution series of 174 patients. Swiss Med Wkly, 2018. 148: p. w14641.
3. La Rosée, P., et al., Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood, 2019. 133(23): p. 2465-2477.
4. Chellapandian, D., Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Lessons Learned from the Dark Side. Immunol Allergy Clin North Am, 2020. 40(4): p. 485-497.
5. Sarangi, R., et al., Ferritin in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): current concepts and controversies. Clin Chim Acta, 2020. 510: p. 408-415.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Altta Yatan İkincil Kanserin Prognoza Etkisi

Semih Başcı[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1-2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları ve Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), en yaygın Hodgkin dışı enfoma (NHL) tipidir ve tüm NHL vakalarının %30-40'ını oluşturur.1 Transforme olan lenfomaların diğer lenfomalara kıyasla daha kötü seyirli olduğu bilinmektedir. 2. Daha önce solid tümörü nedeniyle tedavi olan hastalarda gelişen DBBHL prognozu ile hematolojik kanserlerden tranforme olan DBBHL prognozu arasındaki fark değerlendirilmemiştir.

Yöntem: Merkezimizde tanı alan ve takipli olan 2008-2019 tarihleri arasındaki daha önce solid tümör öyküsü olan ve daha önce hematolojik kanser teşhisi almış olan 40 DBBHL tanılı hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastaların 20 tanesinde altta yatan solid kanser varken, 20 hastada hematolojik kanser öyküsü vardı (tablo 1). Hastaların medyan takip süresi 17,5 ay (1-124 ay). Hastalar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (p=0,6, p=0,3). IPI ve Ann Arbor evresi gruplar arasında benzerdi (p=0,3, p=0,7). Hastalar LDH düzeyi, ekstranodal tutulum, RT öyküsü açısından farklı izlenmedi (p=0,3 p=1, p=1). Genel yanıt oranı %65 hematolojik kanser grubunda izlenirken, solid tumor grubunda %70 olarak izlendi (p=1) (tablo 2). Medyan sağkalıma her iki grupta da ulaşılamazken, gruplar sağkalım açısından benzerdi (p=0,99).

Tartışma: Çalışmada solid tümör ile hematolojik kanser grubu arasında demografik özellikler, klinik özellikler ve sağkalım açısından farklı izlenmedi. Medyan takip süresinin kısa olması nedeniyle, uzun dönem sağkalım ile ilgili kanıt sunmak çok mümkün olmasa da grupların benzer klinik özellikler gösterdiğini belirtmek gerekmektedir.

Sonuçlar: Altta yatan solid kanseri olan hastalar ile transforme lenfomalar benzer klinik seyire sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz büyük B hücreli enfoma, solid kanser

KAYNAKLAR:

1. 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; 127:2375-90.
2. S.H. Bernstein, W.R. Burack. The incidence, natural history, biology, and treatment of transformed lymphomas Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2009), pp. 532-541

Tablo 1

Transforme DBBHL (N=20)	Solid Tümör DBBHL (N=20)
Foliküler Lenfoma (n=10)	Kolon kanseri (n=6)
Kronik Lenfositik Lösemi (n=4)	Meme Kanseri (n=6)
Marjinal Zon Lenfoma (n=3)	Akciğer Kanseri (n=4)
Hodgkin Lenfoma (n=3)	Prostat kanseri (n=2)
	Mesane kanseri (n=1)
	Seminom (n=1)

Tablo 2

	Transforme DBBHL (N=20)	Solid Tümör DBBHL (N=20)	P
Yaş	70,5 (34-88)	72 (54-88)	0,6
Cinsiyet (E/K)	12/8	9/11	0,3
Evre (erken/geç) *	6/14	5/15	0,7
IPI (≥4)	4 (20%)	7 (35%)	0,3
LDH	274 (145-821)	327 (116-3019)	0,3
RT	2 (10%)	3(15%)	0,6
Ekstranodal tutulum	7 (35%)	7 (35%)	1
GY (CR+PR)	13 (65%)	14 (70%)	1

*Erken evre: Ann Arbor I-II, Geç evre: Ann Arbor III-IV.; GY: genel yanıt oranı

Bortezomib İlişkili Reversibl Kalp Yetmezliği Olgusu

Ersin Bozan[1], Merih Kızıl Çakar[1], Mehmet Sinan Dal[1], Fevzi Altuntaş[1-2]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Kliniği
2. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç hastalıkları ve Hematoloji Kliniği

Giriş: Multiple myelom (MM) tüm maligniler içinde %1, hematolojik maligniteler içinde ortalama %10 görülmektedir. Erkeklerde bir miktar daha fazla görülmekle beraber her iki cinste benzer sıklıktadır ve tanı yaşı ortalama 66'dır. Tedavide proteozom inhibitörleri, immunmodulator ajanlar ve steroidler kombine kullanılmaktadır. Uygun hastalarda otolog kök hücre nakli konsolidasyon amaçlı önerilmektedir.Biz burada bortezomib tedavisi ilişkili nadir bir yan etki olan kalp yetmezliği olgusu sunacağız.

Olgu: Altmış beş yaşında eşlik eden hastalığı olmayan kadın hasta sırt ağrısı nedenli kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede patolojik özellik saptanmadı. Laboratuar tetkiklerinde hemoglobin: 6,8 gr/dl , kalsiyum: 11,55 mg/dl , albumin: 21,42 gr/l total protein: 91,19 gr/l , kreatinin: 2,62 mg/dl olarak saptanan hastadan MM ön tanısıyla yapılan tetkikler sonucunda IG G lambda MM tanısı aldı. Kemoterapi öncesinde yapılan kardiyak değerlendirmesinde ejeksiyon fraksiyonu(EF) %60 olarak saptandı. Hastaya Bortezomib- Siklofosfamid- Deksametazon (VCD) kemoterapi protokolü verildi. Kemoterapinin 9. günü neleş dar ağrı ve pretibial ödemi olan hastaya kontrol kardiyak değerlendirmede EF %35 olarak saptandı. Hastanın bortezomib tedavisi sonlandırıldı. Kalp yetmezliği tedavisi uygulanan hastanın bir hafta sonra ki kontrol değerlendirmede EF %45, 2. haftadaki kontrolünde EF %50 olarak saptandı. Ani gelişen kalp yetmezliği bortezomib ilişkili olarak değerlendirildi.

Tartışma ve Sonuç: MM tedavisinde bortezomib köşe taşı tedavi ajanlarındandır. Bortezomib ilişkili bulantı, kusma, trombositopeni, diare sık görülen yan etkilerdendir. Subkutan bortezomib kullanımı sonrası periferal nöropati sıklığında azalma olmakla beraber hala tedavi devamında ana kısıt edici yan etkilerdendir. Kardiyotoksisitesi ise %2-4 arasında görülmekte olup tedavide morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Tedavi öncesinde hastaların kardiyak açıdan değerlendirilmesi yanında tedavi sırası ve sonrasında da şüphelenilen durumlarda yeniden kardiyak değerlendirme tanının erken saptanması ve tedavi yönetimi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Multiple myelom, bortezomib, kalp yetmezliği

KAYNAKLAR:

1. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Y. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e87671.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016 Dec;43(6):676-681.
3. Jerkins JH, Suciu A, Mazimba S, Calvo A. Bortezomib-induced Severe Congestive Heart Failure. Cardiol Res. 2010 Dec;1(1):20-23.

Kronik Lenfositik Lösemi Hastaların Sitogenetik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Cenk Sunu[1]

1. Sakarya Universitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL) / küçük lenfositik lenfoma (SLL), monoklonal B lenfositlerinin ilerleyen bir kısmı ile karakterize olgun bir B hücreli neoplazmdır. KLL/SLL ABD'deki tüm lösemilerin yaklaşık %25-30'unu oluşturken, batı ülkelerindeki yetişkinlerde en yaygın lösemidir [1]. Erkeklerde daha yaygındır ve erkek/kadın oranı yaklaşık 1,5:1 ile 1,7:1'dir [1,2]. Del (17p), del (11q), trizomi 12 ve del (13q) için floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile perilerik kanın değerlendirilmesi, KLL hastalarının tedavi öncesi değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır. Semptomatik veya ileri evre KLL/SLL'si olan hastaların çoğu benzer şekilde tedavi edilirken, del (17p) veya del (11q) hastaları özel dikkat gerektirir [3,4].

Giriş ve Yöntem: Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2016-2020 tarihleri arasında tanı alan 119 KLL hastasının tanı anında yaş, cinsiyet, evre ve sitogenetik analizleri geriye dönük incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 119 hastanın 71'i (%59,7) erkek, 48'i (%40,3) kadındı. Erkek/kadın oranı 1,4:1'di. Yaşları 52-90 arasında ve mean yaş 67,3±12,0 olarak saptandı. Tanı esnasında Rai evrelemesine göre 21 hasta (%17,6) evre 0, 47 hasta (%39,4) evre 1, 20 hasta (%16,8) evre 2, 12 hasta (%10,1) evre 3 ve 19 hasta (%15,9) evre 4 grubundaydı. 119 hastanın 71'sine sitogenetik analiz yapıldı. 19 hastada (%26,7) 13q14.3 homozigot delesyonu, 11 hastada (%15,4) 17p delesyonu, 6 hastada (%8,4) trizomi 12, 1 hastada (%1,4) 11q delesyonu, 3 hastada (%4,2) 13q14.3 ve trizomi 12, 2 hastada (%2,8) 13q14.3 ve 17p del saptandı. Hastaların evrelerine göre sitogenetik dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma: FISH gibi hassas testler kullanılırsa, KLL/SLL hastalarının çoğunda kromozomal anormallikler saptanabilir [3-5]. En sık gözlenen anormallikler del (13q), del (11q), trizomi 12 ve del (17p)'dir. FISH tekniklerini kullanan KLL/SLL hastalarında yapılan iki çalışmada, kromozom anormallikleri %69-82 arasında kaydedilmiş [3,4]. Bu çalışmalardan birinde, istatistiksel bir modelle beş kategori tanımlanmış; del 17p, del 11q, trizomi 12, normal karyotip ve del 13q tek anormallik olarak; bu beş gruptaki hastalar için medyan sağkalım süreleri sırasıyla 32, 79, 114, 111 ve 133 ay saptanmış [5].

TP53, kromozom 17'nin kısa kolunda bulunan bir tümör baskılayıcı gendir; birçok malignitede delesyon ve/veya nokta mutasyonu ile inaktive edilir. FISH tekniklerini kullanarak, KLL/SLL'li tedavi almamış hastaların %7-10'unda ve nükseden veya tedaviye dirençli hastalığı olanların çok daha yüksek bir kısmında 17p delesyonu bulunur [3,6]. TP53 gen mutasyonları, hastalık fazına ve önceki tedaviye bağlı olarak KLL/SLL'li hastaların %10-47'sinde tanımlanmıştır [7-9]. Del (17p) veya TP53 mutasyonları olan hastalar, başlangıç tedavisine yanıt vermemesi veya remisyona ulaştıktan kısa süre sonra nüks etme riski altındadır. Normal "wild tip" TP53 geni, büyüme inhibe edici genlerin bir transkripsiyon aktivatörü olarak işlev gören bir DNA bağlayıcı protein üretir. Wild tip TP53, hücreler stres altındayken özellikle kritik olabilir. Normalde hücreler, p53'ün indüksiyonu/aktivasyonu yoluyla DNA'ya zarar veren ajanlara ve diğer streslere (örneğin hipoksi) yanıt olarak büyümelerini durdurur [10-12]. Aktive edildikten sonra p53, hücre döngüsü durması, apoptoz, yaşlanma ve farklılaşma dahil olmak üzere çeşitli büyümeyi sınırlayıcı yanıtları indükler. p53, bu tepkileri büyük ölçüde birkaç hedef genin ekspresyonunu değiştirerek üretir. Mutasyona uğramış veya delesyon TP53'e sahip KLL/SLL hücrelerinde bu büyüme durması mekanizması eksiktir.

FISH tekniklerini kullanarak, 11q delesyonu hastaların %17-20'sinde tanımlanmıştır [3,13]. Del (11q) hastalarının ya ilk tedaviye yanıt vermemesi ya da remisyona ulaştıktan kısa bir süre sonra nüks etme riski yüksektir. Del (11q) hastalarının prognozu, bağırlı tedavi rejimlerinin kullanılmasıyla iyileşmiştir. Kromozom 11q, ataksi telenjiektazi mutasyona uğramış (ATM) genini (kromozom 11q22.3) içerir. ATM kinaz, DNA hasarı varlığında hücre döngüsünün ilerlemesini durduracak bir gözetim mekanizmasında yer alıyor gibi görünmektedir [14]. DNA hasarı varlığında ATM kinaz, tümör baskılayıcı protein p53'ü fosforile eder [15]. Fosforile p53, hücre döngüsü durmasına veya apoptoza neden olan genlerin transkripsiyonel bir aktivatörü olarak hizmet eder. ATM kinazın yokluğunda, p53 fosforile olmaz ve hücrenin hücre döngüsünün bir sonraki aşamasına geçmesini engelleyemez.

13q14'ün anormallikleri, çoğunlukla delesyonu, baş başlangıçta KLL/SLL'li hastaların %20'sine kadar kaydediliyordu. Bununla birlikte, diğer genetik anormalliklerde olduğu gibi, moleküler tekniklere (FISH), daha önce geleneksel tekniklerle (karyotip) bildirilenden daha yüksektir [16]. 229 hastadan oluşan bir seride, retinoblastoma (RB1) genine telomerik olan 13q14.3 içinde hemizigot (%31) ve homozigot (%10) delesyonlar kaydedilmiş. [17]. FISH kullanan iki çalışmada hastaların %45-55'inde del (13q14) bulunmuş [3,13]. Tek anormallik olarak sunulduğunda, monoallelik veya bialelik 13q anormallikleri olumlu bir sonuçla ilişkili görünmektedir [3,18].

FISH tarafından tespit edilen trizomi 12'nin prognostik değeri net değildir. FISH kullanan bir çalışma, trizomi 12'nin ilerlemiş hastalık ve daha yüksek proliferatif aktivite ile bir ilişkisini bulurken [19], başka bir çalışma, FISH ile tespit edilen trizomi 12 hastalarında medyan sağkalımın, normal karyotip olan KLL/SLL hastalarıyla benzer olduğunu bulmuştur [3]. Tek anormallik olarak trizomi 12 veya normal genetik vakalar düşük riskli KLL/SLL olarak kabul edilir [20].

Metafaz sitogenetik testi, KLL/SLL hücreleri üzerinde rutin olarak gerçekleştirilmez. Teknik olarak zordur ve KLL/SLL hücrelerinin çoğu hücre döngüsünün G0/G1 fazında olduğu için uyarılmış kültürler gerektirir. Ancak, biriken kanıtlar kompleks karyotipin daha kötü prognozun bağımsız bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir [21,22].

Özetle; del 17p, 11q ve trizomi 12 kötü, del 13q ve normal karyotip ise iyi prognoz verileri olarak tanımlanmaktadır. Erken evre olguların %15'inde kötü prognoz değeri taşıyan kromozom bozuklukları görülebilmektedir. Bizim kliniğimizde 71 sitogenetik analiz yapılan hastaların 37'si pozitif saptandı. Kötü prognoz değeri taşıyan kromozom bozuklukları saptanan hastaların 11'i erken evreydi. Bu hastaların kontrollerini daha sık aralıklarla yapıldı, takiplerinde 13q del ve normal karyotip olan hastalara göre daha erken tedavi başlama endikasyonları oluştu. İleri evre, del 17p olan 2 hasta allojenik kök hücre nakline gitti. Bizde; sitogenetik değerlendirmenin, KLL hastalarının tedavi öncesi değerlendirmesinin rutin bir parçası olduğunu ve kötü prognostik bozuklukları olan hastaların özel dikkat gerektirdiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70:7.
2. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer 1995; 75:381.
3. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343:1910.
4. Reddy KS. Chronic lymphocytic leukaemia profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel. Br J Haematol 2006; 132:705.
5. Grubor V, Krasnitz A, Troge JE, et al. Novel genomic alterations and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia revealed by representational oligonucleotide microarray analysis (ROMA). Blood 2009; 113:1294.
6. Guièze R, Robbe P, Clifford R, et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. Blood 2015; 126:2110.
7. Döhner H, Fischer K, Bentz M, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. Blood 1995; 85:1580.
8. Barnabas N, Shurafa M, Van Dyke DL, et al. Significance of p53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia: a sequential study of 30 patients. Cancer 2001; 91:285.
9. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2011; 365:2497.
10. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, et al. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. Cancer Res 1991; 51:6304.
11. Kuerbitz SJ, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89:7491.
12. Woods DB, Vousden KH. Regulation of p53 function. Exp Cell Res 2001; 264:56.
13. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. Blood 1997; 89:2516.
14. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. Blood 2013; 121:4036.
15. Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, et al. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. Nat Genet 1998; 20:398.
16. Lehmann S, Ogawa S, Raynaud SD, et al. Molecular allelokaryotyping of early-stage, untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2008; 112:1296.
17. Corcoran MM, Rasool O, Liu Y, et al. Detailed molecular delineation of 13q14.3 loss in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 1998; 91:382.
18. Garg R, Wierda W, Ferrajoli A, et al. The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2012; 118:3531.
19. Garcìa-Marco JA, Price CM, Ellis J, et al. Correlation of trisomy 12 with proliferating cells by combined immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1996; 10:1705.
20. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013; 121:1403.
21. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107:742.
22. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133:1205.

Nötrofil Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranının COVID-19 Pnömonisindeki Önemi

Nermin Keni Begendi[1], Fatma Kaçar[2], Mikail Dağ[3], Arzu Tarakçı[2], Şule Özdemir Armağan[2], Fatih Saçkan[3], Muhammet Cemal Kızılarslanoğlu[4]

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
4. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Geriatri Bölümü

Giriş ve Amaç: COVID-19 enfeksiyonu seyrinde hastaneye yatan hastalarda pnömonisi olan ve olmayanlar arasındaki farklılıkları irdelemek, nötrofil/lenfosit (NLR), monosit/lenfosit (MLR) ve trombosit/lenfosit (TLR) oranlarının pnömoni açısından öneminin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Retrospektif yaptığımız çalışmada Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon servisinde Nisan 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi alan COVID 19 tanılı 506 hasta dahil edildi. Hasta grubunun 256'sı pnömoni tablosu olan (%50,6), 250'si pnömoni tablosu olmayan (%49,4) COVID19 tanılı olgular idi. Her iki hasta grubunda dosya bilgileri taranarak demografik veriler, yatışlarında ve taburculuklarındaki laboratuvar parametreleri, nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranları irdelenip karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 44,5 (16-89) yıl olup, %55,5 (n=281)'i erkek idi. Pnömonisi olan hastaların medyan yaşının pnömoni olmayanlara göre daha yüksekti ve kadın cinsiyet sıklığının daha fazla olduğu görüldü (her iki durumda p<0,05). Pnömonisi olanlarda kronik hastalık sıklığı olmayanlara göre daha yüksekti (%27,5'e karşın %9,6, p<0,001). Pnömoni olan hastalarda ateş, kuru öksürük, balgam, nefes darlığı ve halsizlik şikayetleri pnömoni olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla gözlendi (p<0,05). Ferritin değeri pnömonisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0,003). Pnömonisi olanlarda olmayanlara göre yatış ve taburculuk lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük idi (p değeri sırasıyla: <0.001, 0.007). Pnömonisi olanlarda olmayanlara göre yatış eozinofil sayısı anlamlı olarak daha düşük olup (p<0.001), bu hasta grubunda taburculukta lenfosit sayısında anlamlı artış gözlendi (p<0.001). Pnömonisi olanlarda olmayanlara göre taburculuk RBC ve Hb değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (p sırasıyla: 0.004, <0.001). Pnömonisi olan ve olmayan hastaların yatışlarında nötrofil lenfosit oranı (NLR) yüksek iken, taburculuklarında anlamlı düşük NLR değerleri saptandı (p değeri sırasıyla; <0.001, <0.001) ve trombosit lenfosit oranı (TLR) pnömonisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p sırasıyla: 0.007, <0.001). Yatış ve çıkış TLR oranları açısından gruplar arasında fark saptanmadı. MLR incelendiğinde pnömonisi olanlarda olmayanlara göre yatış değerlerinde fark yokken taburculuk MLR değerlerinin pnömonisi olanlarda daha yüksek olduğu görüldü (p=0,001). MLR değerleri açısından başvuru sırasında ve taburculuk sırasındaki değerler karşılaştırıldığında hem pnömonisi olan hem de olmayan gruplarda taburculuk değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (p değerleri her ikisi için de p<0,001). Pnömoniyi öngörme açısından yapılan ROC analizlerinde; yatış eozinofil değerinin ≤0,02/μL olmasının AUC:0,668, %56,3 sensitivite, %71,2 spesifiteye, monosit değerinin ≤0,5/μL olmasının AUC:0,631, %55,1 sensitivite, %67,6 spesifiteye, CRP değerinin >3,93 mg/dL olmasının AUC:0,675, %87,9 sensitivite, %47,6 spesifiteye, NLR değerinin >1,59 olmasının AUC:0,569, %74,8 sensitivite, %40,0 spesifiteye ve TLR değerinin >105,7 olmasının AUC:0,611, %75,4 sensitivite, %46,0 spesifiteye sahip olduğu gözlendi.

Sonuç: Bu çalışmada özellikle lenfosit, monosit, eozinofil sayıları ve NLR, MLR, TLR oranları ile CRP ve ferritin düzeylerinin COVID 19 pnömonisindeki önemi gözler önüne serilmiş oldu.

Anahtar Kelimeler: COVID19, pnömoni, NLR, TLR, MLR, lenfosit, eozinofil, monosit

Polistemia Vera ve Esansiyel Trombositoz Tanılı Hastalarda Artmış Laktat Dehidrogenaz Kemik İliği Fibrozisinin Göstergesi Mi?

Fatma Pulgat, Mustafa Merter

Giriş: Polistemia vera (PV) ve esansiyel trombositoz(ET) BCR-ABL negatif myeloproliferatif neoplazmlar olarak sınıflandırılmaktadır. PV ve ET'de tanı anı ya da hastalık sürecinde kemik iliğinde fibrozis izlenebilir ve hastalık myelofibrozise ilerleyebilir. Bu hastalıklarda artmış hücre çoğalması ve yıkımına bağlı olarak kanda laktat dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyince artış izlenebilir. Fakat daha önce yapılan çalışmalarda LDH düzeyi yüksekliği ile kemik iliği fibrozisi düzeyi arasında ilişki gözlenememiştir(Mudireddy et al., 2017). Biz de PV ve ET hastalarında kemik iliği fibrozisi ile LDH düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Metot: Bu retrospektif çalışmaya 2010 ve 2020 yılları arasında hastanemizde ET ve PV tanısı ile takip edilen 18 yaşında büyük hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya kemik iliği biyopsisi yapılan hastalar alınmıştır. Hastaların kemik iliği yapıldığı tarihteki LDH düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri kayıt edilmiştir. Hastaların kemik iliği örneklerindeki retikulin lif artışı fibrozis derecelendirilmesi 2008 Avrupa konsensusuna göre yapılmıştır. Kemik iliği fibrozis derecesi ile LDH düzeyi arasındaki korelasyonun saptanmasında Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya 151 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 58'i PV, 93'ü ET tanısı ile izlenmekteydi. Ortanca yaş 58(18-92) idi. Hastaların 82'si erkek, 69'u kadındı. Ortanca LDH düzeyi 278(106-774) olarak saptandı. Kemik iliği fibrozisi 29 hastada grade 0, 66 hastada grade 1, 42 hastada grade 2 ve 13 hastada grade 3 olarak izlendi. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde kan LDH düzeyi ile kemik iliği fibrozis grade'i arasında pozitif yönlü korelasyon izlendi(p:0,003, korelasyon katsayısı:0,244). Bu analiz sadece ET hastaları için yapıldığında anlamlı bir korelasyon izlenmezken PV hastalarında bu korelasyon anlamlıydı(p:0.001, korelasyon katsayısı: 0,428).

Tartışma: Literatürü incelediğimizde ET ve PV hastalarında LDH düzeyi ile kemik iliği fibrozisi düzeyi arasında ilişkiyi araştıran iki çalışma bulduk. ET hastalarında yapılan çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi arada anlamlı bir korelasyon izlenmemiş((Mudireddy et al., 2017). PV hastalarında yapılan çalışmada 216 hasta dahil edilmiş. Bu hastalarda kemik iliği fibrozisi ile LDH düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon izlenmezken(Tefferi et al., 2016) bizim çalışmamızda pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak PV hastalarında LDH düzeyi takibi kemik iliği fibrozisinin takibinde, kemik iliği biyopsisinin zamanlamasında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Hastalarda belirgin fibrozis gelişmeden LDH düzeyine bakarak fibrozisi engelleyen ve gerileten tedavilerin(ruksotinib ve interferon gibi) daha erken dönemde kullanımı düşünülebilir.

KAYNAKLAR:

1. Mudireddy, M., Barraco, D., Hanson, C. A., Pardanani, A., Gangat, N., & Tefferi, A. (2017). The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia. Am J Hematol, 92(5), 454-459. doi:10.1002/ajh.24689

2. Tefferi, A., Barraco, D., Cerquozzi, S., Lasho, T. L., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., . . . Gangat, N. (2016). Identification of Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) As an Independent Prognostic Biomarker in Polycythemia Vera. Blood, 128(22), 5111-5111. doi:10.1182/blood.V128.22.5111.5111

Covid-19 Hastalarında Tanı Anında Lenfosit Alt Gruplarının ve Aktivasyon Durumlarının Flow Sitometri ile Belirlenmesi

Ahmet Sarıcı[1], İlhami Berber[1], Nurcan Kırıcı Berber[2], Harika Bağ Gözükara[3], Burhan Turgut[4], Özkan Ulutaş[5], Yasin Furkan Çağın[1], Mehmet Ali Erkurt[1]

1. İnönü Üniversitesi Yetişkin Hematoloji Bölümü, Malatya / Türkiye
2. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Malatya / Türkiye
3. İnönü Üniversitesi Biyoistatistik bölümü, Malatya / Türkiye
4. Namık Kemal Üniversitesi Yetişkin Hematoloji Bölümü, Tekirdağ / Türkiye
5. İnönü Üniversitesi Nefroloji Bölümü, Malatya / Türkiye

Giriş ve Amaç: COVID 19 ile enfekte hastalarda tüm lenfosit alt kümelerinin (T hücreleri, T yardımcı, T sitotoksik, B hücreleri, NK hücreleri) ve lenfosit aktivasyon durumundaki değişiklikler bildirilmiş olsa da, çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Bu nedenle Covid-19 hastalarında tanı anında lenfosit alt grupların ve bunların aktivasyon durumlarını flow sitometri ile belirlemeyi ve bunların hastalık evresi ve hastanede kalış süresi ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Sonuçlar: Hastaların CD3 (+)CD4 (+) (T helper) sayısı ve T hücre sayımlarında CD27 ekspresyonu anlamlı olarak daha düşüktü ve CD3 (+)CD8 (−) T sitotoksik hücrelerdeki CD57 ekspresyonu kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p <0.05). Hastaların CD3 (−)CD8 (+) sayıları düşük iken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalar erken ve ileri evreye ayrıldığında ileri evre hastalarda T hücrelerinde CD38 ekspresyonunun anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p< 0.05).
Toplam lenfosit sayısı ve CD3 (+) T lenfosit sayısı, hastanede kalış süresi ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdi (p <0.05).

Tablo 1. Tüm hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Özellikler ve laboratuvar değerleri (Normal aralığı)		Tüm hastalar medyan (min-maks)	Kontrol medyan (min-maks)	p
Toplam hasta sayısı		40	10	
Medyan Yaş (yıl)		38 (12-88)	38,5 (21-47)	0,802
Cinsiyet	Kadın (sayı / yüzde)	17 (42,5)	4 (40)	1,000
	Erkek (sayı / yüzde)	23 (57,5)	6 (60)	
Toplam lenfosit sayısı (/ mikroL)		1,42 (0,39-4,56)	1,83 (1,04-2,84)	0,125
$CD3^{(+)}$ (/mikroL)		0,98 (0,20-3,13)	1,34 (0,89-2,25)	0,087
$CD3^{(+)}CD4^{(+)}$ (/mikroL)		**0,58 (0,09-1,33)**	**0,77 (0,44-1,3)**	**0,039**
$CD3^{(+)}CD8^{(+)}$(/mikroL)		0,43 (0,01-2,06)	0,52 (0,15-1,19)	0,264
Th/Ts ($CD3^{(+)}CD4^{(+)}$/ $CD3^{(+)}CD8^{(+)}$)		1,19 (0,34-79)	1,34 (0,67-4)	0,264
$CD3^{(+)}CD27^{(+)}$ (%)		**45,5 (20,4-71,3)**	**59,1 (50,9-68,1)**	**0,001**
$CD3^{(+)}CD57^{(+)}$ (%)		15,35 (2,5-37,4)	11,15 (2,2-20)	0,144
$CD3^{(+)}CD38^{(+)}$ (%)		29,8 (9,2-57,3)	25,75 (14,5-39,1)	0,827
$CD3^{(+)}CD8^{(+)}CD57^{(+)}$ (%)		**40,8 (14,2-74,3)**	**30,6 (8,2-43,7)**	**0,030**
$CD3^{(-)}CD56^{(+)}$ (/mikroL)		0,22 (0,07-0,92)	0,26 (0,08-0,98)	0,126
$CD19^{(+)}$ (/mikroL)		0,16 (0,05-1,10)	0,25 (0,11-0,32)	0,144
$CD19^{(+)}IgD^{(+)}$ (%)		8 (1,7-26,2)	7,8 (5-17)	0,765
$CD19^{(+)}CD24^{(+)}$ (%)		10,3 (1,7-31,1)	10,25 (6,5-17,6)	0,896
$CD19^{(+)}CD27^{(+)}$ (%)		4,05 (0,8-38,4)	4,85 (2,6-9,5)	0,369
$CD19^{(+)}CD38^{(+)}$ (%)		7,8 (3-25,8)	7,35 (5,4-14,6)	0,693
Hastanede kalış süresi (gün)		6 (1-17)		

Tablo 2. Erken ve ileri evre hastaların laboratuvar değerleri ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler ve laboratuvar değerleri (Normal aralığı)			Erken Evre Medyan (min-maks)	İleri Evre Medyan (min-maks)	p
Toplam hasta sayısı			23	17	
Medyan Yaş (yıl)			28 (12-52)	58 (31-88)	**<0,001**
Cinsiyet	Kadın (sayı / yüzde)		9 (39,1)	8 (47,1)	0,859
	Erkek (sayı / yüzde)		14 (60,9)	9 (52,9)	
Evre (Sayı, (%))	Erken	Erken I	4 (17,4)		
		Erken II	19 (82,6)		
	İleri	Erken III		15 (88,2)	
		Erken IV		2 (11,8)	
Total lenfosit sayısı (/mikroL)			1,38 (0,79-4,56)	1,44 (0,39-2,32)	0,342
$CD3^{(+)}$ (/mikroL)			1,03 (0,26-3,13)	0,96 (0,20-1,74)	0,191
$CD3^{(+)}CD4^{(+)}$ (/mikroL)			0,64 (0,14-1,33)	0,54 (0,09-1,19)	0,149
$CD3^{(+)}CD8^{(+)}$(/mikroL)			0,46 (0,10-2,06)	0,35 (0,01-0,81)	0,401
Th/Ts ($CD3^{(+)}CD4^{(+)}$/ $CD3^{(+)}CD8^{(+)}$)			1,11 (0,34-2,43)	1,40 (0,36-79)	0,120
$CD3^{(+)}CD27^{(+)}$ (%)			52,6 (20,4-71,3)	41,2 (25,5-67,6)	0,191
$CD3^{(+)}CD57^{(+)}$ (%)			15,1 (5-37,4)	15,6 (2,5-35,7)	0,607
$CD3^{(+)}CD38^{(+)}$ (%)			**37,2 (10,2-57,3)**	**22,95 (9,2-40,4)**	**0,007**
$CD3^{(+)}CD8^{(+)}CD57^{(+)}$ (%)			39 (15,7-74,3)	42,6 (14,2-72)	0,957
$CD3^{(-)}CD56^{(+)}$ (/mikroL)			0,22 (0,07-0,92)	0,21 (0,09-0,45)	0,967
$CD19^{(+)}$ (/mikroL)			0,16 (0,05-1,10)	0,14 (0,05-0,55)	0,342
$CD19^{(+)}IgD^{(+)}$ (%)			8 (3,3-18,9)	8 (1,7-26,2)	0,892
$CD19^{(+)}CD24^{(+)}$ (%)			10,5 (5,3-28,2)	9,2 (1,7-31,1)	0,315
$CD19^{(+)}CD27^{(+)}$ (%)			4,2 (0,8-27,2)	3,5 (1-38,4)	0,464
$CD19^{(+)}CD38^{(+)}$ (%)			8,7 (4,6-24,2)	6,6 (3-25,8)	0,058

Tablo 3. Hastaların laboratuvar parametrelerinin hastanede kalış süreleri ile ilişkisi

		Tüm hastalar (n=40)
Lenfosit	r	-0,395
	p	**0,012**
CD3 (+) (/mikroL)	r	-0,358
	p	**0,023**
CD3 (+) CD4 (+) (/mikroL)	r	-0,305
	p	0,056
CD3 (+) CD8 (+) (/mikroL)	r	-0,184
	p	0,255
Th / Ts	r	-0,218
	p	0,176
CD3 (+) CD27 (+)	r	-0,062
	p	0,706
CD3 (-) CD56 (+)	r	-0,018
	p	0,936
CD3 (+) CD57 (+)	r	0,096
	p	0,556
CD3 (+) CD38 (+)	r	-0,226
	p	0,257
CD3 (+) CD8 (+) CD57(+)	r	0,137
	p	0,399
CD19 (+) (/mikroL)	r	-0,083
	p	0,611
CD19 (+) IgD (+)	r	0,169
	p	0,297
CD19(+) IgM(+)	r	-0,155
	p	0,490
CD19(+) CD24 (+)	r	0,008
	p	0,960
CD19 (+) CD27 (+)	r	0,095
	p	0,560
CD19 (+) CD38 (+)	r	0,037
	p	0,821

Yorum: Değerlendirilen veriler, Covid 19 virüsünün öncelikli olarak T lenfositler üzerinde etkili olduğunu gösterdi. Bu etkinin T lenfositlerin gelişiminin ve aktivasyonunun bozulmasıyla ortaya çıktığı düşünüldü. Literatürde T lenfositleri ile ilgili çalışmalar arasında bazı uyumsuzluklar vardır. Bu bilgiyi daha güvenilir kılmak için daha fazla hasta ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Flow sitometrisi, covid-19, lenfosit alt grupları ve fonksiyonları

Uzun Süreli Hidroksiklorokin Kullanımı Sonrası Sekonder Myelodisplastik Sendrom

Metin BAĞCI[1], Serhat SAYIN[1], Batuhan ERDOĞDU[3], Mehmet DAĞLI[1], Abdulkadir BAŞTÜRK[2]

1. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
2. Medicana International İstanbul Hastanesi Hematoloji Kliniği
3. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Myelodisplastik sendrom (MDS), Kan hücrelerinin inefektif üretimi ve displazisi ile karakterize bir klonal kök hücre hastalığıdır. Çevresel kanda değişik derecelerde sitopeniler izlenir. Kronik ve asemptomatik sitopeniler ile seyredebileceği gibi semptomatik anemi, enfeksiyon ve kanama ile de kendini gösterebilir, ayrıca akut lösemiye dönüşebilir. Daha çok ileri yaşların hastalığıdır. Bu yazımızda uzun süreli hidroksiklorokin kullanımına bağlı olabileceğini düşündüğümüz sekonder MDS tanısı ile genç yaşta bir olguyu sunmak istedik.

Olgu: 47 yaşında erkek efor ile artan nefes darlığı ve çabuk yorulma şikayeti ile başvurduğu aile hekimi tarafından pansitopenisi olması üzerine polikliniğimize yönlendirilmiş. Öyküsünde sistemik lupus eritematözus tanısı ile yaklaşık 20 yıldır takipli ve hidroksiklorokin 200 mg/gün kullanmış. Tanı konduktan sonra 8 yıl boyunca hidroksiklorokine ilave olarak steroid verilmiş. Ancak femurda avaskuler nekroz gelişmesi üzerine steroid tedavisi kesilmiş ve yalnızca hidroksiklorokine devam edilmiş. Hastanın anemisi olması üzerine son 1 yıldır hidroksiklorokin kullanımına ara verilmiş. Benzen ve radyasyon maruziyeti yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu. Herhangi bir kemoterapi ilacı almamış. Fiziki muayenesinde hasta soluk görünümde, konjonktivalar soluk, lenfadenopatisi ve hepatosplenomegalisi yoktu. Ateş: 36.8 OC İdi. Cilde peteşi ve purpura izlenmedi. Batın Usg 'sinde hepatosplenomegalisi yoktu. Laboratuvarında: Hgb: 5 g/dl (13.5-17.5), Wbc: 1.7 k/ul (3.5-10.5), Plt: 44 109/l (150-450), Mcv: 121 fl (81-95), Retikulosit sayımı %2 (0.7-2.4), Total bilirubin: 0,6 mg/dl (0.2-1.3), Sedimantasyon: 8mm/saat, Vitamin B12: 289 ng/l (191-663), Folik Asit: 15 ng/l (3.1 17.5) 'di. Hepatit markerleri, parvovirüs, sitomegalovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) için yapılan testler negatif idi. Hastanın son 1 yıldaki tetkikleri incelendiğinde giderek derinleşen bir anemisi izlendi. Periferik yaymasında hipokrom normositer eritrositler, ovalomakrositoz, anisopoikilositoz ve trombositopeni ile uyumlu 'dı. Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde; selüler kemik iliği örneğinde megakaryositlerde displastik bulgular mevcut, sayıca yeterlidir. Eritroid seride % 10 altında displazi mevcuttur. Myeloid maturasyon normal ve displastik bulgu yoktur. Blast <%5 izlendi. Sitogenetik analiz ile normal erkek karyotipi (46 XY) izlendi. Moleküler analiz ile Y kromozomda delesyon (del(Yq)) izlendi. Olgumuza, uzun süreli hidroksiklorokin kullanımına bağlı olduğunu düşünerek sekonder MDS tanısı koyduk.

Sonuç ve Tartışma: Miyelodisplastik sendrom, çevresel sitopeniler, hiperselüler kemik iliği ve değişik derecelerde morfolojik ve sitogenetik değişiklikler ile karakterize klonal kök hücre hastalığıdır. Primer veya sekonder olabilir. Primer MDS sebebi bilinmeyen, sekonder MDS ise tedavi ilişkilidir. Sekonder MDS özellikle antitümör ilaç veya radyasyon sonrası gelişebilir. Sekonder MDS hastalarının çoğunun öyküsünde hematolojik malignite ve diğer neoplastik hastalıklar mevcuttur. Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıkları olan bazı vakalarda da sekonder MDS rapor anmıştır(1-3). Romatolojik hastalıklara sahip bireylerde MDS riski normal popülasyona göre artmıştır. Bizim olgumuz da sistemik lupus eritematozus tanısı ile takipli idi.
Sekonder MDS hastalarının yaklaşık %80-90 'ında kromozoma anormallikler izlenir. Kromozom 5 ve kromozom 7 de anormallikler %50-80 'inde görülür. Bizim vakada kromozom Y de delesyon izlendi.
Hidroksiklorokin hastalık modifiye edici antiromatizma ajan olarak otoimmun hastalıklarda kullanılır. T helper hücreler ile antijen sunan makrofajlar arasındaki etkileşimi azaltarak inflamasyonu azalttığı ve proinflamatuar sitokin üretimini azaltarak da genel inflamatuar yanıtı azalttığı düşünülmektedir. Hematolojik etkileri net olmamakla birlikte bazı vaka serilerinde sekonder MDS, agranülositoz ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir (4,5). Özellikle uzun süreli hidroksiklorokin kullanımı durumunda hematolojik etkilerin ortaya çıkması muhtemeldir. Ayrıca artmış doku ve plazma konsantrasyonunun da etkisi olabileceği düşünülmektedir.
Sonuç olarak hidroksiklorokin kullanımı sırasında hematolojik parametreler kontrol edilmeli ve uzun süren sitopenilerde MDS düşünülmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Michels SD, McKenna RW, Brunning RD. Therapy related acute myeloid leukemia and myelysplastic syndromes: a clinical anf morphologic study of 65 cases. Blood 1985; 65: 1364-72.
2. McCarty GJ, Sheldon S, Ross CW, McCune WJ. Cytogenetic abnormalities and therapy-related myelodysplastic syndrome in rheumatic disease. Arthritis Rheum 1998; 41: 1493 96.
3. Rosenthal NS, Farhi DC. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in connective tissue disease after single-agent chemotherapy. Am J Clin Pathol 1996; 106: 676 79.
4. Propp RP, Stillman JS. Agranulocytosis and hydroxychloroquine. N Engl J Med 1967; 277: 492-3.
5. Muslimani AA, Spiro TP, Chaudhry AA, Daw HA. Secondary myelodysplastic syndrome after hydroxychloroquine therapy. Ann Hematol. 2007 Jul;86(7):531 4.

TEMPI Sendromu

Utku Iltar[1]

1. Akdeniz Universitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: TEMPI sendromu (Telanjiektazi, yüksek eritropoetinli eritrositoz, monoklonal gammopati, perirenal sıvı toplaması ve intrapulmoner şant) ilk olarak 2011 yılında altı hastayı içeren bir vaka serisine dayanarak tanımlanmıştır [1]. Sykes ve ark. 22 hastanın özellikleri göre 2020'de tanı kriterlerini oluşturmuşlardır (Major: Telanjiektazi, Yuksek eritropoetinli eritrositoz, Monoklonal gammopati; Minor: Perinefrik sıvı toplaması, İntrapulmoner şant; Diğer: Venöz tromboz)[2]. Burada bir TEMPI olgusunun bortezomib ile başarılı bir tedavi süreci ve TEMPI konusunda kısa bir derlemeyi sunduk.

Case: Polistemia vera tanısıyla (2011) farklı bir sağlık kuruluşunda hematoloji polikliniğinde takipli olan 58 yaşındaki kadın hasta son 2 yıldır polistemi açısından kontrole sağlanamamış olması nedeniyle polikliniğimize başvurdu (2018). Bilinen diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları mevcut olan hasta üçlü antihipertansif ve ilki adet oral antiöiyabetik ilaç kullanmaktaydı. Hastanın öyküsünde vücutta kızarıklık şikâyeti ile de 2016 yılında dermatoloji polikliniğe başvurusunun olması ve generalize telenjektazi tanısıyla dermatoloji takibinin olması dikkat çekici bir bulguydu. Mevcut cilt lezyonları dışında kaşıntı şikayeti olan hastanın fizik muayenesinde saturasyonu %96, tansiyonu 160/90 mm/hg ve pretibial +/+ ödem mevcuttu. Laboratuvarında; hemoglobin: 18.7 g/dl, hematokrit: 58.9%, eritrosit sayısı: 6.77 milyon/mm3, MCV: 87.1 fl, lökosit: 7.47 bin/mm3, notrofil: 4,26 bin/mm3, trombosit: 154 bin/mm3, sedimentasyon: 7 mm/sa, serum kreatinin: 0.7 mg/dl, kalsiyum: 9.6 mg/dl, total protein: 7.3 g/dL, albumin: 4.0 g/dL, LDH: 303 U/L (120-246). Eritropoetin seviyesi 180 mIU/ml (4.3-29) idi.

Dış merkezde yapılmış (2011) tetkikler değerlendirildiğinde; kemik iliği biyopsisinde eritroid seride artışın yanı sıra %10 oranında klonal plazma hücresi mevcuttu. Serum protein elektroforezinde M protein ve immunfiksasyon elektroforezinde IgG kappa tipi monoklonal protein mevcuttu. IgG düzeyi 1750 mg/dl (700-1600) iken IgA ve IgM düzeyleri normal sınırlardaydı. Serbest serum kappa 4,2 mg/dl (0,33-1,94) ve lambda 0,83 mg/dL (0,57-2,63), kaopa/lambda oranı 5,1 idi. B2-mikroglobulin seviyesi 2.35 mg/L (1.09-2.53) idi. Hasta polistemi vera ve smoldering myelom tanılarıyla takip edilmişti

Merkezimizde tekrarlanan kemik iliği biyopsisinde %10 oranında kaopa hafif zincir baskınlığında atipik plazma hücresi izlenen normosellüler fokal hipersellüler kemik iliği izlendi. Jak 2 mutasyonu negatifti. Yapılan görüntülemelerinde perinefrik sıvı, litik lezyon veya plazmositom izlenmedi. Teknesyum 99 makro agregat albümin kullanılarak yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi ile şant yüzdesi %7 olarak saptandı (normal<%5). Telanjiektazi, yüksek eritropoietinli eritrositoz, monoklonal gammopati ve intrapulmoner şant mevcut olan hastaya TEMPI sendromu tanısı kondu. Hastaya 1.3 mg/m2/hafta subkutan bortezomib tedavisi başlandı. Tedavinin 4. ayında serum IgG ve serbest kappa düzeyi normaldi. Serum immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal bant yoktu. Paraproteinemideki düzelmeye paralel olarak hastanın telenjiektazileri kayboldu, eritropoetin düzeyi normale geçti (6.2 mIU/ml), polistemisi düzeldi (hemoglobin: 13.8 g/dl, hematokrit: %45.4).

Tartışma: Literatürde (Ağustos 2020 itibariyle) çoğunluğu tek olgu sunumu olan toplam 25 hasta bildirilmiştir [2,3,4,5]. TEMPI sendromu, POEMS ve Schnitzler sendromlarına benzer şekilde paraneoplastik bulguların eşlik ettiği bir plazma hücre diskrazisi olarak sınıflandırılır [6]. Literatürdeki TEMPI vakalarının 3'ünde IgA-lambda [7,8,9], 1'inde IgG-lambda [10] ve 1'inde IgA-kappa [11] ve diğerlerinde ise IgG-Kappa monoklonal gammapati bildirilmiştir. POEMS'de genellikle lambda hafif zincir klonalitesi görülürken [12], Schnitzler sendromunun neredeyse tamamında IgM-kappa paraproteinemisi bildirilmiştir [13]. Bortezomib tedavisi ile elde edilen dramatik yanıtlar plazma hücrelerinin ve monoklonal gammopatinin TEMPI patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermektedir [14,15]. Bortezomib [8,14,15], lenalidomid [4,11], daratumumab [4,16], yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre transplantasyonu [16,17] gibi anti miyelom tedavi seçeneklerinin TEMPI tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

TEMPI sendromu bir yapboza benzetilebilir. Aslında patogenezi ortak olan ancak farklı tıbbi branşları ilgilendiren klinik yansımalar bu yapbozun birer parçalarıdır. Bu parçalar bir eştirilmediği takdirde tanı gecikir, hastaların gereksiz tedaviler alması ve ek komplikasyonların gelişimiyle sonuçlanır. Bunun önlenmesi için aşılanan bu konuda farkındalığın arttırılmasıdır.

KAYNAKALR:

1- Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome — a novel multisystem disease. N Engl J Med 2011;365:475–477.
2- Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. Blood. 2020 Apr 9;135(15):1199-1203.
3- Shizuku T, Matsui K, Yagi S, Iwabuchi S. The First Case of TEMPI Syndrome in Japan. Intern Med. 2020 Jul 15;59(14):1741-1744.
4- Lor M, Cheng M, Liang B, Cheng CE. TEMPI Syndrome With Progressive Telangiectasias Associated With Pulmonary Deterioration. JAMA Dermatol. 2020 Aug 26. 10.1001/jamadermatol.2020.2668. Online ahead of print.
5- Doral L, Parma M, Renso R, Pezzatti S, Terruzzi L, Perfetti P, D'Aliberti D, Cambacorta-Passerini C, Piazza R, Lli LM. A fatal case of TEMPI syndrome, refractory to proteasome inhibitors and autologous stem cell transplantation. Leuk Res. 2020 Aug 22;97:106441. 10.1016/j.leukres.2020.106441. Online ahead of print.
6- Rosado FG, Oliveira JL, Sohani AR, Schroyens W, Sykes DB, Kenderian SS, Lacy MQ, Kyle RA, Dyer JD. Bone marrow findings of the newly described TEMPI syndrome: when erythrocytosis and plasma cell dyscrasia coexist. Mod Pathol. 2015 Mar;28(3):367-72.
7- Mohammadi T, Weverson MK, Bastani B. A new case of TEMPI syndrome. Clin Kidney J. 2012;5(6):556-558
8- S. Jasim, G. Mahmud, B. Bastani, et al. Subcutaneous bortezomib for treatment of TEMPI syndrome Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 14 (2014), pp. e221-e223
9- Vigletti D, Sverzut JM, Peraldi MN. Perirenal fluid collections and monoclonal gammopathy. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(1):448-449.
10- Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome. N Engl J Med. 366 (2012), pp. 1845-1845
11- Liang S-H, Yen S-P. Relapsed multiple myeloma as TEMPI syndrome with good response to salvage lenalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2019 Oct;98(10):2447-2450.
12- Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. Blood 2011;117:6438-6444.
13- De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. Semin Arthritis Rheum 2007;37:137-48.
14- Schroyens W, O'Connell C, Sykes DB. Complete and partial responses of the TEMPI syndrome to bortezomib. N Engl J Med. 2012 Aug 23;367(8):778-80
15- Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1845-5
16- Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI syndrome after treatment with daratumumab. N Engl J Med. 378 (23) (2018), pp. 2240-2242
17- Kenderian SS, Rosado FG, Sykes DB, et al. Long-term complete clinical and hematological responses of the TEMPI syndrome after autologous stem cell transplantation. Leukemia. 29 (12) (2015), pp. 2414-2416

Gebelikte Kronik Miyeloid Lösemi Yönetimi: 2 Olgu Sunumu

Burcu Altındağ Avcı[1], Burhan TURGUT[1], Seval Akpınar[1]

1. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı

Giriş: Tirozin kinaz inhibitörlerinin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur ve gebelik kategorisi B' dir. İmatinib dirençli KML hastalarında, tirozin kinaz inhibitörlerinden nilotinib ve dasatinib kullanımının uzun süreli sağ kalım ve yaşam kalitesinde belirgin artış yönünde etkisi bilinmektedir. Uzun süreli sağ kalım ile beraber genç KML tanısı alan kadın hastalarda sağlıklı bir yaşam ile birlikte sağlıklı bir gebelik beklentisi de oluşmaktadır. Ancak halen gebelikte nilotinib veya dasatinib kullanımının olası riskleri ve sağlıklı doğum oranlarını ortaya koyan yayın sayısı sınırlıdır. 2 olgu ile mevcut literature katkı sağlamayı amaçladık.

Olgu 1: 28 yaşında kadın hasta, 2011 yılında 18 yaşında Çukurova Tıp Fakültesi hastanesinde KML tanısı almış olup 1 yıl imatinib kullanımı, ardından yoğun bulantı kusmalar gerekçesi ile dasatinib tedavisine geçilmiş. Dış merkezde takiplerine devam edilmiş olan hasta, 2015 yılında kontrol amaçlı tarafımıza başvurdu. Başvurusunda 1 yıldır sosyal gerekçeler ile tedavisine ara verdiğini söyleyen hasta remisyonda değildi, hastanın splenomegalisi mevcut olup lokositozu vardı. Yeniden dasatinib başlanan hastanın tedavisine hydrea eklendi, haftalık kontroller ile lokostaz kontrol edildikten sonra hydrea kesilei. Kontrollerine düzenli gelmeyen ve ilaç kullanımına uyumsuzluk gösteren hasta 2018 yılında sitogenetik ve moleküler remisyon sağlanamamış durumda prenatal değerlendirme yapılmaksızın 8 haftalık gebe iğinin öğrenilmesi ile polikliniğimize başvurdu. Hasta 8 haftalık gebeliği boyunca dasatinib devam etmişti. Dasatinib kesilerek interferon tedavisine geçildi. Ancak interferon altında KML kontrolü sağlanamayan hastaya 2 hafta sonraki kontrolünde dasatinib yeniden başlandı. PCR ile yapılan mutasyon analizinde mutasyon saptanmadı. Dasatinib altında sağlıklı doğum yapan hasta, doğum sonrası dış merkez allogenik nakil unitesine yönlendirildi. Nakil olan hastanın halen sağlıklı bir bebeği var.

Olgu 2: 37 yaş kadın hasta, 2010 yılında KML tanısı ile imatinib 400 mg başlandı, yapılan izlemlerinde 2015 yılında bcr abl transcript düzeyi %7 olarak tespit edilmesi üzerine dasatinib ve nilotinib tedavileri denendi ancak hasta her iki tedaviyi de tolere edilemedi. Mutasyon analizinde mutasyon saptanmayan hastaya imatinib 600 mg verildi. 2017 'ye kadar hasta MMR olarak takip edildi. 2017 de moleküler nüks gerçekleşti, nilotinib tedavisine geçilei. Sitogenetik yanıt sağlanan hasta gebelik beklentisi içerisindeydi, 2018 yılında in vitro fertilizasyon planlandı, embriyo transferi öncesi KML açısından MMR olan hastanın nilotinib tedavisi kesildi. İnterferon tedavisine geçildi. Takiplerinde 12 haftaya kadar interferon tedavisi ile devam edildi. 12 haftadan sonra moleküler nüks gelişmesi üzerine nilotinib 2x400 mg tedavisine geçildi. Nilotinib altında sağlıklı doğum yapan hastamız halen MMR' da ve takiptedir. Bebeklerin ikisi de sağlıklıdır.

Tartışma: KML' de gebelik yönetiminde hedele yönelik tedavilerden imatinibe ait çok sayıda veri bulunmakla birlikte dasatinib ve nilotinibin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Kliniğimizdeki deneyimlediğimiz 2 hastadan biri embriyogenez aşamasında dasatinib kullanmış olmasına rağmen sağlık bebek dünyaya getirdi, diğeri ise in vitro fertilizasyon sürecinde embriyo transferi öncesi tedavisi kesildi. Gebeliğin 12. haftasında yeniden başlandı. Doğuma kadar olan sürede de nilotinibe aralıksız devam eden hasta sağlıklı ikiz bebek sahibi oldu. Bu deneyim bize KML' de gebelik yönetiminde hasta ve fetusun göreceli risk ve faydası göz önünde bulundurularak yönetimin kişiselleştirilebileceğini ayrıca genç ve nullipar gebelik beklentisi olan KML hastaları yönetimi ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini göstermiş oldu.

Tromboz ve Kanama Nedeni Nadir Bir Hastalık:Afibrinojenemi

Vehbi Demircan[1], Abdullah Karakuş[1], Orhan Ayyıldız[1]

1. Dicle Universitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Afibrinojenemi, yaklaşık 1:1 000 000 sıklıkta görülen, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir kanama bozukluğudur. Bir çok ebeveyn arasında akraba evliliği vardır(1,2). Kliniği hafif seyirli kanamalardan hayatı tehdit eden ciddi kanamalara kadar değişkenlik gösterir. Kanamalar ağırlıklı olarak ekimoz, eklem içi kanamalar ve cilt altı hematomlar olarak karşımıza çıkar(3,4). Kalıtsal hipofibrinojenemide çoğunlukla şiddetli kanamalar görülmekle birlikte, bu olgulara az da olsa trombozların eşlik edebileceği bildirilmektedir(5). Bizde bu sunumumuzda, birinde trombozun ön planda olduğu iki afibrinojenemi vakası hazırladık.

Olgu Sunumu: Birinci olgumuz 21 yaşında erkek hasta doğuştan itibaren ara ara kanama ve ekimozları olmuş. Yedi yaşında iken düşme sonucu gluteal bolgede hematom gelişince tetkik edilmiş. Protrombin zamanı(ptz), Aktive parsiyel tromboplastin(aptt) zamanı yuksek, fibrinojen ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuş. Hasta fibrinojen düşüklüğü nedeniyle takibe alınmış. Hastaya ara ara taze donmuş plazma(TDP) verilmiş. Genelde kanama ile başvuran hastanın 2018 yılında ayak 4 ve 5. parmağında morarma şikayeti olunca dış merkeze başvurmuş. Periferik arter hastalığı nedeniyle opere edilmiş. Hasta bizim merkeze greft trombozu nedeniyle başvurdu. Embolektomi yapılan hastanın greft yerinde hematom gelişti. Takip eriinde trombozu tekrarlayan hastaya amputasyon yapıldı. Hasta kanama ve tromboz acısından yakın takibe alındı. Haemocomplettan başlanan hastanın takipleri devam ediyor.

İkinci olgumuz gebe hasta olup 35 yaşında. Hastaya 23 yaşında uzamış kanama süresi ve yara iyileşmesinde gecikme şikayetleri ile afibrinojenemi tanısı konulmuş. Daha öce 6 kez düşük öyküsü olan hastanın kız kardeşinde de afibrinojenemi tanısı olup kanama durumlarında taze donmuş plazma verilmiş. Kan değerlerinde ptz ve aptt ölçülemeyecek kadar yüksek, fibrinojen ise ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuş. Hasta 7.gebeliğinde kliniğimize başvuran hastanın fibrinojen düzeyi yine ölçülemeyecek kadar düşük saptandı. Gebeliğin 4. haftasında olan hastanın diğer kan değerleri normal olup 50 kilogram olduğundan hafta da 2 kez 2 gr fibrinojen konsantresi başlanıldı(Haemocomplettan P). Haftalık fibrinojen kan düzey takibi yapıldı. Kanama ve tromboz riskinden dolayı yakın takip edilen hastanın fibrinojen düzeyleri 100-150 mg/dl arasında tutuldu. Gebeliğin 27. haftasında vajinal kanama nedeni ile başvuran hastanın fibrinojen seviyesi 115 mg/dl olmasına rağmen gün aşırı fibrinojen desteği sağlandı. Hastanın 29. halta da prematür doğumu gerçekleşti. Gebelik sonrası kanama problemi olmayan hastanın fibrinojen desteğine devam edildi. Gebelik sonrası anne ve bebeğin sağlık durumu iyi şekilde takip edilmektedir.

Üçüncü hastamız 26 yaşında erkek hasta. Doğum sonrası bebek kanı alındıktan sonra kanaması durmamış. Yapılan tah illerde aptt ölçülemeyecek seviyede saptanınca koagualsyon faktörleri bakılmış. Fibrinojen düşük saptanınca hasta afibrinojenemi tanısıyla takibe alınıp aralıklı olarak TDP verilmiş. Fibrinojen ürünlerinin üretiminden sonra hastaya 2gr/hafta fibrinojen başlandı. Sorunsuz takip edilen hastada 2020 ocak ayında şiddetli baş ağrısı şikayeti ile tetkik edilen hastada beyinde tromboz tespit edilip anti agregan tedavi başlandı. Takibe alınan hastada yaklaşık yedi ay sonra şuur bulanıklığı şikayeti ile tekrardan acile başvurdu. Hasta da hemorajik svo tespit edildi. Yapılan değerlendirmede fibrinojen düzeyi ölçülemedi. Hastaya 2gr/gun fibrinojen başlandı. Fibrinojen>100 olunca 2gr/haftaya geçildi. Hastanın şu an genel durumu iyi güç kayıbından dolayı fizik tedavide egzersiz için takip edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç : Afibrinojenemi daha çok kanama nedeni olsa da bizim hastalarda yaşadığımız gibi tromboz da yapabilir. İnsan fibrinojeni (pıhtılaşma faktörü I), merkezi olarak üç disülfür bağıyla bağlanan iki simetrik yarıdan olusan 340 kD heksamerik glikoproteindir(6). Fibrinojen plazmada yaklaşık 200 ila 400 mg / dl konsantrasyonunda olup en yuksek plazma koagulasyon faktorudur(7). Afibrinojenemi nadir gorulen kalıtsal otozomal resesif bir duruma bağlı dolaşımdaki fibrinojenin yokluğudur. Hipofibrinojenemi dolaşımdaki fibrinojenin <150 mg / dl olmasıdır. Disfibrinojenemi ise işlevsiz bir fibrinojen molekülünün varlığı olarak tanımlanır. Konjenital afibrinojemide, kanama genelde neonatal dönemde ortaya çıkar. Ölümcül olabilen göbek kordon kanaması vakaların yaklaşık yüzde 60-85'inde ilk prezentasyondur (8,9). Afibrinojenemisi olan bireylerde, cilt, gastrointestinal sistem, idrar yolu veya merkezi sinir sisteminde kanama ile başvurabilirler ve semptomlar daha ileri yaşta ortaya çıkar. Eklem kanaması nadirdir, Bazı kadınların menorajisi vardır ancak bazılarında yoktur. Gebeliğe bağlı kanama (antepartum veya postpartum) ortaya çıkabilir. Dalak rüptürü bildirilmiştir. Tromboz, öze likle fibrinojen replasman tedavisinden sonra ortaya çıkabilir(10,11). Konjenital fibrinojen bozukluğu olan bireylerin çoğunda tromboz yoktur, ancak arteriyel ve venöz trombotik komplikasyonlar da bildirilmiştir(8). Bu hastalarda kanama ataklarında fibrinojen konsantreleri, kriyopresipitat ve taze donmuş plazma kullanılır(12,13). Fibrinojen konsantreleri; viral olarak inaktive edilmiş olması, küçük hacimlerde verilmesi, düşük alerji riskinden dolayı ana seçenektir(14). Tedavi kılavuzlarında fibrinojemili hastalarda kanamalarda hedeflenen fibrinojen seviyesinin hemostaz sağlanana kadar >100 mg/dl, kanama yuzeyi iyileşene kadar >50 mg/dl olması onerilmektedir(15).

Bizim vakalarımızdan da birincisi sık sık kanama şikayeti ile başvurmasına rağmen tromboz gelişti ve bunun sonucunda parmak amputasyonu yapıldı. İkinci vakada ise fibrinojen düşüklüğü olan gebede kanama açısından yakın takip edilip haftalık tedavilerle doğurtu sağlıklı olarak gerçekleştirildi. Son hastamızda iskemik svo sonrası hemoraji gelişti.

Sonuç olarak afibrinojenemili hastalarda kanama açısından dikkatli olmak ve takiplerinde trombozu da göz ardı etmemek gerekir.

KAYNAKLAR:

1- Erdem F, Uyanık A, Guneoğlu M. Konjenital afibrinojenemi olgusu. AUTD 2004; 30: 89-90.
2- Tziomalos K, Vakalopoulou S, Perifanis V, Garipidou V. Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 843-8.
3- Bauer KA. Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Nathan DG, Orkin SH (eds). 7th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co; 1998:1660.
4- Mehta S, Mehta SN, Mahadkar P, Sharma SB, Varma AR. Congenital afibrinogenaemia. J Assoc Physicians India 1989; 37:668-9.
5- Ceilani P and Neff AT. Rare Coagulation Factor Deficiencies. In: Hematology, Basic Principles and Practice, 6. Ed. Hoffman R, Benz E, Silberstein LE et al. s. 2013;1971-1975.
6- Medved L, Weisel JW, Fibrinogen and Factor XIII Subcommittee of Scientific Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. J Thromb Haemost 2009; 7:355.
7- Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. Blood 2015; 125:1387.
8- de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. Semin Thromb Hemost 2009; 35:356.
9- de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. Semin Thromb Hemost 2013; 39:585.
10- Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. Semin Thromb Hemost 2016; 42:366.
11- Aubry-Rozier B, Soldini E, Rodriguez N. 673 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. BMC Emerg Med 2012; 12:11.
12- Hariharan G, Ramachandran S, Parapuram R. Congenital afibrinogenemia presenting as antenatal intracranial bleed: a case report. Ital J Pediatr 2010; 36:1.
13- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10:593-628.
14- Tziomalos K, Vakalopoulou S, Perifanis V, Garipidou V. Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings. Vasc Health Risk Manag 2009; 5:843-8.
15- Shima M, Tanaka I, Sawamoto Y, et al. Successful treatment of two brothers with congenital afibrinogenemia for splenic rupture using heat and solvent detergent-treated fibrinogen concentrates. J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19:462-5.
Oct 98(10):2447-2450.

KONUŞMA METİNLERİ

Akut Myeloid Lösemide İdame Tedavisi

Dr.Merih Kızıl Çakar

S.B.Ü. Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

Akut myeloid lösemide(AML) de yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi sonrası tedavi başarısızlığının en önemli nedeni hastalığın relaps olmasıdır. Yaşlı hastalarda yoğun kemoterapiler sonrası relaps riski %50-80 arasında değişmektedir. Kötü sitogenetik ve moleküler profili olan seçilmiş yaşlı hastalar için allojeneik kök hücre nakli(AKHN), kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir. AKHN yapılamayan hastalarda relaps riskini azaltmada idame tedavisinin rolü tartışmalıdır. Yüksek risk AML'de sağkalımı uzatma konusunda gelişmeler oldukça yavaş ilerlemektedir. Hedefe yönelik tedavilerin kemoterapi ile kombine edilmesi tam yanıt(TY) oranlarını arttırmakla birlikte relaps oranlarında ne yazık ki belirgin azalma olmamıştır ve relaps, konsolidasyon ve nakil sonrası tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Yüksek risk AML'de relaps oranı %60'ın üzerinde olup toplam medyan hastalıksız sağkalım (DFS) bir yılın altındadır. Bu nedenle hem DFS hem de sonuçta toplam sağkalımı (OS) arttırmak için etkili ve güvenli postremisyon tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır. AML'de konsolidasyon tedavisinin OS'yi uzattığı gösterilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve foliküler lenfomada(FL) idame tedavisinin uzun süreli remisyon ve küre katkısı gösterilmiş olmakla birlikte, AML tedavisinde rolü hala tartışmalıdır. Akut promyelositik lösemide (APL), arsenik trioksit(ATO) ve all-trans-retinoik asit(ATRA) dışında, AML standart tedavide kullanılacak etkinliği gösterilmiş bir idame tedavisi henüz bulunmamaktadır.AML'de hem indüksiyon tedavisi hem de postremisyon tedaviler (konsolidasyon kemoterapisi veya AKHN) ile özellikle kötü sitogenetik ve moleküler risk grubunda olmak üzere, malign lösemik klonu ortadan kaldırmak veya baskılamak tam olarak mümkün olamamakta ve bu durum idame tedavisinin dayanağını oluşturmaktadır.Yine de AML de şu an için en etkili postremisyon tedavi halen AKHN dir. Fakat AKHN nin toksisitesi ne yazıkki kullanımını kısıtlamaktadır. Oysaki idame tedavisi tolere edilebilir toksisite profili ile uzun süreli kullanılabilmektedir.İdame tedavisi ile ilgili önceki yıllara ait çalışmalar genellikle indüksiyon veya konsolidasyon tedavisinde kullanılan ilaçların daha düşük dozlarını içermekte olup belirgin fayda gösterilememiştir. Fakat son yıllarda konsolidasyon tedavisi veya AKHN sonrası etki mekanizması indüksiyon tedavisindekilerden farklı olan hedefe yönelik ilaçları veya diğer yeni tedavileri içeren çok sayıda idame çalışmaları başlatılmış ve giderek artan sayıda devam etmektedir. AML de remisyon sonrası idame çalışmaları genel olarak konsolidasyon sonrası ve nakil sonrası olmak üzere iki alt grupta toplanmaktadır.

A.AML De Konsolidasyon Sonrası İdame Tedavi Çalışmaları

Bu çalışmalar kemoterapi,hipometile edici ajanlar (5 Azasitidin ve desitabin), immünoterapötik ajanlar (IFN ve IL 2, lenalidomide,gemtuzumab ozogamisin, immün checkpoint inhibitörleri) ve küçük molekülleri(FLT-3 inhibitörleri, izositrat dehidrojenaz(IDH) inhibitörleri, venetoclax) içeren çalışmalardır.

A.1.Kemoterapi

Son 30 yılda hem genç hem de yaşlı hastalarda gerek tek başına gerekse kombine tedavi olarak çeşitli kemoterapi ajanları idame tedavisi olarak araştırılmıştır. Yaş, frajilite, komorbidite, önceki tedavi toksisiteleri, yaşam kalitesinde kötüleşme riski potansiyeli nedeniyle tedavi yoğunluğunun daha fazla arttırılamayacak hastalar için idame tedavisi önerilmektedir. Fakat uzun süreli idame tedavisinin bazı kısa ve uzun süreli yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle kemoterapi ajanlarıyla yapılan idame tedavisine bağlı toksisiteler, bu tür protokollerin uygulanmasını sınırlandırmaktadır ve sıklıkla idame tedavisinin kesilmesine neden olmaktadır(1).AML de ilk idame tedavisi 1980'lerde başlamıştır.Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından yapılan randomize çalışmada bir grup hasta idame tedavisi olarak uzun süreli thioguanin ve düşük doz cytarabin tedavisi almış diğer hasta ise tedavisiz izlenmiş.Tedavisiz izlenen hastaların remisyon süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur(p 0.002)(2). Dutch ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, induksiyon sonrası TY1 elde edilen yaşlı hastalar bir kür konsolidasyon sonrası düşük doz ARA-C idame veya gözlem kolu olarak randomize edilmişlerdir. Bu tedavi ile idame tedavisi verilen grupta 3 ve 5 yıllık DFS da uzama saptanmış olsa bile OS de düzelme görülmemiştir (3). Bir diğer çalışmada TY1 e ulaşılan AML hastaları sonrasında 3 yıl boyunca alterne ARA C daunorubicin (DNR), Ara C thioguanine, Ara C siklofosfamid almak veya gözlem yapılmak üzere randomize edilmişler. 2.5 yıllık DFS idame tedavisi alan kolda %30 iken gözlem kolunda %17 bulunmuş. Fakat OS verisi bildirilmemiş(4). Tüm bu verilere dayanılarak, oral, intravenoz veya subkutan olarak uygulanan kemoterapi bazlı idame tedavilerinin AML de sonuçlar üzerine olumlu etkisinden bahsetmek ne yazıkki oldukça güçtür.Çalışmada yer alan hastalar, hem bazal klinik ve biyolojik özellikleri hem de almış oldukları indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri açısından oldukça heterojen olup genel olarak idame tedavisi verilen kolda DFS de bir düzelme görülmekle birlikte OS verileri idame tedavinin etkinliğini doğrulamada ne yazıkki yeterli olamamaktadır.

A.2.Hipometile Edici İlaçlar

5-Azasitidin

NCRI AML16 çalışmasında birinci tam remisyon sonrası 5 azasitidine (5 AZA) ile idame kolunda gözlem koluna göre OS avantajı gösterilememiş olmakla birlikte, MRD negatif grupta 5 yıllık OS daha iyi bulunmuş (40.5% vs 13.5%; P = .003)(5). Yine HOVON97 çalışmasında TY sonrası 5 AZA idame kolunda gözlem koluna göre DFS da düzelme saptanmış iken OS de bir farklılık bulunmamıştır(6). Fakat 65 yaş ve üstü olup TY1 de olan AML hastalarında idame tedavide 5-AZA nın oral formunun(CC-486) değerlendirildiği Faz 3 çalışmada median 41 aylık takipte, median OS tedavi kolunda 24.7 ay iken plasebo kolunda 14.8 ay (p 0.0009) olarak bulunmuştur. Böylece toplam sağkalım avantajı nedeniyle CC-486(Oral azasitidin tb), FDA tarafından,Eylül 2020de, yoğun indüksiyon tedavisi ile TY1 elde edilen ve yoğun konsolidasyon tedavileri ve AKHN için uygun olmayan AML hastalar için idame tedavisinde onaylanan ilk ilaç olmuştur(7).

Decitabin

Tedavi ile TY1 elde edilen ve AKHN yapılmayan 134 genç hastada desitabin altı haftada bir olmak üzere 20 mg/m2/gün beş gün bir yıl boyunca idame tedavisi olarak uygulanmış.Bir yıllık ve 3 yıllık DFS %79 ve %54 , OS ise %96 ve %68 olarak bulunmuş. Başka bir çalışmada MDACC grubu tarafından TY1 de olan yaşlı AML hastalarda desitabin idame tedavisi düşük doz ARA-C, uzamış yoğun tedavi ve gözlem kolu ile karşılaştırılmış. Desitabin grubunda relaps daha az ve OS daha uzun olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmamış(8).

A.3.İmmünoterapiler

İnterferon ve IL-2

Interferon(IFN), hem lösemik blast hücreler üzerine direk etki hem de immün aktivasyon üzerine indirek etki ile antilösemik etkinliği sahiptir. Ayrıca hücre büyümesi ve proliferasyonunda rol alan sitokinleri inhibe ederek apopitozisi indüklemektedir. Interlökin-2(IL-2) ise doğal öldürücü(NK) hücrelerin sitotoksik etkisini arttırıp, AML blastları üzerine antilösemik etki gösterir. IFN idame çalışmalarında PFS ve OS avantajı gösterilememiştir. ELAM02 çalışmasında, IL-2 bir yıl idame tedavi olarak kullanılmış ve herhangi bir sağkalım avantajı saptanmamıştır(9). Diğer bir çalışmada IL-2 idame tedavide histamin dihidroklorid(HDC) ile kombine olarak kullanılmış. Bu çalışmada IL-2 ile birlikte HDC alan grupta kontrol gruba göre 3 yıllık DFS anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (%40 & %26, p=0.02) (10) ve bu çalışma sonucu IL-2 ile HDC kombinasyonu EMA(European Medicines Agency) tarafından 2008 yılında TY1 olan AML hastalarında idame tedavide onay almıştır. Bunun yanı sıra AML' de idame tedavi olarak diğer bazı immünotedavi stratejilerini içeren (PR1 ve WT1 aşıları) çalışmalar devam etmektedir.

Lenalidomid

Lenalidomide çeşitli mekanizmalarla (NK hücre aracılı sitotoksiteyi artırmak, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi arttırmak ve sitokin salınımını arttırmak gibi) immün sistemi aktive etmektedir. Buna dayanılarak AML hastalarında kür oranını ve sağkalımı arttırmak amacıyla çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Her nekadar biyolojik etkileri gösterilmiş olsa bile, gerek monoterapi olarak gerekse 5-AZA ile kombine olarak idame tedavisinde kullanıldığında TY1'deki AML hastalarında sağkalımda bir düzelme gösterilememiştir(11).

Gemtuzumab Ozogamisin

Gemtuzumab ozogamicin (GO) calicheamicin ile konjuge insan anti-CD33 monoklonal antikorudur. Hem genç hem de yaşlı AML hastalarında TY1'de, idame tedavisinde kullanıldığında plaseboya göre herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir(12,13).

İmmün checkpoint inhibitörleri

Checkpoint inhibitörleri, tümör spesifik T hücrelerini aktive ederek immün yanıtı yeniden düzenlemektedirler.MDACC grup tarafından, AKHN için uygun olmayan yüksek riskli AML hastalarında, idame tedavisi olarak nivolumab 3 mg/kg kullanıldığı bir çalışmada 6. ve 12. ay TY süresi sırayla %79 ve %71 ve yine 12. ve 18. ay OS olasılığı %86 ve %67 olarak bulunmuş(14). AML de nivolumab idamesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

A.4.Küçük Moleküller

FLT-3 inhibitörleri

TY1 ile izlenen ve konsalidasyon tedavisi sonrası sorafenib 2x400 mg/gün idame tedavisi verilen hastaları içern SORAML çalışmasında, sorafenib grubunda plasebo grubuna göre, median 36 aylık takipte belirgin EFS avantajı gösterilmekle birlikte OS avantajı gösterilememiştir(15). Yaşlı hastalarda yapılan benzer bir çalışmada herhangi bir EFS veya OS avantajı gösterilememiştir(16). Sonuç olarak hem genç hem de yaşlı AML hastalarında konsalidaon sonrası sorafenib idame tedavisinin faydası gösterilememiştir. Faz 3 RATIFYçalışmasında, hem FLT3-ITD hem de FLT3-TKD inhibitörü olan midostaurin, 2x50 mg/gün olarak indüksiyon ve konsalidasyon tedavisi sırasında ve sonrasında 12 ay boyunca idame tedavisi olarak kulanılmış ve FLT3 mutasyonu olan olgularda EFS(8.0 vs 3.0 ay; p= .044) ve OS (74.7 vs 26.0 ay,p= .007)de standart tedaviye göre anlamlı düzelme gösterilmiştir (17). Kat bu çalışmada midostaurin, indüksiyon ve konsalidasyon sırasında da kullanıldığı için idame tedavideki rolünü değerlendirmek zordur. Giltertinibin indüksiyon ve kondsalidasyon tedavisi sonrası idame tedavide kullanıldığı ve placebo ile karşılaştırıldığı çalışma devam etmektedir(NCT02927262).

İzositrat dehidrojenaz (IDH) İnhibitörler

IDH mutasyonu olan relaps ve refrakter AML de IDH1 (ivosidenib) ve IDH2 (enasidenib) inhibitörlerinin etkinliği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra IDH1 veya IDH2 mutasyonu olan olgularda indüksiyon ve konsalidasyon tedavisi ile kombine olarak ivosidenib ve enasidenibin kullanıldığı ve etkinlik ve güvenirliklerinin araştırıldığı çalışma devam etmektedir (NCT02632708). Ön veriler, bu ajanların standart tedaviye ejklenmesi ile yeni tanı olgularda toplam yanıt oranını ORR %91 e kadar çıkmaktadır.Fakat idame tedavideki rolleri ile ilgili uzun süreli veriler henüz bulunmamaktadır.IDH2 mutasyonu olan olgularda AKHN sonrası enasidenib idame tedavisinin rolünün araştırıldığı Faz 1 çalışması devam etmektedir (NCT03515512).

Venetoclax

Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) oldukça selektif BCL-2 inhibitörü olup, Bcl-2 bağımlı lösemilerde etkili bir ilaçtır. Bcl-2 inhibisyonu, AML hücre dizilerinde ve lösemik blast, progenitör ve kök hücrelerde hücre ölümünü indüklemektedir.Yeni tanı yaşlı AML hastalarında özellikle de 75 yaş ve üstü, kötü sitogenetik özelliklere sahip ve sekonder AML olmak üzere, venetoclax ile HMA kombinasyonu ile yüksek yanıt oranı elde edilmiş ve güvenli bulunmuştur. Yeni tanı AML olup venetoclax + HMA kombinasyonu ile minimal kalıntı hastalık (MRD) negatif TY elde edilen yaşlı hastalarda venetoclax monoterapisi ile Faz 2 idame çalışması devam etmektedir. Venetoclax idame tedavisi özellikle yoğun kemoterapiler ve AKHN için uygun olmaytan yaşlı hastalar için düşünülebilinir.Fakat uzun süreli güvenlik, tolerebilite ve myelosupresyon durumu henüz bilinmemektedir.

B.AML'de Nakil Sonrası İdame Tedavisi Çalışmaları

AKHN sonrası relaps riski halen bir sorun olarak devam etmektedir. Hernekadar AKHN ile ilgili son dekatta olan ilerlemeler sayesinde relaps dışı mortalite azalmış olmakla birlikte, nakil sonrası relaps riskinde bir azalma henüz sözkonusu olmamıştır.AKHN sonrası relaps olan AML olgularının sonuçları oldukça kötü olup kurtarma kemoterapileri, donor lenfosit infüzyonu ve ikinci naklin getirdiği toksisiteler mevcuttur.Nakil sonrası idame tedavisi, preemptif tedaviden ayırt edilmelidir çünkü idame tedavi MRD negatif TY olan hastalara uygulanan bir tedavidir. Preemptif tedavi ise MRD saptandığı zaman uygulanan bir tedavidir. Nakil sonrası idame tedavisi için kullanılacak tedavi, ek yan etki yükü getirmeyecek ve GVHD tetiklemeyecek ,güvenli tedaviler olmalıdır. Nakil sonrası TY'ta olan AML hastalarındaki en önemli idame çalışmaları aşağıda özetlenmiştir.

B.1.Hipometile Edici İlaçlar

5-AZA, insan lösemik antijen DR-1 (HLA-DR) ve çeşitli tümör ilişkili antijen düzeylerini arttırır. Böylece nakil sonrası graft versus lösemi(GVL) etkisini arttırabilir ve daha iyi hastalık kontrolü sağlayabilir. Desitabin ise, DNA hipometilasyonu sonucu antilösemik etkisine ilaveten birtakım immünregulatuar özelliklere sahiptir(GVL etkisine zarar vermeden graft versus host hastalığı (GVHH) kontrolunde önemli olan regulatuar T hücrelerinin(Treg) aktivitesini ve CD8+ T hücre yanıtını arttırarak). 5-AZA, nakil sonrası AML hastalarında hem monoterapi hem de GO ile kombine olarak kullanılmıştır. Yine, oral AZA(CC-486)nın idame tedavide kullanıldığı Faz 1 çalışma devam etmektedir. Bir diğer Faz 1 çalışmada, decitabin nakil sonrası 50 ve 100. günlerde idame tedavisi olarak 5, 7.5, 10 ve 15 mg/m2/gün, beş gün, altı haftada bir olmak üzere uygulanmıştır.2 yıllık OS ve DFS %56 ve %48 olarak bulunmuştur (18).

B.2.Lenalidomid

Kompleks karyotie sahip, yüksek risk MDS ve AML olgularının yaklaşık %40-50 sinde beşinci kromozom uzun kolunda delesyon (del 5q) bulunmaktadır ve bu durum yoğun kemoterapilere yanıtı azaltmakta ve TY sadece %20-30 hastada elde edilebilmektedir. Bu olguların büyük kısmında TP53 mutasyonu da bulunmaktadır.Lenalidomid immünmodulatuvar bir ilaç olup GVL gelişimine katkıda bulunabilir.Bu nedenle AKHN sonrası idame tedavisi olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır.Faz 2 LENAMAINT çalışmasında, del5q olan 10 hastaya(1MDS, 9AML) nakil sonrası 1 yıl boyunca idame tedavide 10 mg/gün olarak başlanmış fakat GVHD tetiklemesi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Benzer durum MM hastalarında da görülmüş olup bu nedenle nakil sonrası idamede lenalidomid kullanımının faydası gösterilememiştir. Nakil sonrası lenalidomid idamesi ile ilgili olarak çeşitli doz ve süre çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

B.3.FLT-3 İnhibitörleri

AML olgularının yaklaşık %20-30 unda FLT3-ITD mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyon proliferasyon artışına ve diferansiasyonda azalmaya yol açmaktadır.Mümkünse TY1'de iken en kısa sürede AKHN yapılması önerilmektedir. Buna rağmen relaps sıklığı tedavi başarısızlığına yol açmaktadır.Randomize SORMAIN çalışmasında, sorafenib, AKHN sonrası 2 yıl süreyle idame tedavide kullanılmış ve FLT3-ITD pozitif hastalarda relaps ve ölüm riskinde önemli azalma görülmüştür(19). Yine AKHN sonrası idame tedavide quizartinibin kullanıldığı bir diğer çalışmada relaps riskinde azalma gösterilmiştir(20). FLT3-ITD pozitif AML hastalarında, AKHN sonrası TY1 de idame tedavide midostaurin ve giltertinibin kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç: AML de idame tedavisin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde idame tedavisi halen standart tedavinin bir parçası değildir. Bu alanda henüz cevaplanmamış birçok soru bulunmaktadır. Hedefe yönelik birçok tedavi ajanı, artık idame tedavide test edilmekte ve yeni klinik çalışmaların birçoğu idame tedavisini de AML tedavisine eklemektedir.

KAYNAKLAR:

1-Matteo Molica,Massimo Breccia,Roberto Foa,Elias Jabbour,Tapan M. Kadia. Maintenance therapy in AML: The past, the presentand the future. Am J Hematol. 2019;94:1254–1265.

2-Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1988;6(4):583-587.

3. Ferrero D, Crisà E, Marmont F, et al. Survival improvement of poorprognosis AML/MDS patients by maintenance treatment with lowdose chemotherapy and differentiating agents. Ann Hematol. 2014;93 (8):1391-1400

.4. Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, et al. Oral maintenance chemotherapy with 6-mercaptopurine and methotrexate in patients with acute myeloid leukemia ineligible for transplantation. J Korean Med Sci.2015;30(10):1416-1422.

5. Burnett A, Russell N, Freeman S, et al. A comparison of limited consolidation chemotherapy therapy or not, and demethylation maintenance or not in older patients with AML and high risk MDS: Long term resultsof the UKNCRI AML16 trial. Haematologica. 2015;(S1):100-513.

6. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 2019;133(13):1457-1464.

7. Roboz GJ, Montesinos P, Selleslag D, et al. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. Future Oncol. 2016;12
(3):293-302.

8. Boumber Y, Kantarjian H, Jorgensen J, et al. A randomized study of decitabine versus conventional care for maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia in complete remission. Leukemia. 2012;26(11):2428-2431.

9. Petit A, Ducassou S, Leblanc T, et al. Relevance of a 1-year maintenance therapy with interleukin-2 in the treatment of childhood acute myeloid leukemia: results from the French multicenter, phase III, randomized controlled SFCE trial, ELAM02. Blood. 2014;124(21):378.

10.Brune M, Castaigne S, Catalano J, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. Blood. 2006;108(1):88-96.

11. Wei A, Lewis ID, Hahn U, et al. Maintenance lenalidomide for adults aged 18–65 years with AML in first complete remission after intensive chemotherapy: a phase IB dose-escalation study of the Australasian leukemia and lymphoma group (allg). Blood. 2014;124:944.

12. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. Blood. 2010;115(13):2586-2591.

13. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood.
2013;121:4854-4860.

14. Kadia TM, Cortes J, Ghorab A, et al. Nivolumab (Nivo) maintenance (maint) in high-risk (HR) acute myeloid leukemia (AML) patients. J Clin Oncol. 2018;36(15):7014.

15. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16(16):1691-1699.

16.Serve H, Krug U, Wagner R, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2013;31(25):3110-3118.

17. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017;377:454-464.

18. Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(10):1761-1769.

19. Burchert B, Bug G, Finke J, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre sormain trial. Blood. 2018;132:661.

20. Sandmaier BM, Khaled S, Oran B, Gammon G, Trone D, Frankfurt O. Results of a phase 1 study of quizartinib as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in remission following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Am J Hematol. 2018;93(2):222-231.

CASTOR Çalışması

Sinan Demircioğlu[1]

1. Necmettin Erbakan Universitesi, Meram Tıp Fakü tesi, Hematoloji Bi im Dalı, Konya

Daratumumab, doğrudan tümöre sahip CD38'i hedefleyen bir insan IgGκ monoklona antikorudur (1). Daratumumab, doğrucan ve dolaylı antitumor aktiv'tesine ve apoptozun induksiyonu ochil olmak uzere çesitli etki mekanizmalarına sahiptir (2). Relaps/refrakter multipl miyelomu (MM) olan önceden tedavi görmüş ağır hastalarda, te k ajan daratumumab %31 lik bir genel yanıt oranı ve 20.1 ay ık bir medyan genel sağkelim ile ilişkilendirilmiştir (3). Bu calısma da R/R MM hasta arında tek başına bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde daratumumabın randomize bir faz 3 çalışmasının önceden belirlenmiş bir ara analizinin sonuçların bildirilm ştir (4).

Çok merkezli, randomize, açık etiketli, Faz 3 çalışmaya R/R MM hastalar dahil edildi. Bir kola daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVd) verilirken kontrol grubuna bortezomib, deksametazon (Vd) verildi. Daratumumab koluna 251 hasta kontrol grubuna 247 hasta alındı. Ortanca 7,4 aylık bir takip süresinden sonra daratumumab grubunda 67 hasta, kontrol grubunda 122 hasta olmak üzere toplam 189 hastalık i er emesi veya ölüm vakası meydana geldi. On iki aylık progresyonsuz sağ kalım (PFS) daratumumab kolunda %60,7 kontrol kolunda %26,9 saptandı. Medyan PFS'e daratumumab kolunda ulaşılamazken, kontrol kolunda 7,2 ay bulundu. Tüm yanıt oranı (ORR) daratumumab kolunda %82,9, kontrol kolunda %63,2 saptandı (p <0,001). Daratumumaba bağlı infüzyon a ilişkili reaksiyon hastaların %45..3'ünde bildirildi. En az bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların yüzdesi, daratumumab grubunda ve kontrol grubunda benzerd' (sırasıyla %7.4 ve %9.3) (4).

Sonuç olarak DVd kombinasyonu ile Vd kombinasyonuna göre daha uzun PFS süreleri, daha erken, daha derin ve daha kalıcı yanıtlar elde edilmistir. Daratumumaba bağl infüzyonla ilişkili reaksiyon sık görülmesine rağmen yan etkiye bağl tedaviyi bırakma oranları her 'ki grupta benzer bulunmuştur.

REFERANSLAR:

1. de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Kil ing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. J Immunol. 2011;
2. Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, Van Egmond M, Lammerts Van Bueren JJ, Mutis T, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. MAbs. 2015;
3. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multip e myeloma. Blood. 2016;
4. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Massz T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;

Relaps/Refrakter Multiple Miyelom Hastalarında Pomalidomid Deneyimi - Türkiye'den Çok Merkezli Bir Çalışma

Ahmet Sarıcı[1], Mehmet Ali Erkurt[1], Fehmi Hindilerden[2], Ömer Ekinci[4], Jale Yıldız[4], Mehmet Sinan Dal[4], Metin Bağcı[5], Tuba Hacıbekiroğlu[6], Mehmet Hilmi Doğu[7], Sinem Namdaroğlu[8], Abdulkadir Baştürk[5], Emine Gültürk[9], Mustafa Merter[3], Buğra Sağlam[10], Sinan Demircioğlu[11], Düzgün Özatlı[12], Turgay Ulaş[13], Serdal Korkmaz[14], Bülent Eser[15], Fevzi Altuntaş[4,16]

1. İnönü Üniversitesi, Hematoloji bilim dalı, Malatya, Türkiye.
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
3. Fırat Üniversitesi, Hematoloji bilim dalı, Elazığ, Türkiye
4. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği ve Aferez Ünitesi, Ankara, Türkiye.
5. Selcuk Üniversitesi, Hematoloji bilim dalı, Konya, Turkiye.
6. Sakarya Universitesi, Hematoloji bilim dalı, Sakarya, Türkiye.
7. Liv Hospital Ulus, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
8. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye.
9. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.
10. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Turkiye.
11. Necmettin Erbakan Universitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji bilim dalı, Konya, Türkiye.
12. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Hematoloji bilim dalı, Samsun, Türkiye.
13. Near East Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Lefkoşa, Kıbrıs.
14. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Arastırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği ve Aferez Ünitesi, Kayseri, Türkiye.
15. Medical Park Antalya Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Turkiye.
16. Ankara Yıldırım Beyazıt Universitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji bilim dalı, Ankara, Türkiye.

Amaç: Pomalidomid, yeni nesil bir talidomid analoğudur. Tek ajan olarak veya düşük doz deksametazon ile kombinasyon halinde etkinliği, relaps / refrakter Multipl Miyelom (MM) tedavisinde gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, relaps / refrakter MM'li hastalarda pomalidomid tedavisinin ülkemizdeki çok merkez deneyimlerini paylaşmaktır.

Materyaller ve Metotlar: 15 merkezden yetmiş üç hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ortanca 6 ay takip edildi. Pomalidomidden önce en az bir basamak tedavi alan relaps / refrakter MM hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların ISS, R-ISS ve ECOG skorları ve tedaviye bağlı yan etkiler değerlendirildi.

Sonuçlar: Medyan 6 aylık takip sonucunda hastaların % 36'sı (26/72) progresyon gösterdi. Tahmini medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 29 ay bulundu. Cox regresyon analizi, sadece ECOG'un PFS'yi etkilediğini, miyelom alt tipinin, ISS ve R-ISS skorlarının PFS'yi etkilemediğini gösterdi. Popülasyonumuzda pomalidomid tedavisinin en yaygın yan etkileri nötropeni, enfeksiyon, anemi ve trombositopenidir.

Değerlendirme: Çalışmamızda, pomalidomid ile tedavi edilen relaps / refrakter MM hastalarında ECOG skorunun sağkalımda etkili olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu nedenle, uygun vakalarda tedaviden önce her hasta için ECOG skorunun değerlendirilmesini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Multiple miyelom, pomalidomid, ECOG, nötropeni, immunmodulator ilaçlar

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Karakteristik Özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	33 (45,2%)
Kadın	44 (54,8%)
Yaş, medyan (min-maks)	67 (47-94)
Pomalidomid öncesinde kaç sıra tedavi, medyan (min-maks)	3 (1-6)
Takip süresi (ay) medyan (min-maks)	6 (2-34)
Hg, pomalidomid öncesi medyan (min-maks)	10.1 (6.2-14.8)
Nötrofil, pomalidomid öncesi medyan (min-maks)	2.39 (0.44-9.9)
Trombosit, pomalidomid öncesi medyan (min-maks)	139 (17-232)
LDH, pomalidomid öncesi medyan (min-maks)	210 (73-1477)
GFR medyan (min-maks)	74 (7-114)
Beta-2 mikroglobulin medyan (min-maks)	5.2 (1.9-33)
Miyelom alt tipi	
IgA	42 (57.5%)
IgG	17 (23.3%)
Hafif zincir	14 (19.2%)
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	
0	6 (8.2%)
1	42 (57.5%)
2	18 (24.7%)
3	7 (9.6%)

Tablo 2. Hastaların ISS ve R-ISS prognostik skorlama sistemlerine göre dağılımı

ISS	
1	9 (12.3%)
2	31 (42.5%)
3	32 (43.8%)
Bilinmeyen	1 (1.4%)
R-ISS	
1	7 (9.6%)
2	50 (68.5%)
3	13 (17.8%)
Bilinmeyen	3 (4.1%)

Tablo 3. Pomalidomid ile tedavi sırasındaki yan etkiler

Dermatolojik döküntü (%)	5/66 (7.6%)
Nötropeni (%)	42/66 (63.6%)
Anemi (%)	33/66 (50%)
Trombositopeni (%)	29/66 (43.9%)
Diyare (%)	4/66 (6.1%)
Konstipasyon (%)	8/66 (12.1%)
Pnömoni (%)	17/66 (25.7%)
Hipertansiyon (%)	9/66 (13.6%)
Diğer infeksiyonlar (%)	21/66 (31.8%)
Kanama (%)	1/66 (1.5%)
Hepatotoksisite (%)	4/66 (6,1%)
Nötropenik ateş (%)	17/66 (25,7%)
Ödem	6/66 (9,1%)

Tablo 4. Progresyonu etkileyen faktörler (p değeri)

Parametreler	p değeri
R-ISS	0.653
ISS	0.747
Myeloma alttipi	0.330
Pomalidomid öncesi kaç sıra tedavi aldığı	0.727
ECOG (Pomalidomid öncesi)	**0.013**

Abdulkadir Baştürk	29, 43
Abdullah Karakuş	36, 46
Ahmet Kürşad Güneş	34
Ahmet Sarıcı	14, 27, 42, 52
Ali Doğan	16
Anıl Tombak	5
Arzu Tarakçı	40
Aslı Yıldırım	14,27
Atakan Tekinalp	11, 23, 24
Ayşe Kaya	5
Ayşegül Binboğa Çölbeyi	35
Bahar Uncu Ulu	15
Batuhan Erdoğdu	43
Berrin Balık Aydın	7
Bilal Aygün	6
Burcu Altındağ Avcı	45
Burcu Aslan Candır	18
Burhan Turgut	17, 42, 45
Bülent Eser	5
Can Boğa	6
Cenk Sunu	38
Çağla Sarıtürk	6
Çiğdem Özdemir	26
Derya Şahin	4
Elif Suyani	15
Emel İşleyen	13
Emine Begüm Coşkun	10
Emine Gültürk	19
Erdoğan Soyuçen	20
Erkan Maytalman	6
Ersin Bozan	37
Fadime Ersoy Dursun	28
Fatih Saçkan	40
Fatma Kaçar	40
Fatma Pulgat	41
Fevzi Altuntaş	4, 5, 8, 9, 18, 21, 22, 31, 31, 37
Filiz Yavaşoğlu	26
Funda Ceran	13, 35
Gonca Gülbay	12
Gökhan Tazegül	32
Gülsan Türköz Sucak	15
Gülsüm Özet	13, 35
Hacer Berna Afacan Öztürk	5
Hadi Sasani	17
Hakan Özdoğu	6
Harika Gözde Gözükara Bağ	14, 27, 42
Hasan Ali Altunbaş	20
Hatice Zeynep Dikici	11, 23, 24
Hikmetullah Batgi	33
Hilmi Uysal	20
İbrahim Boğa	6
İlhami Berber	14, 27, 42
İlknur Kozanoğlu	6
İsmet Aydoğdu	5, 14
Jale Yıldız	9
Kübra Oral	30
Leman Acun Delen	14
Levent Ündar	20
M. Seda Aydın	13, 15
M. Sezgin Pepeler	13
Mehmet Ali Erkurt	5, 42
Mehmet Bakırtaş	5, 8
Mehmet Dağlı	29, 43
Mehmet Doğan	10
Mehmet Hilmi Doğu	5
Mehmet Sinan Dal	4, 5, 8, 9, 18, 21, 22, 31, 37
Merih Kızıl Çakar	4, 8, 9, 18, 21, 22, 31, 37, 48
Metin Bağcı	5, 29, 43
Mikail Dağ	40
Muhammet Ateş	13
Muhammet Cemal Kızılarslanoğlu	40
Murat Albayrak	5
Mustafa Kemal Yeniay	13
Mustafa Merter	5, 41
Nermin Keni Beğendi	40
Nurcan Kırıcı Berber	14, 27, 42
Nurhan Ahu Baysal	31
Orhan Ayyıldız	7, 36, 46
Orhan Kemal Yücel	20
Ozan Salim	20, 32
Ömer Ekinci	5
Özcan Çeneli	11, 23, 24
Özkan Ulutaş	14, 27, 42
Özlem Beyler	35
Özlem Çağaşar	14, 27
Samet Yaman	22
Serdal Korkmaz	5
Serhat Çelik	5
Serhat Sayın	29, 43
Semih Başçı	36
Sevaş Akpınar	45
Simten Dağdaş	13, 35
Sinan Demircioğlu	11, 23, 24, 51
Şahika Zeynep Akı	15
Şule Özdemir Armağan	40
Taha Ulutan Kars	11, 23, 24
Tahir Darçın	21
Tayfur Toptaş	32
Turgay Ulaş	5, 32
Utku Iltar	20, 44
Ünal Ataş	20, 32
Vehbi Demircan	36, 46
Yasin Furkan Çağın	42
Yasin Kalpakçı	25
Zeynep Arzu Yeğin	15