

47. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

■ Bildiri Özetleri
Tartışmalı Poster Bildiriler

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-01 Referans Numarası: 399

HOMOZİGOT ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİNDE RİVAROKSABAN TEDAVİSİ: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

Umut Yılmaz¹, Adnan Nuri Güzel², Tülin Tiraje Celkan³, Dilek Keskin⁴, Muhlis Cem Ar¹

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

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

³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

⁴İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Antitrombin (AT), faktör Xa ve diğer koagülasyon faktörlerinin bir kısmını inhibe eden doğal bir antikoagülandır. Heterozigot AT eksikliği iyi bilinen kalıtsal trombofili nedenlerinden biri olsa da homozigot AT eksikliği nadiren hayatla bağdaşmakta ve etkilenen hastalar küçük yaştan itibaren hayatı tehdit edici trombotik olaylarla karşılaşmaktadır. AT eksikliği olan hastaların tedavisinde AT konsantreleriyle birlikte heparin türevleri, warfarin, direkt oral antikoagülanların kullanılabilir. Özellikle homozigot AT eksikliği olan hastalar için uygun tedavi yönteminde uzlaş yoktur. Bu yazıda kliniğimizde takip edilen homozigot AT eksikliği olan bir hastada rivaroksaban deneyimimizi paylaşmayı ve literatürdeki diğer benzer vakalarla konuyu tartışmayı amaçladık.

Olgu: 30 yaşında kadın hasta, homozigot AT eksikliği ve tekrarlayan trombozlar nedeniyle 2019 yılında düzenli taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonları ve enoksaparin tedavisiyle izlenmekteydi. TDP transfüzyonları sırasında şiddetli alerjik reaksiyonlar geçirmesi üzerine tedavisi değerlendirilen hastanın öyküsünde anne ve babasının akraba oldukları (amca çocukları) ve hayatın ilk yılından itibaren çok sayıda hayatı tehdit eden trombotik olay geçirdiği gözlemlendi. Bu trombotik olaylar içinde renal ven trombozu, tekrarlayan mezenterik ven ve alt ekstremiteler derin ven trombozları (DVT) vardı. AT düzeyi ve Anti Faktör Xa aktivitesi tüm değerlendirmelerde ölçülebilir sınıran altında kalmıştı. Hasta; geçirdiği trombotik hadiseler nedeniyle sağ nefrektomi, intestinal rezeksiyon operasyonları geçirmişti. Etketif INR düzeyilerindeki warfarin tedavisi veya enoksaparin tedavisi altında gelişen trombozları olduğu da gösterilmişti. Hasta; kısa bağırsak sendromu nedeniyle malnütrisyon kliniğindeydi ve tekrarlayan staz ülserleri ve staz dermatitleri yaşamaktaydı. İki yıldır devam eden düzenli TDP transfüzyonları altında enoksaparin tedavisiyle trombotik olay yaşamamıştı ve Anti-Faktör Xa aktivitesi bu tedaviyle 0.21U/L olarak saptanmıştı. Hastanın yaşadığı şiddetli alerjik reaksiyonlar nedeniyle TDP transfüzyon planına devam edilemeyeceğine karar verildi ve rivaroksaban başlandı. Kısa bağırsak sendromu nedeniyle malabsorbsiyonu olan hasta- da rivaroksabanın biyoyararlanımının yetersiz olabileceği endişesiyle günlük doz ikiye bölünerek uygulandı (20mg/gün). Bu dozda gelişen ekimozlar nedeniyle, rivaroksaban 15 mg/gün dozuna düşüldü. Bir yıl sonunda vajinal kanama ve epistaksis olması nedeniyle rivaroksaban dozu 7.5 mg/gün'e inildi. Rivaroksaban başladıktan sonraki 18 aylık sürede trombotik olay geçirmeyen hastanın 7.5mg/gün rivaroksaban kullanırken bakılan 0.saat ve 3. saat Anti Faktör Xa aktiviteleri sırasıyla: 1.36 U/ml ve 2.06 U/ml saptandı. Hasta bu yazının yazıldığı tarih itibarıyla 1 yıldır staz ülseri yaşamamaktadır. Kaybettirdiği vücut ağırlığını geri alarak tekrar 50 kg üzerine çıkmış ve 7.5mg/gün dozda rivaroksaban tedavisine devam etmektedir.

Tartışma: Olguda heparin türevlerinin AT desteği (konsantre veya TDP) olmadan başarısız olması, bu ilaçların AT bağımlı mekanizmalarla etki etmesine bağlanmıştır. Warfarin tedavisinin etkin olmayışında, warfarinin AT dışındaki diğer önemli iki doğal antikoagülan olan protein C ve protein S düzeylerini azaltması ve kısa bağırsak sendromunun warfarinin farmakokinetiğinde yarattığı değişiklikler etken olmuş olabilir. Direkt faktör Xa inhibitörleri AT'den bağımsız etki mekanizmalarıyla, AT eksikliği olan hastaların tromboprofilaksisinde uygun seçenekler olabilirler. Olgudaki hastanın enoksaparin ve warfarin altında trombotik olaylar yaşamış olmasına rağmen, rivaroksaban ile 18 aydır tromboemboli geçirmemiş olması, direkt faktör Xa inhibitörlerinin AT eksikliğinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Literatürde AT eksikliği olan hastalarda edoksaban ve rivaroksaban tedavileri ile etkili tromboz profilaksisi yapılan olgular bildirilmiş olup AT eksikliğinde bu ilaçların daha kapsamlı araştırılmasını teşvik etmektedir.

Anahtar Kelimeler: rivaroksaban, AT eksikliği

Kaynaklar

- 1- Zuk J, Papuga-Szela E, Zareba L, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a single-center cohort study [published correction appears in Int J Hematol. 2021 Jan 5;]. Int J Hematol. 2021;113(2):190-198. doi:10.1007/s12185-020-03012-7
- 2- Undas A, Goralczyk T. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a series of 33 patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(6):438-442. doi:10.1097/MBC.0000000000000613
- 3- Van Bruwaene L, Huisman A, Urbanus RT, Versluys B. Heparin-resistant Thrombosis Due to Homozygous Antithrombin Deficiency Treated With Rivaroxaban: A Case Report. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(8):658-660. doi:10.1097/MPH.0000000000000608
- 4- Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. Thromb Res. 2020;196:276-282. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.002

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-02 Referans Numarası : 298

TRİGLİSERİT AFEREZİNDE FARKLI REPLASMAN SIVILARININ KARŞILAŞTIRILMASI : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gözde Kurtuluş¹, Tuğrul Elverdi¹, Serdar Şahin², Selin Küçükyurt Kaya¹, Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören¹, Pınar Kadoğlu², Muhlis Cem Ar¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji

Ailesel hipertrigliseridemi en sık görülen eksiklik lipoprotein lipaz (apoC2) eksikliğidir. Hipertrigliseridemi aferezinde plazmalı (PRS) ve albüminli (ARS) replasman sıvısının trigliserit düşürücü etkinliği üzerine karşılaştırmalı çalışma yoktur. Teorik olarak lipoprotein lipaz içermesi sebebiyle PRS etkinliğinin yüksek olması beklenirken, yan etki ve teknik problemler sebebiyle sık tercih edilmemektedir. Bu çalışmayla PRS ve ARS arasında etkinlik farkının araştırılması planlanmıştır.

2012 – 2019 yılları arasında tek merkezde 23 hastada farklı zamanlarda yapılan toplam 109 aferez seansı öncesinde ve sonrasında bakılan trigliserit düzeyleri ve hipolipidemik tedaviler dosyalarından retrospektif olarak çıkarılmıştır. PRS, ARS (human albumin) ve her ikisinin de kullanıldığı (MRS) 3 farklı replasman grubu tanımlanmıştır. Non-parametrik testlerle işlemin verimi ve farklı replasman grupları istatistik olarak kıyaslanmıştır. 3 grup ve sonuçları tabloda özetlenmiştir.

Ailesel hipertrigliseridemi en sık görülen eksiklik lipoprotein lipaz (apoC2) eksikliğidir. Hipertrigliseridemi aferezinde plazmalı (PRS) ve albüminli (ARS) replasman sıvısının trigliserit düşürücü etkinliği üzerine karşılaştırmalı çalışma yoktur. Teorik olarak lipoprotein lipaz içermesi sebebiyle PRS etkinliğinin yüksek olması beklenirken, yan etki ve teknik problemler sebebiyle sık tercih edilmemektedir. Bu çalışmayla PRS ve ARS arasında etkinlik farkının araştırılması planlanmıştır.

2012 – 2019 yılları arasında tek merkezde 23 hastada farklı zamanlarda yapılan toplam 109 aferez seansı öncesinde ve sonrasında bakılan trigliserit düzeyleri ve hipolipidemik tedaviler dosyalarından retrospektif olarak çıkarılmıştır. PRS, ARS (human albumin) ve her ikisinin de kullanıldığı (MRS) 3 farklı replasman grubu tanımlanmıştır. Non-parametrik testlerle işlemin verimi ve farklı replasman grupları istatistik olarak kıyaslanmıştır. 3 grup ve sonuçları tabloda özetlenmiştir.

Toplam 23 hastanın (10 kadın, 13 erkek) yaş ortancası 31 (20-57) idi. Tüm seanslar Fresenius Comtec 2010 aferez cihazı ile santifüjle ve sürekli akım tekniği ile yapılmıştır. Bilgi eksikliği sebebiyle sadece 96 işlem incelenmiştir. Tüm hastalar omega3 yağ asidi ve 1 hasta dışındaki (miyotoksiste) tüm hastalar fibrat kullanmaktaydı. İşlem öncesi her 3 grupta trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0.278). Her 3 işlemle de işlem sonrası anlamlı trigliserit düşüşü sağlanmıştır. 3 farklı işlem karşılaştırması için, işlem öncesi ve sonrası trigliserit farklarının ortancaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Karışık gruptaki plazma miktarı değişkendi. İnsülin infüzyonu alan ve almayan gruplarda 3 grup arası anlamlı farklılık görülmemiştir. Trigliserit eşiği 500-800 ve 1000 mg/dl nin altına düşen değerler açısından incelendiğinde 3 grup arasında farklılık görülmemiştir. Sadece ARS ile plazma olan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ARS ve

PRS gruplarının tek başlarına anlamlılık gösterecek istatistiki güce sahip olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmayla PRS'ın trigliserit aferezinde avantajı olmadığı bulunmuştur. Daha fazla hasta sayısı, daha heterojen olmayan gruplarla ve insülin infüzyonunun etkisi de katılarak yapılacak çalışmalarla plazma kullanımının ek katkısı olup olmadığı araştırılmalıdır

Anahtar Kelimeler: hipertrigliseridemi, plazma değişimi, replasman sıvısı

Tablo 1.

	PRS (n=13)	ARS (n=14)	MRS (n=69)	
Tg önce (median-IQR25-75)	1358 (1140-1795)	1375 (1303-2862)	1293 (1151-1988)	
Tg sonra (median-IQR25-75)	919 (700-1104)	1092 (630-1389)	856 (625-1165)	
fark (median-IQR25-75)	533 (218- 809)	669 (0-2065)	646 (189-1239)	P=0.886
	p= 0.002	p= 0.008	p= 0.000	

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-03 Referans Numarası : 361

APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ DENEYİMİ: TÜRKİYE ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Fergün Yılmaz¹, Tarık Ercan¹, Aylin Yılmaz¹, Ali Ünal², Serhat Çelik², Eren Gündüz³, Fatih Yaman³, Ünal Atas⁴, Ozan Salim⁴, İrfan Yavaş⁵, Atakan Turgutkaya⁵, İnci Alacacıoğlu⁶, Aylin Fatma Karataş⁶, Onur Kırğızlar⁷, Tuğcan Kırğızlar⁷, Mustafa Merter⁸, Pınar Tarkun⁹, Vildan Özkocaman¹⁰, Müzeyyen Aslaner Ak¹¹, Öznur Aydın¹², Fatma Keklik¹³, Tayfur Toptaş¹, Tülin Tuğlular¹, Işık Kaygusuz Atagündüz¹

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

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

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

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

⁵Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

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

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

⁹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

¹⁰Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹²Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

¹³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Aplastik anemi(AA), pansitopeni, retikulositopeni ve kemik iliğinden normal hematopoetik hücrelerin yerini yağ dokusunun alması ile karakterize bir kemik iliği yetmezliğidir. Vakaların çoğunda patogenezde immün mekanizmalar sorumludur ve bu nedenle immunsupresif tedavi(IST) ve allojeneik kök hücre nakli(AKHN) tedavinin temelini oluşturur. Çalışmamızda ATG+CSA tedavisinin aplastik anemi hastalarındaki etkinlik ve güvenilirliğini çok merkezli gerçek yaşam verisi olarak değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç / Yöntem: Çalışmamıza aplastik anemi tanısı ile ATG+CSA tedavisi alan 13 merkezden toplam 80 hasta dahil edildi. Hasta ve tedavi verileri ilgili merkezlerin arşiv kayıtlarından tarandı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 80 hastadan(45 erkek [%56.3], 35 kadın [%43.7]) 68(%85) hasta primer, 12(%15) hasta ise sekonder AA tanısı aldı. Sekonder nedenler arasında en sık hepatit ilişkili AA mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 24(17-72) idi. 65 yaş üstü hasta sayısı ise 9(%11.2)'du. Tedavi alan hastaların %87.5'i(70 hasta) ciddi ve çok ciddi AA iken 10 hastanın (%12.5) ciddi olmayan AA tanısı mevcuttu. Ciddi olmayan AA hasta grubunda tedavi endikasyonu derin trombositopeni, transfüzyon ihtiyacına neden olan anemi ve nötrofopeni zemininde tekrarlayan nötrofopenik ateş olduğu görüldü. Tanı anında hastaların ortalama nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri 450/microl(0-1880), 7.6gr/dl(3.6-11.7) ve 14000/microl(0-79000) idi. Kemik iliği selülaritesi ortalama %5(1-20) olarak saptandı. Kemik iliğinden sitogenetik analiz 72 hastada (%90) yapıldı. Metafaz elde

edilen hastalarda sitogenetik anomali saptanmadı. PNH klonu hastaların %11.2'sinde pozitif ve ortalama düzeyi %1.8 (0.5-7.2) idi.

Hastaların aldığı tedaviler değerlendirildiğinde 58 hasta (%72.5) ATG ve CSA kombinasyonu ± metilprednizolon alırken 3 hasta (%3.75) tekli tavşan ATG, 16 hasta (%20) CSA ± metilprednizolon ve 2 hasta CSA ve eltrombopag kombinasyonu, bir hasta ise ATG + CSA + eltrombopag kombinasyonu ile tedavi edildi. 65 yaş üstü 9 hastanın 4'ü (%44.4) ATG + CSA kombinasyonu alırken 2'si CSA + eltrombopag ile ve diğer hastalar ise CSA ± metilprednizolon ile tedavi edildi.

Hastaların %41'inde kısmi yanıt (KY) elde edilirken tam yanıt (TY) oranı %18.75 idi. Hastaların %35'i ise tedaviye refrakter idi. Diğer hastalarda ise ilk 1 ay için exitus oldukları veya takiplerine devam etmedikleri için yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. ATG + CSA tedavisi alan hasta grubu değerlendirildiğinde ise TY ve KY oranları sırası ile %20.6 ve %34.4 olduğu görüldü. Yanıt alınan hastaların %32'sinde nüks gelişti ve 2.basamak olarak eltrombopag, AKHN ve 1. basamakta tekli CSA veya ATG alan hasta grubunda kombinasyon tedavisi verildi. İkinci basamak tedavi sonrası 3 hasta refrakter kabul edilirken diğer hastalarda en az KY elde edildi. Hastaların takibinde sadece bir hastada akut miyeloid lösemi'ye (AML) progresyon izlendi

Yan etki olarak hastalarda en sık enfeksiyon (31 hasta (%38.75)) izlendi. En sık izlenen enfeksiyonlar ise pnömoni, sepsis cilt enfeksiyonları idi. Grade 3/4 yan etki toplam 11 hastada (%13.8) izlendi. Sadece 2 (%2.5) hastada invaziv fungal enfeksiyon (invazif akciğer enfeksiyonu ve hepatosplenik kandidiazis) mevcuttu. Diğer izlenen yan etkiler hipertansiyon (2 hasta), serum hastalığı (3 hasta), akut böbrek yetmezliği (17 hasta), diş eti hipertrofisi (3 hasta), karaciğer toksisitesi (6 hasta) ve hirsutizm (1 hasta) olarak raporlandı.

Ölüm oranı %33.75 (27 hasta) idi. Ölen hastaların %74'ü son kontrolde refrakterdi. Ölüm nedenleri bir hastada AML progresyonu, bir hastada ani kardiyak arrest iken iki hastada bilinmemekteydi. Diğer hastaların ise ölüm nedeni enfeksiyon idi.

Tartışma: ATG ve CSA içeren immunsupresif tedaviler halen AKHN yapılamayacak hastalarda etkin bir tedavi seçeneğidir. Ancak IST için uygun olmayan ve relaps/refrakter hastalar için etkin ve güvenilir tedavilere halen ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Aplastik anemi,immunsupresif tedavi,ATG+CSA

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-04 Referans Numarası: 136

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ GERİATRİK BESLENME RİSK İNDEKSİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ

Hasan Sözel¹, Ünal Atas², Utku İltar², Orhan Kemal Yücel², Ozan Salim², Levent Ünder²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Giriş: Kanser hastalarındaki kaşeksi ile kötü prognoz arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL) hastalarda geriatrik beslenme risk indeksinin (GBRI) prognostik değeri az sayıda çalışmada ele alınmıştır ve net değildir. Bu çalışma, DBBHL hastalarında GBRI'yi analiz etmek ve DBBHL'deki prognostik değerini araştırmak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınan onay sonrası (tarih ve onay numarası: 28/04/2021/KAKEK-201), Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde 2008-2020 yılları arasında tanı konulmuş DBBHL hastalarının arşiv kayıtları geriye dönük olarak incelendi. 18 yaşın üzerinde, R-CHOP ile tedavi edilmiş ve tam klinik verileri elde edilmiş 206 DBBHL hastası çalışmaya dahil edildi. Transforme DBBHL veya merkezi sinir sistemi lenfoması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar beslenme durumuna göre GBRI tabanlı iki gruba ayrıldı. GBRI: 1.489 x serum albümin seviyesi (g/L) + 41.7 x [gerçek vücut ağırlığı (GVA)/ ideal vücut ağırlığı (İVA) (kg)] formülü ile hesaplandı. GVA, İVA'dan yüksekse, hesaplamamızda GVA/İVA oranını 1 olarak kabul edildi. Youden endeksi tarafından belirlenen GBRI'nin optimal eşik değeri ≤104.238 ve eğrinin altındaki alan (AUC) değeri 0.603 (%95) olmuştur (duyarlılık = %81.25, özgüllük = %38.1).

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 206 hastanın yaş ortalaması 58.57 ± 13.86 yıl olup, bunların %54.4'ü erkek, %45.6'sı kadındı. Hastaların toplam %69,4'ü ($n=143$) GBRİ ≤ 104.238 grubunda ve %30,6'sı ($n=63$) GBRİ >104.238 grubundaydı. B semptomları ve ektranodal hastalık insidansı GBRİ ≤ 104.238 grubunda daha yüksekti ($p < 0.001$). GBRİ ≤ 104.238 grubundaki hastalarda hemoglobin, mutlak lenfosit sayısı ve albümin değerleri daha düşük iken ($p < 0,001$) C-reaktif protein ($p < 0,001$), laktat dehidrogenaz ($p < 0,001$) ve beta-2 mikroglobulin ($p = 0,001$) değerleri daha yüksekti. GBRİ ve R-IPİ arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir negatif korelasyon gözlemlendi ($p < 0.001$). 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PS) oranları ≤ 104.238 ve >104.238 gruplarında sırasıyla %60,2 ve %69,8 idi. Gruplar arasında PS açısından anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.361$). 5 yıllık genel sağkalım (GS) oranları ≤ 104.238 ve >104.238 gruplarında sırasıyla %51.2 ve %78,5 idi ve GNRI ≤ 104.238 olan hastaların GS'si, GNRI >104.238 olan hastalarinkinden anlamlı derecede düşüktü ($p = 0.001$).

Tartışma: Literatürde, DBBHL hastalarında GBRİ'nin prognostik bir gösterge olup olmadığını araştıran uzak doğuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. 476 hastayla yapılan retrospektif Japon çalışmasında, GBRİ'nin DBBHL hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir. İleri yaştaki (>65 yaş) 451 DBBHL hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada, bu hastalarda hem GBRİ hem de Charlson Komorbidite İndeksi prognostik göstergeler olarak bulunmuştur. Matsukawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada 615 DBBHL hastası değerlendirilmiş ve düşük GBRİ'nin NCCN-IPİ'den bağımsız olarak kötü bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir. 228 hastayı içeren ve DBBHL hastalarında GBRİ ve sarkopeninin prognostik etkisini araştıran bir kohort çalışmasında, kombine bir GBRİ ve sarkopeni modelinin NCCN-IPİ'den bağımsız olarak prognostik bilgi sağlayabileceğini gösterilmiştir. Öte yandan, 267 DBBHL hastasının malnütrisyon durumlarına göre gruplandırıldığı ve değerlendirildiği bir Çin çalışmasında, tek değişkenli analizlerde malnütrisyon grubundaki hastalarında kötü GS olduğu; ancak bu anlamlılığı, NCCN-IPİ bağlamında tabakalı veya çok değişkenli analizlerden sonra kaybolduğu bildirilmiştir. Yaptığımız nispeten büyük ve tek merkezli çalışmada, DBBHL hastalarında GBRİ'nin prognostik rolünü araştırdık ve düşük bir GBRİ'nin kötü prognostik gösterge ile ilişkili olduğunu saptadık. GBRİ ucuz, invaziv olmayan ve kolay erişilebilir; bu nedenle de klinik olarak yararlı bir prognostik gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Geriatrik Beslenme Risk İndeksi, Prognostik Gösterge

Kaynaklar

1. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1345-1350.
2. Simning A, Conwell Y. Suicidal Ideation and Social Capital: Community Matters. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(1):48-49.
3. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244.
4. Li Z, Guo Q, Wei J, et al. Geriatric nutritional risk index is not an independent predictor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Biomarkers*. 2018;21:813-820.
5. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Geriatric nutritional risk index as a prognostic factor in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2018;97:999-1007.
6. Lee S, Fujita K, Morishita T, et al. Prognostic utility of a geriatric nutritional risk index in combination with a comorbidity index in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;192(1):100-109.
7. Matsukawa T, Suto K, Kanaya M, et al. Validation and comparison of prognostic values of GNRI, PNI, and CONUT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2020;99(12):2859-2868.
8. Go S I, Kim HG, Kang MH, et al. Prognostic model based on the geriatric nutritional risk index and sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2020;20(1):439.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-05

Referans Numarası: 346

COVID -19 İLE İLİŞKİLİ DİRENÇLİ ITP OLGUSU VE TEDAVİSİ

Gizem Çilsaat¹, Selin Eyüpoğlu¹, Yasemin Özsüreççi², Şule Ünal¹, Fatma Gümrük¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Giriş: Covid19 enfeksiyonunda erişkinlerde mortalite çoğunlukla akut respiratuar sendrom, kardiyak komplikasyonlar ve tromboembolik olaylar ile ilişkili olmakla birlikte hem erişkin hem çocukta gözlenen hematolojik komplikasyonların da mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Covid19'a ikincil ITP vakaları literatürde bildirilmiştir. Burada Covid19 ile ilgili sistemik bulgusu olmayan; ancak dirençli trombositopenisi bulunan ilginç bir Covid19 ile ilişkili dirençli ITP olgusu ve tedavisi sunulacaktır.

Olgusu: 17 yaşında sağlıklı kız hasta; son 1 haftadır alt ekstremitelerinde başlayan peteşilerinin oral mukozasına da yayılması nedeniyle başvurduğu merkezde trombositopenisi (PLT: $7 \times 10^9/L$) saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenede alt ekstremitelerde yoğun; üst ekstremitelerde daha az yoğunlukta; oral mukozada dahil tüm vücutta yaygın peteşiler saptandı; hepatosplenomegali ve LAP palpe edilmedi. Diğer sistem muayeneleri de doğaldı. Hemogramında: Hb: $13,3 \text{ gr/dl}$; Htc: %38,7; WBC: $4,6 \times 10^9/L$; PLT: $1 \times 10^9/L$; rtc: %2,74; PY'de trombositler nadir tekli idi, atipik hücre yoktu ve %82 parçalı %16 lenfosit, %2 monosit izlendi. Trombositopeni etiolojisine yönelik yapılan tetkiklerde özellik saptanmadı; Covid PCR pozitif saptanan hastanın PAAC'inde retiküler görünüm vardı ancak hastada solunum sıkıntısı ve dinleme bulgusu gelişmedi. Covid19 etiolojisine yönelik semptomatik gözlem dışında ek tedavi planlanmadı.

ITP ön tanısı ile hastaya 1 gr/kg dozunda (2gün) IVIG tedavisi başlandı, tedaviye yanıt alınamayan hastadan yapılan KIA değerlendirmesinde; matür megakaryositlerde belirgin artış ve her 3 seriye ait öncül ve geç elemanlar görüldü; malignite bulgusu saptanmadı. 3 gün 10 mg/kg/gün sonrasında 4 gün 5 mg/kg/gün yüksek doz MPZ tedavilerine cevap alınamayan hastanın steroid tedavisi 2 mg/kg/gün olacak şekilde düzenlenip taburcu edildi. Taburculuğu sonrasında menoreji şikayetiyle tekrar başvuran hastaya yeniden yüksek doz MPZ ve IVIG birlikte verildi ancak yanıt alınmadı. Başvurusundan 20 gün sonra hastaya 25 mg dozunda eltrombopag tedavisi başlandı; beraberinde 1 mg/kg diltiazem tedavisi uygulanan hastanın tedavi başlangıcından 1 hafta sonraki poliklinik kontrolünde trombosit düzeylerinin yükselmeye başladığı görüldü; diltiazem dozlarında azaltma planına geçildi, tedavinin 2. haftasında yapılan poliklinik muayenesinde trombosit değeri $262 \times 10^9/L$ saptandı.

Tartışma: Literatürde Covid19 enfeksiyonu ile ITP birlikteliği gösteren 45 vakanın irdelendiği bir meta-analiz çalışmasında 3 vaka (%7) pediatrik yaş grubunda olup, çoğunluğu orta-ağır Covid enfeksiyonu tablosunda iken; 3 vaka (%8) asemptomatik idi. Vakaların %20'sinde ITP bulguları Covid semptomları başladıktan 3 hafta sonraki; 6 vakada iyileşme döneminde ortaya çıkmıştı. Semptomatik, hastalarda Covid semptomları ile ITP tanısı alma arasında ortalama 13 gün vardı. Vakaların %31'inde tanı anında kanama bulgusu saptanmamakla beraber; intrakraniyal hemoraji saptanan 4 vakadan 1'inde mortalite bildirilmişti. Hastaların %29'unda sadece IVIG; %22'sinde sadece steroid; %24,5'unda kortikosteroid ve IVIG kombinasyonu uygulanmıştı. 9 vakada 5 gün ile 3 hafta arasında değişen sürelerde ikincil ajan olarak eltrombopag kullanılmıştı. Kısa süreli glukokortikoid ve IVIG tedavilerine yanıtın genel olarak iyi olduğu gözlemlenmiş; 30 hastada (%67) tam; 8 hastada (%18) kısmi yanıt; 4 hastada (%9) 28 ila 63 gün arası değişen sürelerde relaps saptanmış; 3 hasta ise kaybedilmişti. Tedavi cevabı ortalama 5 günde (2-8 gün); tam yanıt ortalama 8 (6-17 gün) günde ortaya çıkmıştı.

Covid19 enfeksiyon tablosuna eşlik eden trombositopeninin HLH; DİK, sepsis; antibiyoterapi, heparin kullanımı ve tromboemboli seyrinde de gelişmesi bu hastalarda ITP tanısı konulmasını güçleştirebilmektedir. Olgumuz hem çocukluk çağında asemptomatik Covid ilişkili ITP olması; hem de tedaviye yanıtızsız kalması ve eltrombopag ile başarıyla tedavi edilmiş olması açısından klinisyenlerde farkındalığı artırmak adına ilginç bir olgudur.

Anahtar Kelimeler: ITP, Covid19, eltrombopag,

Kaynak

1. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2020 Sep 19:1-11. doi: 10.1007/s42399-020-00521-8. Epub ahead of print. PMID: 32984764; PMCID: PMC7501509.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-06

Referans Numarası: 391

COVID-19 PANDEMİSİNDE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ UYUMLARININ İNCELENMESİ

Umut Yılmaz¹, Sertaç Tunç², Selin Küçükyurt¹, Ahmet Emre Eşkazan¹

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

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş ve amaç: Kronik faz kronik miyeloid lösemide (KF-KML) tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisiyle çoğu hastada lösemi kontrolü sağlanırken yaşam kalitesi de korunmaktadır. Ulaşılan bu standardın sürdürülebilmesi ve geliştirilmesi amacıyla hazırlanan rehberlerde takip planları da yer almaktadır. Moleküler yanıtların elde edilme ve yan etkilerin kontrol altına alınma sürecinde daha sık olmak üzere, çoğu merkez üç ay aralıkla klinik ve moleküler değerlendirmeler yaparak KF-KML hastalarını izlemektedir. COVID-19 pandemisi sırasında elektif klinik başvuruların ertelenmesi, seyahat yasakları, raporlu ilaçların hekim reçetesi olmaksızın temin edilebilmesi ve hastaların tercihleri gibi nedenlerle KML hastalarının klinik takiplerinin düzensizleştiğini gözlemledik. Bu düzensiz takibin yaratmış olabileceği klinik ve moleküler sonuçları tanımlamayı ve takipler konusunda ne kadar esnek davranılabileceğini tartışmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışma, tek merkezde takip edilen tüm KML hastalarının dahil edildiği kesitsel bir araştırmadır. KML ve komorbiditelerle ilgili klinik öykü ve takip verileri hastanenin dosya arşivi ve dijital kayıtlarından toplandı. Kliniğe başvuran hastalara yüz yüze, diğerlerine telefon üzerinden anket uygulandı. Bulguların istatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi ve ki-kare yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: 2019 yılında merkezimizde aktif tedavi alan 210 KML hastası vardı. Mart 2020'de bu hastaların 190'ı (%90,5) major moleküler yanıtta (MMY) tedavilerini sürdürmekteydi. Hastaların 172'si (%81,9) imatinib kullanmaktaydı. Tam sitogenetik yanıtı (TSY) ulaşmamış 8 hasta vardı. 01/04/2019-31/03/2020 arasında KML hastalarının polikliniğe toplam başvuru sayısı 1131, bu sürede yapılan moleküler analiz (BCR-ABL1 QRT-PCR) ise 689'du. 01/04/2020-31/03/2021 arasında ise bu sayıların sırasıyla 435 ve 314'e indiği dikkat çekiciydi (Tablo 1, p<0.0001). Pandeminin ilk 12 ayında 41 hasta (%19,5) kliniğe hiç başvurmamıştı. Çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği 31/07/2021'de 206 hasta hayatta ve 205'i TKİ tedavisine devam etmekteydi. Anket uygulanabilen 187 hastanın 41'i (%21,9) pandemi öncesinde TKİ tedavisini her zaman düzenli kullanmadıklarını belirtirken, bu sayı pandemi döneminde azalarak 21'e (%11,2) inmişti. Pandemi döneminde TKİ'ye erişimde zorluk yaşadığını ifade eden hasta yoktu ve COVID-19 riskini artıracağı endişesiyle TKİ'den kaçınan hasta saptanmadı. COVID-19'a 21 hastanın yakalandığı, bunların 17'sinin enfeksiyon sırasında TKİ tedavisini sürdürdüğü öğrenildi. COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gelişen ya da hayatını kaybeden hasta olmadı. Pandeminin ilk yılında bir hasta blastik dönüşüm, üç hasta da komorbiditeler nedeniyle hayatını kaybetmişti. Pandemi başlangıcından hemen önce ve 12-15 ay sonraki moleküler yanıtlarına ulaşıldığımız 150 hastanın 4'ü MMY'yi, biri TSY'yi kaybetmiş ve iki hastada blastik dönüşüm gerçekleşmişti. Aynı kohortun bir önceki yıllık moleküler takipleriye kıyaslandığında bu üç gelişme pandemi yılında daha sık olmakla birlikte istatistik anlam taşımamaktaydı. Blastik dönüşüm gelişen ve TSY'yi kaybeden hastaların kronik fazdaki son moleküler analizlerinde uyarı durumlarında olduğu, fakat bu sonuçların değerlendirilmesi için kliniğe başvurmamışları gözlemlendi. Dikkat çekici olan bir başka nokta ise, üç hastanın kliniğe ulaşamadığı ve yan etki şüphesiyle (dispne ve döküntü) hematolog denetimi olmadan TKİ dozlarının değiştiği ya da tedavinin sonlandırıldığı. Yan etki şüphesiyle TKİ tedavisi kesilen hastanın derin moleküler yanıtını kaybettiğini gözlemledik.

Sonuç: Çalışma, pandeminin ilk yılında KML hastalarının klinik ve moleküler takip düzeninin bozulduğunu ortaya koymakta ve bu değişikliğin olgular bazında olumsuz sonuçlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Pandemi gibi olağanüstü durumlarda, klinik takip planları yeniden düzenlenmeden önce işlevsel bir hasta-hekim iletişim ağının sağlanmasının bu dönemlerde yaşanabilecek aksamların önüne geçebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, KML, COVID-19, pandemi, moleküler takip

Kaynaklar

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
- Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, et al. Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey. *Leukemia*. 2020;34(8):2260-2261. doi:10.1038/s41375-020-0904-z
- Demeter J, Weisinger J, Nagy Z. Mild Clinical Course of COVID-19 Infection in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) without Interruption. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021022. Published 2021 Mar 1. doi:10.4084/MJHID.2021.022
- Bonifacio M, Tiribelli M, Miggiano MC, et al. The serological prevalence of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic myeloid leukemia is similar to that in the general population [published online ahead of print, 2021 Aug 31]. *Cancer Med*. 2021;10.1002/cam4.4179. doi:10.1002/cam4.4179

Tablo 1: Pandemiden önceki bir yıl ile pandeminin ilk yılında hastaların poliklinik takip verilerinin karşılaştırılması (*41 Hasta moleküler analiz için başvurmadı).

	2019-2020 n (%)	2020-2021 n (%)	p değeri
Hematoloji kliniğine toplam başvuru sayısı/ hastaların yıllık başvuru sayısı ortancası	1131 / 4 (Aralık: 0 – 13)	435 / 1 (Aralık: 0 – 4)	<0,00001
Toplam BCR-ABL1 QRT-PCR analiz sayısı/hastaların yıllık BCR-ABL1 QRT-PCR analiz sayısı ortancası	689 / 3 (Aralık: 0 – 6)	314 / 1 (Aralık: 0 – 4)	<0,00001
TKİ tedavisini düzenli kullanmayan hasta sayısı ve oranı	41 (19,5)	21 (9,8)	0,0059
Tam sitogenetik yanıt olmayan hasta	8 (3,9)	4 (2,6)	0,26
MMR yanıtı kaybeden hasta sayıları	3 (1,4)	4 (2,6)	0,71
Blastik Dönüşüm	1 (0,5)	2(1)	0,56

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-07

Referans Numarası: 139

B-HÜCRELİ NHL TANILI HASTALARDA SUBKUTAN RİTUKSİMAB TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hava Uskudar Teke, Neslihan Andıç, Nur Oğuz Davutoğlu, Fatih Yaman, Eren Gündüz

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

Giriş: Non-Hodgkin Lenfoma, en sık görülen hematolojik malignitedir. NHL, pek çok değişik alt tipi içermektedir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBHL) en sık görülen histolojik tip olmakla birlikte, her sene yeni tanı konulan olguların %30'unu oluşturmaktadır. 2.sıklıkta ise folliküler lenfoma görülmektedir (1-3). Rtx+CHOP tedavisi standart tedaviyi oluşturmaktadır. IV Rtx doz uygulaması uzun infüzyon süresi (375 mg/m2 olup infüzyon süresi 90 dk ile 5-8 saat), infüzyonla ilişkili reaksiyonları da içeren yan etkiler yanında hastaların rahatsız olduğu invazif prosedürleri de içermektedir (4,5). Aynı etkinliğe sahip olan subkutan rituksimabın uygulaması ise 5-7 dk arasında olup daha kolay bir uygulama yolu sağlamakta, klinikte uygulama sürelerini kısaltmakta, hastanın memnuniyetini artırmakta ve hastane-de kalış süresi ilgili maliyetleri azaltmaktadır (6-9). Çalışmamızın amacı, DBHLNHL veya FL tanısı olup intravenöz rituksimab sonrası SC rituksimab kullanan hastalarımızın demografik özelliklerini, klinik bulgularını, tedavi yanıtlarını, varsa yan etkileri ve hastaların memnuniyetini retrospektif olarak değerlendirerek az sayıdaki gerçek yaşam verileri ile karşılaştırmaktır

Bulgular: Çalışmaya toplam 28 hasta alındı. Hastaların 16'sı (%57) erkek, yaşları 53,8±13,5 (26-78) yıl idi. 19 (%68) hastanın tanısı DBHL iken, 9'u (%32) FL tanılı idi. 5 hasta (%17,9) evre 1, 10 hasta (%35,7) evre 2, 6 hasta (%21,4) evre 3 ve 7 hasta (%25) evre 4 idi. 28 hastanın 4'ü (%14,3) takiplerde ex olmuştu. 14 hastanın (%50) en az bir kronik hastalığı mevcuttu. Hastaların 21'inde (%75) ECOG performansı 0 iken, 7'sinde (%25) ECOG 1 idi. 1 hastanın (%3,6) HBsAg pozitifliği mevcutken, 12 hastanın (%42,9) antiHbc-total pozitifliği mevcut olup bu nedenle Rtx öncesi antiviral başlandı. 3 hastanın ara yanıt değerlendirmesinde kısmi yanıtta fazla yanıt mevcut olup, tedavi sonu yanıt değerlendirmesinde 1 hastada progresse

hastalık saptandı. Hastalar vücut yüzey alanlarına göre (BSA) düşük (≤ 1.73), orta (≥ 1.74 , ≤ 1.92) ve yüksek (≥ 1.93) olarak 3 gruba ayrıldığında hastaların 10'u (%35,7) düşük, 9'u (32,1) orta, 9'u (%32,7) ise yüksek grubunda idi. Hastaların hepsine hem IV hem de subkutan Rtx öncesi premedikasyon uygulanmıştı. 4 hastada nötropeni gözlenmedi. 17 hastada (%60,7) IV Rtx sonrası, 4 (%14,3) hastada SC Rtx sonrası, 3 (%10,7) hastada ise hem IV hem de SC Rtx sonrası nötropeni gelişmişti. 1 hastada pnömoni, 4 hastada FEN gelişti. 22 hasta R-CHOP, 3 hasta R-COP, 3 hasta R-Bendamustin tedavisi almıştı. IV Rtx ilk doz tüm hastalarda 8 saatte infüze edildi. IV Rtx alan hiçbir hastada infüzyon ilişkili reaksiyon gelişmedi. SC Rtx ile lokal reaksiyon olarak enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, hafif ödem ve ağrı dışında yan etki gözlenmedi. Hastaların boyu 165.4 ± 7.3 (150-177) cm, kilo 76.2 ± 14.7 (55-106) kg, m2 ise 1.84 ± 0.19 (1.52 ± 2.20) idi. IV Rtx dozu 685.2 ± 63.5 (580 ± 790) mg, uygulanan SC Rtx sayısı hasta bazında 3.53 ± 1.37 (1-5) doz, hastaların takip süresi 20 ± 8.2 (7-39) ay idi.

Tartışma: SABRINA çalışması rituksimab aktivitesinin uygulama yolundaki değişikliklerden etkilenmediğini göstermektedir. Subkutan Rtx'in fix doz olması nedeniyle zayıf hastalarda yan etkinin fazla olabileceği, kilolu hastalarda ise etkinliğin yetersiz olabileceği akla gelebilir sorulardandır. Yapılan çalışmalarda düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx kullanımı ile, düşük BSA olanlarda daha yüksek bir yan etki gözlenmemiştir. BSA düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldığında ise etkinlik açısından da fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da düşük, orta ve yüksek vücut yüzey alanı (BSA) olanlarda fix doz SC Rtx ile yan etki ve etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Hiçbir hastada SC Rtx'a bağlı lokal reaksiyon dışında yan etki görülmedi.

Sonuç: Hastaların hepsi SC Rtx kullanımından rahat ilaç uygulaması, daha az duygusal sıkıntı, daha az enjeksiyon ağrısı ve günlük yaşam hareketine daha fazla etki en önemlisi de zaman tasarrufu nedeniyle memnun idi.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, subkutan rituksimab

Kaynaklar

1. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006; 107(1): 265-76.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, MarcosGragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010; 116(19): 3724-34.
4. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2010.
5. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109(5): 1857-61.
6. Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. J Clin Oncol. 2014;32:1782-1791.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-08 Referans Numarası: 345

GRİ PLATELET SENDROMUNUN OTOİMMÜNİTEYE BAKAN YÜZÜ: ÇOK NADİR BİR HASTALIKTA ÜÇ OLGU DENEYİMİ

Eren Müngen, Şule Ünal, Fatma Gümrük

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

Giriş: Gri trombosit sendromu(GPS); makrotrombositopeni, miyelofibrozis, splenomegali, periferik kan yaymasında trombositlerin büyük ve gri görünümü ile karakterize, çok nadir görülen ve NBEAL2 genindeki mutasyonların yol açtığı kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Elektron mikroskopi trombositlerde α -granüllerin belirgin yokluğunu ortaya koyar. Bu hastaların trombositlerinde; PF4, vWF, fibronektin ve faktör V dahil olmak üzere alfa-granül proteinleri ya hiç yoktur veya belirgin şekilde azalmıştır. Bu çalışmada nadir görülmeleri nedeniyle Gri trombosit sendromu tanısı alan iki olgumuz son yıllarda tanımlanan eşlik eden immün bozukluklar ve otoimmüniteye yatkınlık açısından detaylı incelenerek sunulmuştur.

Olgu 1: Onüç yaşında erkek hasta kliniğimize trombositopeni ve splenomegali nedeniyle başvurdu. Öyküsünden bu bulguların iki yaşından bu yaşına saptanarak otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanısıyla takip edildiği öğrenildi. Soygeçmişte anne baba arasında 2.derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik incelemede dalak subkostal 3 cm ele geliyordu. Tam kan sayımında Hb:11,3gr/dl, MCV:75 fl, RDW: %15,4, WBC:5,3x10⁹/L, PLT:92x10⁹/L bulundu. Periferik yaymasında gri plateletler görüldü. Kemik iliği biyopsisinde yaygın fibrozis izlendi. NBEAL2 geninde homozigot mutasyon saptandı. Vitamin B12:>1500 ng/L olarak görüldü. TCR Alfa - Beta + CD4 - CD8 - %1, c-Reaktif Protein(CRP):0,238 mg/dL, IgA(Kan):176 mg/dL, IgG(Kan):1930 mg/dL (yüksek), IgM(Kan):163 mg/dL, ANA:negatif olarak geldi.

Olgu 2: Onyediyi yaşında kız hasta menstrüasyon kanamalarının yoğun olması nedeniyle başvurdu. Özgeçmişte özellik yoktu, soygeçmişinde anne baba 1.kuşak kuzen evliliği mevcuttu. Fizik incelemede splenomegali mevcuttu. Hbg:10,6gr/dl, WBC:5,7x10⁹/L, PLT:24x10⁹/L olarak bulundu. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri, ektopositler, gri trombositler saptandı. Vitamin B12:>1500 ng/L olarak görüldü. Kl biyopsisinde diffüz fibrozis saptandı. Hastanın moleküler incelemesinde NBEAL2 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hasta şu anda 43 yaşında olup, yapılan immünolojik testlerinde ANA negatif, ANCA negatif, Anti kardiolipin antikor IgG negatif GPL/mL, Anti kardiolipin antikor IgM negatif MPL/mL, Anti-TPO Ab 0,9 IU/mL, Anti-triglobulin antikor < 0,9 IU/mL, ASMA negatif, Beta-2 glikoprotein IgG negatif RU/mL, Beta-2 glikoprotein IgM 26,3 RU/mL, ENA (RNP, Sm, SS-A, SS-B, Jo-1, Scl-70) negatif RU/mL, IgA (Kan) 278 mg/dL, IgG (Kan) 1520 mg/dL (yüksek), IgM (Kan) 297 mg/dL olarak geldi.

Olgu 3: Trombositopeni etiyolojisi(plt 88x10⁹/L) araştırılan kız hastada çocukluk döneminde NBEAL2 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hasta halen 35 yaşında olup, 20 yaşında eklem ağrıları nedeniyle başvurduğunda SLE tanısı konularak hidroksiklorokin ve steroid tedavileri başlandı. Hastanın vitamin B12 düzeyi 1131 ng/mL olarak ölçüldü.

Tartışma: Yakın zamanda yapılan bir çalışmada GPS'li hastalarda immün sistemde bozukluk ve otoimmün hastalıkların normal popülasyonda beklenenden çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle GPS'nin trombosit bozukluğunun ötesinde immün sistemi de tutan daha geniş kapsamlı sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Splenomegali, trombositopeni, otoantikor pozitiflikleri ve yüksek B12 vitamini ve sFASL seviyeleri olan hastalarda GPS olası bir tanı olarak düşünülmelidir. Atipik otoimmün lenfoproliferatif sendrom Gri platelet sendromu ile sıklıkla karıştırılabilir. İkisinin ayrımında anahtar inceleme periferik kan yaymasıdır. Literatürde hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili veri sınırlıdır ancak hastalardaki immün bozuklukları da düzeltebileceğinden uzun dönemde tedavide daha sık kullanılabileceği öngörülebilir. Ayrıca kemik iliğinde fibrozis olan trombositopenik hastalarda ayrıca tanı olarak düşünülmelidir. Mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Yüksek vitamin B12 düzeyleri de hastalığa sıklıkla eşlik ettiği görülmektedir. Çocukluk döneminde tanı alan hastaların uzun dönemde otoimmün hastalıklar geliştirebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: gri platelet sendromu, otoimmünite

Kaynaklar

1. Rao AK, Rao DA. Gray platelet syndrome: immunity goes awry. Blood. 2020 Oct 22;136(17):1898-1900. doi: 10.1182/blood.2020008196. PMID: 33091137; PMCID: PMC7582557.
2. Glembofsky AC, De Luca G, Heller PG. A Deep Dive into the Pathology of Gray Platelet Syndrome: New Insights on Immune Dysregulation. J Blood Med. 2021 Aug 11;12:719-732. doi: 10.2147/JBM.S270018. PMID: 34408521; PMCID: PMC8364843.

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-09 Referans Numarası: 215

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ NÖTROPENİK DÖNEMDEKİ HASTALARIN PERİANAL PATOLOJİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Bedrettin Orhan¹, Fahir Özkalemkaş¹, Vildan Özkocman¹, Büşra Gürbüz², Tuba Ersal¹, İbrahim Ethem Pınar¹, Cumali Yağcı¹, Ömer Candar¹, Rıdvan Ali¹

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

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Perianal patolojiler, Fournier gangreni dahil, değişken rekürrens ve mortalite oranları ile, hızlı tanı ve müdahale gerektiren

özellikle nötropenik hastalarda hayatı tehdit eden bir komplikasyondur [1]. Bu konudaki literatür verisi son derece azdır. Bu çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Erişkin Hematoloji Kliniğinde tedavi görmüş hematolojik maligniteli hastaların anal patolojilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: BUÜTF Hematoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mayıs 2021 tarihleri arası yatmış 480 hastanın verileri incelendi. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanıları, tanı anı tam kan sayımları, biyokimyasal parametreleri, perianal patoloji tipleri, opere olup olmadıkları değerlendirildi. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografik görüntüleme ile perianal patoloji tespit edilen ve bu üç yöntemden en az biri ile tanı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. İstatistik analizleri SPSS 23 paket programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya toplam 42 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve tedavi özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Perianal patoloji görülme oranı %8.7 olarak bulundu. Hastaların tanı anı ortalama yaşı 41 (18-70)'di. Hastaların 29'u erkek 13'ü kadındı. Hastaların 31'i akut myeloid lösemi (AML), 7'si akut lenfoblastik lösemi (ALL), 3'ü Burkitt lenfoma, 1'i multiple myelom. Tanı öncesi anorektal hastalık hikayesi olanların sayısı 18, olmayanların 24'tü. Sitotoksik tedavi sonrası gelişen perianal komplikasyonların 30'u anal abse, 7'si anal fistül, 4'ü anal fissür, 1'i external hemoroid idi. Bu hastaların 13'i opere olurken, 29 hastada operasyona gerek görülmedi. Hastaların 27'sinde aktif hastalık bulunurken, 15'i konsolidasyon tedavisi almaktaydı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında anal abse oluşumu ile nötrofil sayısı, periferik blast sayısı, kemik iliği aspirat/imprint blast sayısı, nötropenide kalış süresi, geçmiş perianal patoloji hikayesi ile istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Ancak hastaların tanısı ile anal abse gelişimi arasında AML lehine istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.002$, $X^2=11.638$) (Tablo 2). Anal patoloji nedeniyle opere olan ve olmayan hastalar, tanı anı beyaz küre sayısı (WBC) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0209$) (Şekil 1).

Tartışma: Nötropenik hastalar herhangi bir anorektal komplikasyona duyarlıdır ve semptomatik anorektal patoloji hematoloji-onkoloji hastalarının %2-32'sini etkilemektedir [1]. Çalışmamızda perianal patoloji görülme oranının %8.7 olması ile hastaların 29'unun erkek, 14'ünün kadın olup erkek predominansının olması, yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir [2,3]. Erkek predominansı çalışmamızda AML hastalarının daha çok olması ve AML insidansının erkeklerde fazla olması ile açıklanabilir [4]. Çalışmamızda perianal komplikasyonların çoğunluğunu anal abse oluşturmaktadır ve hastaların tanısı ile anal abse gelişimi arasında AML lehine istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0.002$).

Büyükbaşık ve ark. yaptıkları bir çalışmada tanı anı nötrofil sayısının anal abse nedeniyle operasyon olma durumunu ve operasyon sonrası kür olasılığını etkilediği gösterilmiştir ancak lökosit sayısından bahsedilmemiştir [3]. Çalışmamızda tanı anı lökosit sayıları ile operasyon olma durumu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0.0209$). Yüksek beyaz küre sayısı ile prezente olan hastalarda operasyon sıklığı, düşük küre sayısı ile prezente olanlara göre düşük bulunmuştur. Bu ilişki literatürde ilk kez gösterilmiştir ve tartışılıp doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak anal patolojinin seyrini, operasyon gereksinimini öngörebilmek ve uygun tedavi verebilmek adına daha fazla hasta ile büyük ölçekli randomize yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: nötropeni, lösemi, apse

Kaynaklar

1. Solmaz S, Korur A, Gereklioğlu Ç, Asma S, Büyükkurt N, Kasar M, Yeral M, Kozanoğlu İ, Boğa C, Özdoğu H. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. Mediterr J Hematol Infect Dis 2016;8:e2016019.
2. Chen CY, Cheng A, Huang SY, Sheng WH, Liu JH, Ko BS, Yao M, Chou WC, Lin HC, Chen YC, Tsay W, Tang JL, Chang SC, Tien HF. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. PLoS One 2013;8:e60624.
3. Büyükaşık Y, Özcebe OI, Sayinalp N, Haznedaroğlu IC, Altundağ OO, Özdemir O, Dündar S. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. Dis Colon Rectum 1998;41:81-85.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve tanı özellikleri

Tanı Yaşı; median (min-max)		63.6(39.4-85.8)	
Cinsiyet	Erkek	29	(%69.1)
	Kadın	13	(%30.9)
Tanı Anı WBC (K/ μ L); median (min-max)		6810 (330-232900)	
Tanı	AML	31	(%73.8)
	ALL	7	(%16.6)
	Burkitt Lenfoma	3	(%7.1)
	Multiple Meylim	1	(%2.5)
Tanı Öncesi Anorektal Hikaye	Var	18	(%42.9)
	Yok	24	(%57.1)
Anal Patoloji	Anal Abse	30	(%71.4)
	Anal Fistül	7	(%16.6)
	Anal Fissür	4	(%9.5)
	Eksternal Hemoroid	1	(%2.5)
Aktif Hastalık	Var	27	(%64.2)
	Yok	15	(%35.8)
Operasyon	Var	13	(%30.9)
	Yok	29	(%69.1)

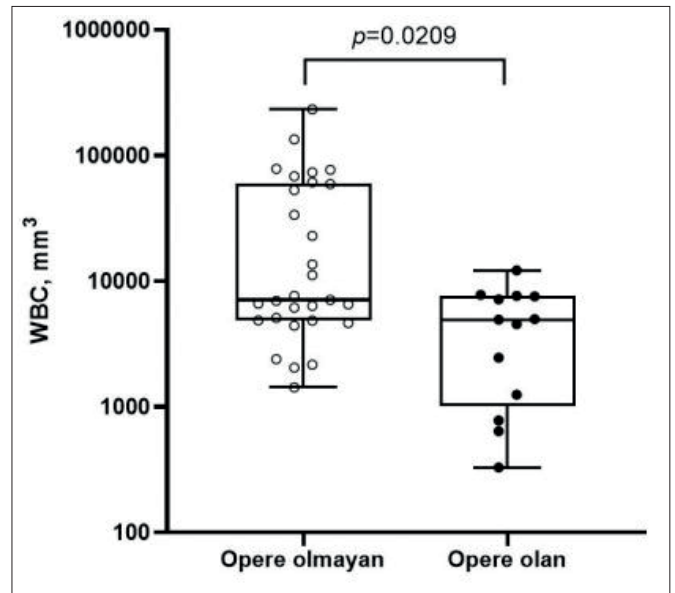
AML: akut myeloid lösemi; ALL: akut lenfoblastik lösemi; WBC: beyaz küre sayısı

Tablo 2: AML, ALL ve diğer grup hastalarda anal apse görülme durumu

	AML	ALL	Diğer	p değeri*
Apse olma durumu	25/31 (%80.6)*	1/7 (%14.3) ^b	4/4 (%100)*	$X^2=11.817$ $p=0.001$
Pairwise comparisons (ikili karşılaştırma)				
AML – ALL				$p=0.002$ $X^2=11.638$
AML – Diğer				$p=0.999$ $X^2=0.934$
ALL – Diğer				$p=0.015$ $X^2=7.543$

a-b: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

* Fisher's Exact ki kare Testi kullanılmıştır ($p<0.05$).



Şekil 1. Operasyon olan ve olmayan anal apse vakalarında tanı anı WBC düzeyleri.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-10

Referans Numarası: 226

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ TANISIYLA TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLARDA KEMİK SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rabia Çoban¹, Funda Tekkesin², Ülkü Miray Yıldırım², Begüm Şirin Koç², Selime Aydoğdu², Heves Kırmızıbekmez³, Suar Çakı Kılıç²

¹Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

²Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji

³Sbü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), pediatrik hastalar arasında en yaygın kanserdir ve tüm lösemi vakalarının %75'ini oluşturmaktadır. Glukokortikoidler, tedavi protokollerinde en çok kullanılan ilaçlardır, uzun süreli ve tekrarlayan yüksek doz kullanımları kemik sağlığını bozmaktadır. Osteoporozun hastaların yaşam kalitesini ve fizik aktivitelerini büyük ölçüde etkilemesi nedeniyle tedavinin önemli bir geç yan etkisidir.

Amaç: Çalışmamızda ALL tedavisinde sistemik steroid kullanımının sonuçlarını belirlemeyi, osteoporozdan korunma ve erken tedavi yaklaşımlarını geliştirmeyi planladık.

Materyal metod: Çalışma grubumuz Mayıs 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemizde ALL tanısıyla takip ve tedavisi devam eden 1 yaş-18 yaş arasındaki 34 (21 erkek, 13 kız) hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 91.2 ay olup en küçüğü 24 ay, en büyüğü 206 ay idi. BFM ALL IC 2009 kemoterapi (KT) protokolü alan ve tedaviye devam eden hastalardan ilk 33 gün kortikosteroid tedavisini (indüksiyon KT) tamamlayanlar çalışmaya alındı. S.B.Ü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalar tanı tarihine göre KT dönemleri dikkate alınarak 5 gruba ayrıldı. Buna göre;

1. Grup: Tedavinin ilk 33 gününü tamamlayan idame tedavisine geçilmemiş
2. Grup: İdamenin ilk 6 ayı içinde
3. Grup: İdamenin 6 ay ile 1 yılı içinde
4. Grup: İdamenin 1 yılını tamamlamış ve idame sonuna kadar olan dönemde
5. Grup: Tüm tedavisi sonlanmış ve kontrole gelenler

Hastaların hematolojik bulguları, biyokimyasal değerleri, D vitamini düzeyleri ve DXA yöntemi ile kemik yoğunluğu değerlendirildi. DXA görüntülemesi ile lomber vertebraların (L1-L4) ve femur boyununun kemik mineral yoğunluğu g/cm² olarak hesaplandı. Elde edilen değer Z skoru olarak hesaplandı. ALL tanılı her çocuk için DXA ile yapılan Z skoru ölçümü, kendi yaş grubuna göre heplanarak değerlendirildi. Z skoru değerleri -1 ile -2 arasında ise osteopeni, -2 altında ise osteoporoz olarak tanımlandı.

İstatistik: Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra parametrik veriler için Ki Kare analizi kullanıldı. Mann-Whitney U, Pearson lineer korelasyon testi testi kullanıldı. P değeri < 0.05 saplanan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda kız cinsiyet, Tanner evre, VKI'nin kemik yoğunluğu ile doğru orantılı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ağrı varlığında daha düşük BMD Z skor ortalaması elde edildi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yüksek PTH düzeyleri BMD Z skorunun daha düşük olmasını destekledi, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vitamin takviyesi alan hastaların almayanlarla BMD Z skor ortalamaları yakın değerler olarak hesaplandı. Tedavisini bitirmiş ve kontrole gelen hastaların oluşturduğu grupta BMD Z skorunun en yüksek olduğu görüldü. Yoğun glukortikoid tedavisinden 12-18. ay sonrasını kapsayan G4 grubunun en düşük BMD Z skoruna sahip olduğu görüldü.

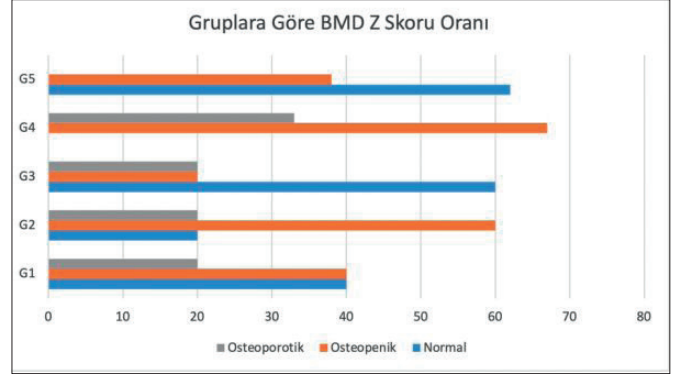
Tartışma ve Sonuç: ALL tedavisi alan tüm hastalara kemik mineral içeriğini güçlendirici önlemler alınmalı ve vitamin D profilaksisi başlanmalıdır. ALL tanısı alan hastalarda tedavi başlangıcında alınan rutin tetkikler arasında PTH, 25-OH vitamin D değerlerinin de dahil edilmesi ayrıca DEXA ölçümünün yapılması ilerde karımıza çıkabilecek osteoporoz, osteonekroz ve kırıkları önlemek için egzersiz yapmaya yönlendirme ve vitamin D profilaksisi açısından yol gösterici olacaktır. ALL tedavisinin 6. Ayından itibaren belirli aralıklarla DEXA ile BMD Z skor ölçümlerinin yapılması, osteoporoz,

osteonekroz ve kırıkları önlemek için ise fiziksel egzersizlere yönlendirme kemik yapımının hızlandığı adolesan döneminde büyük önem taşımaktadır. ALL tanısı konulan hastalara nutrisyonel açıdan destek verilmesi obezitenin önlenmesi gereklidir.

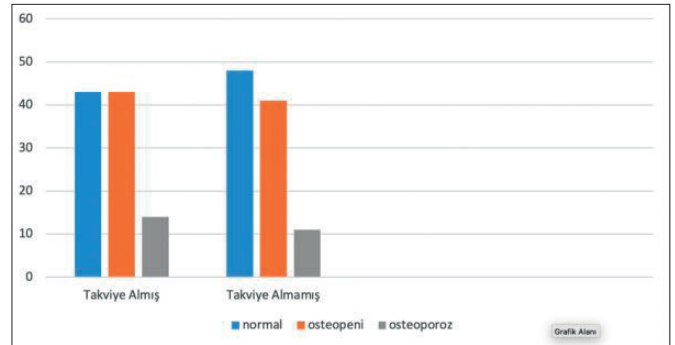
Anahtar Kelimeler: lösemi, steroid, osteoporoz

Kaynaklar

1. Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. AdvExp Med Biol. 2015;872:315-33.
2. Kızılcak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. Turk J Haematol. 2019 Mar; 36(1): 1-11.
3. Allgrove J, Shaw NJ (eds): Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2nd, revised edition. Endocr Dev. Basel, Karger, 2015, vol 28, pp 176-195



Şekil 1. Gruplara göre BMD Z Skor Oranları (yüzde olarak)



Şekil 2. D Vitamini Takviyesine Göre BMD Z Skoru Değerleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

TP-11

Referans Numarası: 379

R-ICE KURTARMA TEDAVİSİNİN FARKLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA ALT GRUPLARINDA ETKİNLİĞİ

Başak Ecem Bircan¹, Selver Yaylamaz¹, Selin Küçükyurt², Damla Ortaboz², Umut Yılmaz², Tuba Özkan Tekin², Abdülkadir Erçalışkan², Tuğrul Elverdi², Ahmet Emre Eşkazan², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Muhlis Cem Ar², Ayşe Salıhoğlu²

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

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

Giriş: Nüks/dirençli diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) en uygun kurtarma tedavisi hakkında az bilgi bulunmaktadır. Köken aldığı hücreye göre DBBHL kabaca germinal merkez B hücre benzeri (GMB) ve aktive B-hücre benzeri (ABH) olarak sınıflandırılabilir. GMB alt grubunda rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (R-DHAP) kurtarma tedavisinin rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid (R-ICE) kurtarma tedavisine oranla daha uzun bir progresyonsuz sağkalım sağladığına dair bilgiler mevcuttur. Bir rejimin diğerine üstünlüğü kontrollü çalışmalar ile gösterilmemiştir. Bu çalışmada nüks/dirençli ABH ve GMB DBBHL hastalarında R-ICE uygulanması sonrası otolog nakil olan ve olmayan hastaların yanıtları ve akıbetleri incelenmiştir.

Metod: Bu çalışmada Şubat 2008 ile Şubat 2020 arasında tanı alan, en az 19 ay takip süresine sahip, birinci nükste ve/veya dirençli hastalık varlığında, kurtarma rejimi olarak R-ICE ve ICE alan (3 hasta) 37 DBBHL'li hasta geriye dönük olarak incelendi. Lenf bezi biyopsi örnekleri immünohistokimya ile değerlendirildi, Hans algoritmasına göre hastalar GMB ve ABH olarak sınıflandırıldı. İlk sıra tedavi altında hastalığı aynı kalan veya ilerleyen hastalar dirençli olarak kabul edildi. Hastaların tanı anındaki IPI (Uluslararası Prognostik İndeks) skoru hesaplandı. R-ICE sonrası nakil olan ve olmayan hastalar belirlendi. Sağkalım analizi için Kaplan Meier analizi kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 37 hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 45 (16-71) idi. Hastaların 13'ü kadın, 24'ü erkek idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların %89.2'sinin ilk sıra tedavisi R-CHOP idi. Hastaların %35.1'inde (n:13) nüks hastalık, %64.9'unda (n:24) dirençli hastalık mevcuttu. Nükseden 11 hastadan nüks sırasında biyopsi alındı. Sadece 2 hastada tanı anındaki ve nüks sırasındaki DBBHL alt grupları farklı idi. Dirençli hastalığı olanların %50'sinden (n:12) biyopsi alındı, 1 hastada tanı anındaki ve nüks sırasındaki DBBHL alt grupları farklı idi. Toplam 21 hasta (%56.7) ABH, 16 hasta (%43.2) GMB DBBHL olarak değerlendirildi. Nüks eden 13 hastanın 4'ü (%10.8) ilk 12 ay içinde nüks eden hastalardı. Bu hastaların 2'si GMB, 2'si ABH alt grubuna sahipti. Ortanca IPI GMB grubunda 1,5 (0 - 3); ABH grubunda 2 (0 - 4) olarak hesaplandı. Otuz bir (%83.8) hastaya otolog kök hücre transplantasyonu uygulandı. Bir hastada kemorefrakter olması nedeniyle allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Nükseden/Dirençli hastalık sonrası ortalama 28 aylık takip süresinde her iki grupta toplam sağkalım farkı saptanmadı.

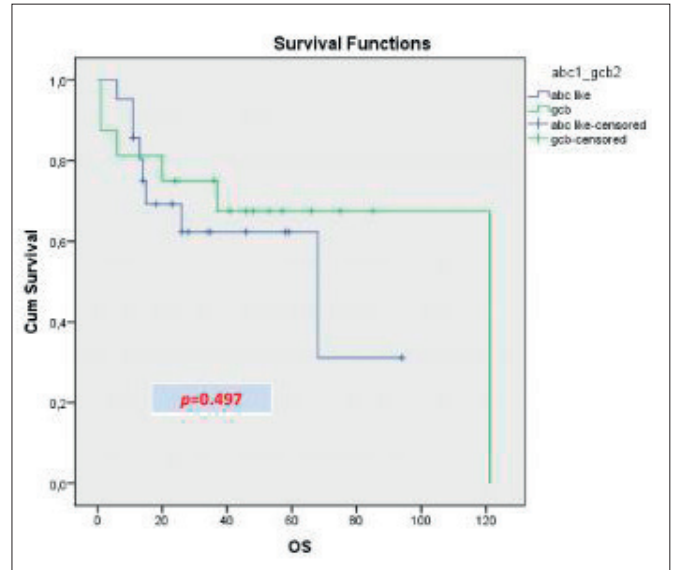
Tartışma: Rituksimab sonrası bile DBBHL'li hastaların %10-15'i tam yanıt elde edememektedir. Nüks/dirençli DBBHL'li hastaların tekrar edilen biyopsilerinde 3 hastada DBBHL alt grubunun değiştiği gözlenmiştir. ABH alt grubu GMB'ye göre daha kötü bir sağkalıma sahiptir. Otolog kök hücre transplantasyonu uzun süren hastalık kontrolü sağlayabilmektedir. Merkezimizde kurtarma tedavisi olarak çoğunlukla ayakta uygulanabilen R-ICE tedavi protokolü kullanılmakta olduğundan R-ICE ile R-DHAP tedavilerinin karşılaştırılması söz konusu olmamıştır.

ABH alt tipinin GMB'ye göre daha kötü bir gidişata sahip olduğu bilinmektedir. Bu olumsuzluğun yanı sıra çalışmaya katılan ABH'li hastaların ortalama IPI skorunun GMB'ye göre daha yüksek olması göz önüne alındığında her iki grupta sağkalım farkının olmaması ABH'da R-ICE'in geçerli bir kurtarma rejimi olduğunu düşündürmüştür. R-ICE kurtarma tedavisine tam yanıt oranı GMB grubunda %50 iken, ABH grubunda %38.1'dir. R-ICE kurtarma tedavisi alan bu hasta grubunun R-DHAP uygulanmış hastalar ile karşılaştırılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: diffüz büyük B hücreli lenfoma, germinal merkez B-hücre benzeri, aktive B-hücre benzeri, rituksimab, ICE

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (ABH, Aktive B hücre benzeri; GMB, Germinal merkez B-hücre benzeri; IPI, Uluslararası Prognostik İndeks; R/R, relaps/refrakter; CR, tam yanıt

Parametre	Toplam (n: 37)	ABH (n: 21)	GMB (n: 16)	P değeri
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	24 (64.9)	13 (61.9)	11 (68.8)	0.666
Kadın	13 (35.1)	8 (38.1)	5 (31.2)	
Tanı sırasında yaş, yıl				
Ortanca (Aralık)	45 (16 – 71)	49 (16 – 71)	44 (18 – 65)	
Yaş kategorileri, n (%)				
< 40 yaş	13 (35.1)	7 (33.3)	6 (37.5)	0.793
≥ 40 yaş	24 (64.9)	14 (66.7)	10 (62.5)	
> 60 yaş	5 (13.5)	4 (19.0)	1 (6.25)	
ECOG Performans Skoru				
0-1	33 (89.2)	17 (81.0)	16 (100)	0.065
≥2	4 (10.8)	4 (19.0)	0	
Laktat dehidrogenaz				
Normal sınırdan	13 (35.1)	8 (52.4)	5 (56.2)	0.71
Normalin üstünde	20 (54.1)	11 (38.1)	9 (31.2)	
Bilinmeyen	4 (10.8)	2 (9.5)	2 (12.5)	
Ekstranodal tutulum, n (%)				
26 (70.3)	16 (76.2)	10 (62.5)	0.367	
Ann Arbor Evre, n (%)				
Erken evre (Evre I-II)	11 (29.7)	5 (23.8)	6 (37.5)	0.367
İleri evre (Evre III-IV)	26 (70.3)	16 (76.2)	10 (62.5)	
IPI skoru				
0-1puan (düşük risk)	17 (45.9)	9 (42.8)	8 (50)	0.343*
2 puan (düşük-orta risk)	11 (29.7)	5 (23.8)	6 (37.5)	
3 puan (yüksek-orta risk)	8 (21.6)	7 (28.6)	2 (12.5)	
4-5 puan (yüksek risk)	1 (2.7)	1 (4.8)	0 (0)	
Aldığı ilk sıra tedavi				
R-CHOP	33 (89.2)	18 (85.7)	15 (93.75)	0.435
Diğer	4 (10.8)	3 (14.3)	1 (6.25)	
Relaps				
Erken (<12 ay)	4 (10.8)	2 (9.5)	2 (12.5)	
Geç >12 ay)	9 (24.3)	6 (28.5)	3 (18.7)	
Primer refrakter hastalık				
24 (64.9)	13 (61.9)	11 (68.8)	0.666	
R/R hastalıkta aldığı salvaje rejim sayısı				
1 sıra	22 (59.5)	11 (52.4)	11 (68.8)	0.315
>1 sıra	15 (40.5)	10 (47.6)	5 (31.2)	
R-ICE tedavisine yanıt				
CR	16 (43.2)	8 (38.1)	8 (50)	0.339
CR olmayan	20 (54.0)	13 (61.9)	7 (43.7)	
Değerlendirilemeyen	1 (2.7)	0	1 (6.3)	
Otolog kök hücre nakli				
Yapılanlar	31 (83.8)	18 (85.7)	13 (81.2)	0.715
Yapılmayanlar	6 (16.2)	3 (14.3)	3 (18.8)	
Otolog nakil sonrası nüks				
Var	14 (45.1)	9 (50)	5 (38.5)	0.765
Yok	17 (54.8)	9 (50)	8 (61.5)	



Şekil 1. İki grupta R-ICE kemoterapisi sonrası toplam sağkalım karşılaştırması

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-13

Referans Numarası: 52

**POLİSİTEMİA VERA'DA (PV) RUXOLİTİNİB DENEYİMİ:
TÜRKİYE VERİSİ**

İstemi Serin¹, Mehmet Hilmi Doğu², Ömer Ekinci³, Gülsüm Akgün Çağlayan⁴, Abdülkadir Baştürk⁵, Merih Reis Aras⁶, Sinan Demircioğlu⁷, Burhan Turgut⁸, Mustafa Merter⁹, Sibel Kabukcu Hacıoğlu⁴, Metin Bağcı¹⁰, Murat Albayrak⁶, Serdal Korkmaz¹¹, Mehmet Ali Erkurt¹², Mehmet Sinan Dal¹³, Fadime Ersoy Dursun¹⁴, Anıl Tombak¹⁵, İsmet Aydoğdu¹⁶, Turgay Ulaş¹⁷, Fevzi Altuntaş^{13,18}

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

²İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Liv Hospital Ulus

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁴Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

⁵Medicana International Hastanesi, Hematoloji Bölümü

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dış Kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

⁷Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

⁸Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

⁹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹⁰Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹²İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

¹⁵Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹⁶Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹⁷Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

¹⁸Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Polisitemia vera (PV) miyelofibrozise ve akut lösemiye dönüşme riski taşıyan, eritroid dizinin ekspansiyonu ile karakterize bir miyeloproliferatif bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek tromboemboli riski taşıyan bu hastalık, genellikle 6. dekad ve sonrasında tanı almaktadır. Vakaların %95'i JAKV617F mutasyonu taşımaktadır. PV tedavisi hematokrit düzeyinin %45 altında tutulması amacıyla aralıklı flebotomi ve düşük doz aspirinden oluşmaktadır. Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalarda ise (60 yaş üzeri ve trombohemorajik olay varlığı) sitoredüktif tedavi endikasyonu mevcut olmaktadır. Sitoredüktiyon için önerilen ilk ajan hidroksiüre (HU) olup, en fazla tecrübe HU için mevcuttur. Ruxolitinib, JAK-STAT yolunu hedefleyen JAK1/2'nin küçük molekülü bir inhibitörüdür. RESPONSE 1 ve RESPONSE 2 çalışmaları ile HU intoleran veya HU yanıtı hasta grubunda etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmada amacımız, PV'de tedavi seçeneği olarak ruxolitinib kullanımı ile elde edilen sonuçların ve yan etki profilinin ortaya konulması idi.

Materyal-metod: Çalışmaya 18 farklı merkezden toplam 34 PV tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç demografik verilerinin (yaş, cinsiyet) yanında, başlangıç dalak ve karaciğer boyutu, laboratuvar değerleri (lökosit, hemoglobin, trombosit), başlangıç ruxolitinib dozu, takip süreleri, yan etki profili ve alınan yanıtlar kaydedildi. Hastaların tamamı, ruxolitinib öncesi hidroksiüre tedavisine maruz kalmışlardı. Ruxolitinibe hidroksiüre intoleransı, massif splenomegali, ciddi ve tedavi yanıtı konstitüsyonel semptomlar, kontrol altında olmayan polisitemi veya ciddi kaşıntı nedeniyle geçilmiştir. Ruxolitinib altındaki yanıtın değerlendirilmesinde başlangıç boyutuna göre splenomegalideki gerileme (splenomegali boyutunda $\geq 35\%$) ve hematokrit kontrol altına alınması ($\leq 45\%$) olarak belirlendi. Herhangi bir yan etki görülen hastalar (Grade 0-5) kayıt altına alınmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan toplam 34 hastanın 21'i kadın (%61,8), 13'ü erkek (%38,2) idi. Ruxolitinib öncesi median tedavi basamağı 1,5 (aralık: 1-3) idi. Medyan başlangıç dozu 30 (aralık: 20-40) idi. Ruxolitinib başlangıcında en sık endikasyon HU intoleransı idi (15 hasta, %44,1). Median takip süresi 13,5 (aralık: 7-61) olarak görüldü. Tedavinin 3. ayında hem splenomegali hem de hematokrit kontrolü sağlanan hasta sayısı 19 (%55,9) iken, 6. ayda 3. aya göre değerlendirildiğinde bu sayı 10 (%29,4) idi. Başlangıç dozu herhangi bir gerekçe ile azaltılan hasta sayısı toplamda 4 idi (%11,7); bu hastaların 2'si anemi, 1'i trombositopeni; 1'i ise her ikisi sebebiyle doz azaltılmıştır. En sık görülen yan etkiler ise 8'er hasta ile (%23,5) trombositopeni ve konstipasyon olmuştur. 3-6. yanıtları ve başlangıç parametreleri açısından yapılan istatistiksel analizde; 3. ay splenomegali gerilemesi elde edilen grubun önceden aldığı tedavi sayısının anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır ($p=0,017$). Yapılan istatistiksel analizde, yan etki sayısı splenomegalideki

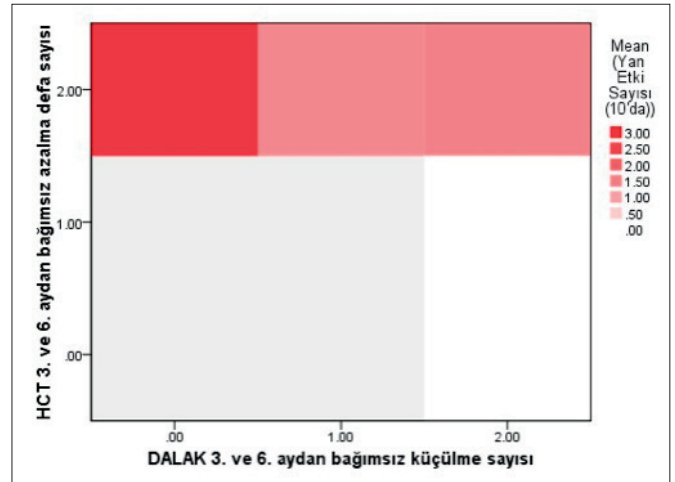
gerileme ile negatif korele iken (Spearman's rho=-.365; $p=0,034$); hematokrit düşüşü pozitif yönlü (Spearman's rho=0.375; $p=0,029$) korele olarak saptanmıştır. 3. Ay splenomegalide gerileme olanlarda aynı zamanda konstipasyon da azalmış; splenomegalide gerileme olmayanlar ise daha fazla konstipasyon yaşamışlardır (ki-kare=5.988; Fisher's Exact Test $p=0.033$). T

artışma ve Sonuç: Gerçek yaşam verileri içeren çalışmamız ile PV'de ruxolitinib kullanım sonuçları ortaya konulmuştur. En sık görülen hematolojik yan etki trombositopeni, en sık non-hematolojik yan etki ise konstipasyon olmuştur. Yan etki sayısı splenomegalide gerileme ile negatif korele iken; hematokrit kontrolü ile pozitif yönlü korele olarak saptanmıştır. 3. Ay splenomegalide gerileme olanlarda aynı zamanda konstipasyon da azalmış; splenomegalide gerileme olmayanlar ise daha fazla konstipasyon yaşamışlardır. PV'de ruxolitinib kullanımı ve splenomegalinin önemi açısından daha büyük hasta gruplu çalışma planlarına ışık tutmaktadır.

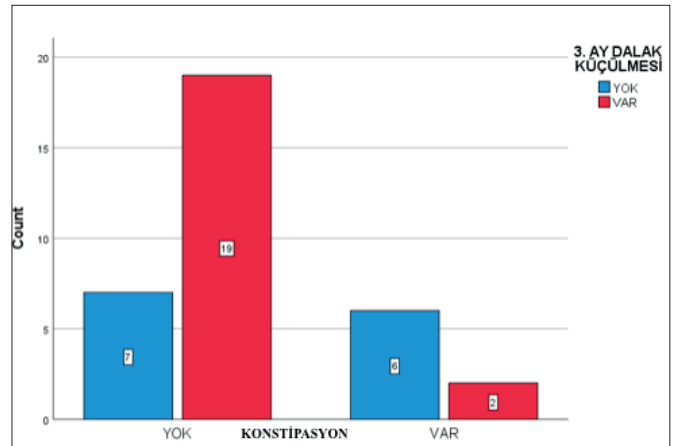
Anahtar Kelimeler: Polisitemia vera, ruxolitinib, gerçek yaşam verileri, yan etki, etkinlik

Kaynaklar

1. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. Cancer. 2009 Sep 1;115(17):3842-7. doi: 10.1002/cncr.24440.
2. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 368:22-33 (2013).
3. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004; 350:114-24.
4. Colafigli G, Scalzulli E, Pepe S, Di Prima A, Efficace F, Martelli M, Foà R, Breccia M. The advantages and risks of ruxolitinib for the treatment of polycythemia vera. Expert Rev Hematol. 2020 Oct;13(10):1067-1072. doi: 10.1080/17474086.2020.1816819.
5. Nazha A, Khoury JD, Verstovsek S, Daver N. Second line therapies in polycythemia vera: What is the optimal strategy after hydroxyurea failure? Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Sep;105:112-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.013.



Şekil 1. Hematokrit kontrolü/ Dalak boyut kontrolü ile yan etki sayısı arasındaki durum



Şekil 2. Konstipasyon varlığı- 3.ay dalak boyutunda küçülme

Tablo 1: Tedavi-yanıt tablosu

			Dalak boyutu (mm)	Karaciğer boyutu (mm)	Hb (gr/dl)	Lökosit (/mm ³)	Trombosit (/mm ³)	Takip süresi (Ay)	Yaş	Tedavi basamağı
3. ay Splenomegalide Gerileme	Yok	Ortalama	187.35	158.54	13.87	11419	389769	19	65	2.15
	Var		201.76	172.1	14.73	11940	364238	14	66	1.43
	Mann-Whitney U	p	0.958	0.131	0.215	0.929	0.446	0.887	0.817	0.017
3. ay Hematokrit Düşüş	Yok	Ortalama	241.25	145	13.3	11150	258500	13	63	1.25
	Var		190.25	169.83	14.55	11819	389400	16	66	1.77
	Mann-Whitney U	p	0.708	0.077	0.487	0.556	0.438	0.321	0.377	0.232
6. ay Splenomegalide Gerileme	Yok	Ortalama	179.92	167.21	15.04	10814	334263	12	65	1.74
	Var		216.93	166.53	13.61	12914	424333	21	67	1.67
	Mann-Whitney U	p	0.068	0.715	0.103	0.435	0.150	0.149	0.305	0.925
6. ay Hematokrit Düşüş	Yok	Ortalama	237	156	13.44	13084	304200	17	61	1.4
	Var		189.22	168.79	14.57	11509	386034	16	67	1.76
	Mann-Whitney U	p	0.48	0.342	0.422	0.865	0.697	0.807	0.137	0.411

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

TP-14 Referans Numarası: 265

EDİNSEL HEMOFİLİ A OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: 9 HASTA, TEK MERKEZ

Selin Küçükyurt¹, Umut Yılmaz², Duygu Seyhan², Abdülkadir Erçalışkan¹, Tuba Özkan Tekin¹, Damla Ortaboz¹, Tuğrul Elverdi¹, Zafer Başlar¹, Muhlis Cem Ar¹

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

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

Giriş: Edinsel hemofili A (EHA), Faktör VIII'e karşı gelişen otoantikörlerin, FVIII aktivitesini nötralize etmesiyle kanamaya yol açabilen nadir bir kanama hastalığıdır. Sıklığı yaşla artar. Olguların yarısında idiopatikdir. EHA'da yumuşak doku, abdominal ve retroperitoneal kanama daha sıkır. EHA hastalarında kanama, FVIII aktivitesi ve inhibitör titresi korelasyon göstermeyebilir. EHA'da tedavi, akut kanama için bypass edici ajanlarla hemostatik tedaviyi, FVIII inhibitör antikörlerini yok etmek için immünsupresif tedaviyi (İST) ve varsa, altta yatan hastalığın tedavisini içerir. EHA hastaları, inhibitör antikör tamamen ortadan kalkana kadar ciddi kanama riski altındadır.

Metod: Çalışmaya 2003-2021 yılları arasında merkezimizde FVIII düzeyleri <50 IU/dL ve FVIII inhibitör antikör düzeyleri >0.6BU/mL olup EHA tanısı alan ≥18 yaş hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları gibi klinik verileri geriye dönük olarak manuel ve elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. MSS gibi hayati organ kanamaları ve/veya hemoglobin düzeyinde ≥2 g/dL azalma ve/veya ≥2 ünite eritrosit transfüzyon yapılmış olması majör; bunun dışındaki kanamalar minör kanama olarak tanımlandı. Tam remisyon (CR), FVIII inhibitör antikörlerin saptanmaması ve <20 mg/gün metilprednizolon dışındaki diğer immünsupresiflerin kesilmesi olarak tanımlandı. Kısmi remisyon (PR), FVIII seviyesi ≥50 IU/dL'ye yükselmesi ve hemostatik tedavi kesildikten sonra > 24 saat aktif kanama olmadığı durum olarak tanımlandı. Nüks, CR veya PR elde edildikten sonra FVIII seviyesinin <50 IU/dL'ye düşmesi olarak tanımlandı. Toplam takip süresi; tanı anından son poliklinik başvurusuna kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 9 hasta dahil edildi. Hastaların %66.6'sı (n: 6) kadın ve tanıdan ortanca yaş 41 (26-77) idi. Olguların %33.3'ünde altta yatan bir hastalık saptanmadı (Tablo 1). FVIII düzeyi 7 hastada %1'in altında; 5 hastada inhibitör titresi ≥20 BU/mL'nin üstündeydi. %44'ü majör olmak üzere olguların tamamı kanama ile başvurdu.

İlk kanama atağının kontrolünde çoğunlukla FEIBA olmak üzere hastaların %77.8'inde bypass edici ajan kullanıldı. Desmopressin alan hasta olmadı. Bir hastaya plazmaferez ve embolizasyon yapıldı. Olguların %66.7'si başlangıçta tek başına metilprednizolon ile tedavi edildi (Tablo 2).

Bir hastada tek başına FEIBA alırken popliteal ven trombozu gelişti. İki hasta hayatını kaybetti, bir hasta takipten çıktığı için nedeni öğrenilemedi, diğeri travma sonrası retroperitoneal kanama nedeniyle vefat etti. Hastaların tümünde ilk sıra İST ile kısmi veya tam yanıt elde edildi, kısmi veya tam yanıt ulaşma süresi ortanca 60 gün (44 – 480 gün) idi. Toplam takip süresi ortanca 20 ay (2-156 ay) idi. Hastaların %44.4'ü (n:4) nüks etti, bunlardan 2'si birden fazla kez nüks etti ve tekrar yanıt elde edilemedi.

Tartışma ve Sonuç: Bizim kohortumuzda tanı sırasındaki yaş önceki çalışmalara göre daha gençti ve etyolojik nedenin saptandığı hastalarda tedavi yanıtları daha iyiydi.

Literatürle uyumlu olarak tanı sırasında FVIII inhibitör titresi <20BU/ml olan 4 hastadan 3'ünde kısa sürede CR elde edildi.

Edinsel hemofili A nadir hematolojik acillerden biridir. Kendisinde veya ailesinde kanama eğilimi öyküsü olmayan erişkin bir hastada uzamış aPTT saptandığında, kanama olup olmamasına bakılmaksızın karışım testi yapılmalı ve faktör seviyesi çalışılmalıdır. Altta yatan nedenin saptandığı hastalarda kalıcı yanıt elde etmek daha mümkün görünmektedir, bu yüzden nedene yönelik tetkiklerin yapılması önemlidir. FVIII düzeyi ve inhibitör titre tayininin sınırlı merkezde çalışılması ve geç sonuçlanması hem tanı sürecini hem de başlangıçtaki İST yönetimini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: edinsel hemofili, kanama, bypass edici ajan, immünsupresif tedavi

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (FVIII, Faktör VIII)

Parametre	Toplam (n: 9)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	3 (%33.3)
Kadın	6 (%66.7)
Tanı sırasında yaş, yıl	
Ortanca (Aralık)	41 (26 – 78)
Yaş kategorisi, n (%)	
> 60 yaş	2 (%22.2)
Altta yatan hastalık	
İdiopatik	3 (%33.3)
Otoimmün hastalık	2 (%22.2)
Gebelik	4 (%44.4)
Tanı sırasında hemoglobin (g/dL)	
Ortanca (Aralık)	10.2 (5.8 – 14.7)
Tanı sırasında FVIII düzeyi (IU/dL)	
Ortanca (Aralık)	0.6 (0.1 – 5)
Tanı sırasında FVIII inhibitör titresi (BU/mL)	
Ortanca (Aralık)	32 (1.06 – 104.4)
Tanı sırasında kanamanın şiddeti, n (%)	
Majör	4 (%44.4)
Minor	5 (%55.6)
Tanı sırasında kanayan bölge sayısı, n (%)	
1	2 (%22.2)
≥2	7 (%77.8)
Tanı sırasında kanayan bölge sayısı, tümü, n (%)	
Cilt ve cilt altı	6 (%33.3)
Mukoza	2 (%11.1)
Eklem	2 (%11.1)
Kas	5 (%27.8)
Gastrointestinal sistem	1 (%5.6)
Genitoüriner sistem	2 (%11.1)

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları (CR, tam yanıt; CTX, siklofosamid; IST, immünesupresif tedavi; MP, metilprednizolon; PR, kısmi yanıt; RTX, rituksimab)

Hasta No	Tam Yaşı	Altta yatan hastalık	Majör/Minör kanama	Birinci Sıra Hematolojik Tanı	Birinci Sıra İT	Yanıtı kadar geçen süre	Yanıt	Nüksü kadar geçen süre	İkinci veya Sonraki Sıra Hematolojik Tanı	İkinci veya Sonraki Sıra İmmünesupresif Tanı	Yanıt	Toplam Takip Süresi
1	77	Bülbül pemfigoid	Majör	rPVitü Bir süre rPVitü ve FEBA birlikte (toplam 3 ay)	CTX (1 yıl)	12 ay	CR	olmadı				15 ay
2	41	İdepatik	Majör	yok	MPZ (16 ay)	16 ay	CR	2 ay	rPVitü ve FEBA birlikte	MPZ+CTX Tek ajan CTX	Yanıtı	156 ay
3	30	Gebelik	Minör	yok	MPZ (4 ay)	2 ay	CR	olmadı				44 ay
4	56	İdepatik	Majör	FEBA (24 gün) rPVitü (8 gün)	MPZ (6 ay) MPZ+CTX (2 ay)	13 ay	CR	50 ay	FEBA	MPZ+RTX 6 ay sonra nüksü MPZ+RTX	Herkes yanıtı	76 ay
5	26	Gebelik	Minör	FEBA (8 gün)	MPZ (3.5 ay)	2 ay	CR	15 gün	FEBA	MPZ+RTX	10 aydır CR	20 ay
6	78	Bülbül pemfigoid	Majör	FEBA (1.5 ay) *plazmaferez *embolizasyon	MPZ+RTX (2 ay)	48 gün	CR	29 gün	FEBA	MPZ+CTX	14. günle PR	3.5 ay
7	34	İdepatik	Minör	FEBA (2.5 ay)	MPZ+CTX (5 ay)	140 gün 13 ay	PR	olmadı				24 ay
8	39	Gebelik	Minör	rPVitü (2 gün)	MPZ (sıhırlı)	44 gün	PR	olmadı				2 ay
9	41	Gebelik	Minör	FEBA (3 gün) rPVitü (5 gün)	MPZ (2 ay)	44 gün	CR	olmadı				10 ay

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-15 Referans Numarası: 344

DIFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA FERRİTİN DÜZEYİ VE TROMBOZ İLİŞKİSİ

Buğra Sağlam¹, Murat Albayrak¹, Abdülkerim Yıldız², Pınar Tığlıoğlu¹, Mesut Tığlıoğlu¹, Merih Reis Aras¹, Fatma Yılmaz², Hacer Berna Afacan Öztürk¹

¹Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Amaç: Kanser, tedavisi ve takibi ile ilişkili süreçleri iyi bilinen ve tromboz riskini arttıran durumlardır. Solid tümörlerde olduğu gibi lenfomalarda özellikle de yüksek dereceli B hücreli lenfomalarda venöz tromboemboli (VTE) riski oldukça yüksektir. Bu grubun da en önemli parçası diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarıdır. Çalışmamızın amacı DBBHL hastalarında tanı anında ki ferritin düzeyinin tromboz üzerine etkisini belirlemektir.

Metod: Bu retrospektif çalışmada 2009-2018 yılları arasında SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine başvurmış ve DBBHL tanısı almış 112 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık ile ilişkili bulguları, santral venöz katater varlığı ve laboratuvar sonuçları kayıt altına alındı.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 62.63±15.16 yıl idi. Hastaların 58'i erkek 54'ü kadın, tanı anında evre 0-1: 20 hasta, evre 2-4: 92 hasta vardı. Medyan takip süresi 17,2 (0,2-109,2) ay olarak hesaplandı. Hastaların toplam 14'ünde tromboz gözlemlendi. Tromboz gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında medyan ferritin düzeyleri sırasıyla 331,5 ug/L ve 108,5 ug/L olarak gözlemlendi (p=0,029). Tromboz varlığı açısından incelenen ferritin değeri ROC analizi sonucu 207,5 ug/L olarak belirlendi. Yapılan logistic regresyon analizinde de ferritin düzeyi ≥207,5 ug/L olanlarda tromboz gelişme riski 7 kat daha yüksek olarak gözlemlendi

Tartışma: Hiperferritinemi DBBHL hastalarında tromboz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Hastalarda hiperferritinemi görülmesi halinde tromboprolifaksi başlanması uygun bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: DBBHL, ferritin, tromboz

Kaynaklar

1. Park, L.C., et al., Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. Thrombosis research, 2012. 130(3): p. e6-e12.
2. Bergqvist, D., Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE. Thrombosis research, 2001. 102(6): p. V209-V213.
3. Prandoni, P., A. Falanga, and A. Piccoli, Cancer and venous thromboembolism. The lancet oncology, 2005. 6(6): p. 401-410.
4. Blom, J.W., et al., Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. Jama, 2005. 293(6): p. 715-722.
5. Stein, P.D., et al., Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. The

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-16 Referans Numarası: 354

YENİ TANI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KEMİK TUTULUMUNUN B-2 MİKROGLOBULİN-WBC İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Merve Ergin, Erman Öztürk, Işıl Erdoğan Özünal

Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Amaç: Multipl myelom tanısı alan hastaların tedavilerinin planlanması ve sağkalımın öngörülmesinde prognostik faktörlerinin değerlendirilmesi önem taşır. Bu çalışmada amaç, yeni tanı almış multipl myelom hastalarında tanıdaki kemik tutulumu varlığının ve şeklinin beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksi, prognoz, tedavi yanıtı ve sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında multipl myelom tanısı almış, tanıda kemik tutulumunun değerlendirilmesi için PET/CT, BT ve/veya MR görüntülemeleri yapılmış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgiler, performans durumu, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyumu, serum beta-2 mikroglobulin, ürik asit, serum laktat dehidrogenaz seviyeleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların beta-2 mikroglobulin-lökosit indeksi beta 2 mikroglobulin x globülin / lökosit formülüne göre hesaplandı ve ROC analizi yapılarak sağkalıma etkisini değerlendirmek için cut-off değeri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 98 hastadan 56'sı (%57.1) erkekti, yaş dağılımı 38 ile 85 yıl arasındaydı. Medyan yaş 66'ydı (aralık: 38-85) ve %56'sı 65 yaş ve üzerindeydi. Medyan takip süresi 19 aydı (aralık 0-110). Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. ISS'ye göre hastaların 18'i (%19) erken evre (evre I) 77'si (%81) ileri evreydi (evre II ve III).

PET/CT-BT ve MR sonuçlarına göre 66 hastada tanıda kemik tutulumu varken (%68), 31 hastada (%32) kemik tutulumu yoktu. Kemik tutulumu şekli 17 hastada (%25.7) plazmositom, 43 hastada litik lezyon (%65), 21 hastada fraktür (%31.8) şeklindeydi. 17 (%25) birden fazla şekilde kemik tutulumu mevcuttu (2 hastada plazmositom + fraktür, 11 hastada litik lezyon + fraktür, 4 hastada plazmositom + litik lezyon). Fraktür saptanan 11 hastada kırık vertebrada çökme fraktürü iken, 10 hastada vertebra dışı alanlarda (örn; humerus, klavikula, skapula) patolojik kırık şeklindeydi. Kemik tutulumuna yönelik tedavi için hastalara bisfosfonat, lokal radyoterapi, vertebroplasti, protez, internal veya eksternal stabilizasyon uygulanmıştı.

Beta 2 MG-lökosit indeksi (BLİ) beta 2 mikroglobulin x globülin / lökosit formülü ile tanıda beta 2 MG düzeyi bakılmış olan 88 hastada hesaplandı. ROC analizine göre cut-off değeri 3,92 olarak belirlendi (sensitivite %54 spesifite %53). Medyan BLİ değeri 3.92 olarak saptandı. BLİ 44 hastada (%50) düşüken 44 hastada (%50) yüksek bulundu. BLİ ile kemik tutulum paterni arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.443). Hastalar ISS'ye göre erken (evre I) ve ileri evre (evre II+III) şeklinde gruplandırıldığında evre ile kemik tutulumu varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmazken (p=0.8) BLİ'nin yüksekliğinin ileri evre ile ilişkili olduğu görüldü (p<0.05). Kemik tutulumu ve sağkalım arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.744). BLİ ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.612).

Yaşa göre yapılan değerlendirmede hastalar 70 yaşın altı ve üstü olacak şekilde 2 gruba ayrıldı, ileri yaşın ileri evre ile ilişkili olduğu görüldü (p=0.007). İleri yaş ile kemik tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.408). BLİ ile yaş arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.513).

Sonuç: Multipl myelomda kemik hastalığı yıkıcı bir komplikasyondur. Çalışmamızda kemik tutulumu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak BLİ'nin ileri evre ile ilişkili olduğu dikkati çekmiştir. Geliştirilen farklı tedavi bölgeleri ile myelom tanılı hastaların sağkalımının uzaması, kemik hastalığına yönelik medikal ve cerrahi tedavilerin varlığı hasta grubumuzda bu yıkıcı komplikasyonun sağkalıma olan etkisini iyileştirmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, kemik tutulumu, indeks, prognoz, beta 2 mikroglobulin

Tablo 1. hastaların demografik ve tanısal özellikleri

toplam hasta sayısı	98
cinsiyet kadın	42 (%43)
cinsiyet erkek	56 (%57)
Yaş (medyan/aralık)	66 (38-85)
ISS evre I	18 (%19)
ISS evre II	41 (%43)
ISS evre III	36 (%38)
ağır zincir tipi IgG	48 (%62)
ağır zincir tipi IgA	26 (%34)
ağır zincir tipi IgD	3 (%4)
hafif zincir tipi kappa	49 (%50)
hafif zincir tipi lambda	48 (%49)
non sekretuar MM	1 (%1)
kemik tutulumu var	66 (%68)
kemik tutulumu yok	31 (%32)
kemik tutulum şekli:	
plazmositom	17 (%25,7)
litik lezyon	43 (%65)
fraktür	21 (%31,8)
birden fazla kemik tutulum şekli	16 (%24)
Toplam sağkalım (medyan/aralık)	19 ay (0-110)
ECOG 0	24 (%29)
ECOG 1	15 (%18)
ECOG 2	18 (%22)
ECOG 3	18 (%22)
ECOG 4	7 (%8,5)
ECOG bilinmiyor	16 (%19,5)

Tablo 2. Laboratuvar Verileri

Parametre	Medyan	Aralık
Hemoglobin (g/dL)	9,6	(4,6-15,2)
Lökosit (hücre/mikroL)	6,4	(1,6-18,3)
Lenfosit (hücre/mikroL)	2,0	(0,4-3,9)
Kalsiyum (mg/dL)	9,5	(7,6-17,2)
Kreatinin (mg/dL)	1,2	(0,6-16,4)
B12 (pg/mL)	301	(68-2000)
LDH (IU/L)	190	(84-1248)
Ürik asit (mg/dL)	6,4	(2,5-20,2)
Beta 2 mikroglobulin (g/L)	4870	(1320-31800)
Albümin (g/dL)	3,5	(1,8-5)
Sedimentasyon (mm/sa)	51	(2,140)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-17

Referans Numarası: 144

OTOLOG KÖK İLİĞİ NAKLİ UYGULANAN MİYELOM HASTALARINDA TANI ANINDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ VARLIĞININ ÖNEMİ

Senem Maral¹, Murat Albayrak¹, Gülten Korkmaz³, Simten Dağdaş³, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Aynur Albayrak⁴, Ünsal Han², Merih Reis Aras¹, Gülsüm Özet³

¹Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, hematoloji Kliniği

²Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, patoloji Kliniği

³Ankara Şehir Hastanesi, hematoloji Kliniği

⁴Ankara Şehir Hastanesi, patoloji Kliniği

Giriş: Multiple myelom hastalarında yeni ilaçların kullanıma girmesi ile yanıt oranları ve yaşam süresinde olumlu gelişmeler elde edilmiştir. Bununla birlikte olog kök hücre nakli (OKHN) genç ve seçili yaşlı hastalarda standart tedavi olarak yerini korumaktadır(1,2). Kemik iliğinden perifer kana CD34+ kök hücre salınmasında çeşitli sitokinler, stromal faktörler ve adhezyon molekülleri rol oynar. Mobilizasyon başarısızlığı trombositopeni, ileri yaş (>60), radyoterapi ve fazla tedavi öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmamızda myelom hastalarında tanı anında kemik iliğinde fibrosis varlığının OKHN üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-metod: İki merkezde takip edilen, bortezomib bazlı protokol ve ardışık olarak OKHN ile tedavi edilen yeni tanı myelom hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki kemik iliği fibrosis düzeyi patoloji örnekleri tek bir patoloji uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi. Örnekler Avrupa Uzlaşa metodu esas alınarak fibrosis düzeyine göre 0-3/3 arası 4 gruba ayrıldı. Hastane kayıtlarından hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler, yanıt durumu, nakil verileri elde edildi. Fibrosis durumuna göre toplama başarısı, engraftman süresi, yanıt ve nüks durumu ilişkisi araştırıldı.

Sonuç: Çalışma dahilinde yaş ortalaması 57.58±7.16 olan 73 (48 erkek, 23 kadın) myelom hastası değerlendirildi. Hastalara indüksiyon sırasında ortanca 4 siklus (2-7 siklus) bortezomib içeren tedavi uygulanırken, 8 hasta (11%) yanıtızlık nedeni ile lenalidomide içeren ek tedavi uygulanmıştı. Mobilizasyon sırasında %74 (n:54) hastada GCSF+siklofosamid uygulanırken, 5 hastada yetersiz mobilizasyon nedeni ile plexiafor kullanılmıştı. Toplanan CD34+ kök hücre ortanca sayısı 7.10x10⁶/kg iken gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.99). Ancak fibrosis düzeyi yüksek olan hastalarda yeterli kök hücre toplanması için uygulanan aferez sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.04). Çoklu analizlerde, aferez sayısına etkili olabilecek faktörler (fibrosis düzeyi, indüksiyon tedavisi, indüksiyon yanıt durumu, mobilizasyon rejimi, lenalidomide maruziyeti) ilişkisi irdelendiğinde düşük fibrosis düzeyi olan vakalarda aferez sayısı anlamlı düşük bulundu. Gruplar arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından farklılık saptanmadı (p = 0.15 ve 0.49). Benzer şekilde nakil öncesi ve sonrası 100. gün yanıtları gruplar arasında benzer bulundu. Ortanca hastalısız sağ kalım süresi 24.80 (95% CI:18.66-30.63) ay iken, ortanca sağ kalım 41.93 (95% CI: 36.72-47.35) ay olarak belirlendi. Nüks açısından incelendiğinde, yüksek dereceli fibroz (derece 3/3) saptanan hastalarda nüks görülmesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.007).

Tartışma: Çalışmamızda fibrosis düzeyinin hedeflenen sayıda kök hücre toplama başarısı üzerine etkisini gözlemlemedik. Fakat hedeflenen kök hücrenin toplanması için uygulanan aferez sayısının artmış olmasının, işlem ilişkili yan etki gelişimi açısından olumsuz etkiler yaratacağını düşünüyoruz. Ayrıca bu olgularda geniş volüm aferez ihtiyacı doğabilir. Bu durum da hemoglobinin trombosit düşüşü, elektrolit dengesizliği ve kardiyak aritmi gibi yan etkilerin gelişmesine yol açabilir(3,4). Ayrıca kök hücre infüzyonu esnasında volüm yüklenmesini önlemek amaçlı çoklu seansta infüzyonlar uygulanması, hasta ve nakil ekibi açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Önceki çalışmalar kemik iliği fibrosis durumu ile hastaların sağkalımı arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur(5). Çalışmamızda fibrosis düzeyi ile hastalık nüksü arasında ilişki gözlemledik. Fakat hastalık nüksüne etki edebilecek önemli unsur olan sitogenetik risk faktörlerinin hastalarımızda çalışılmaması bizim çalışmamızın sınırlayıcı kısmı olarak yer almaktadır.

Sonuç: Tanı anında kemik iliğinde fibrosis saptanan hastalarda, kök hücre toplama ve kök hücre nakli sırasında sıkıntı yaşanabileceği akıld tutulmalı, tedavi planlaması yapılırken bu durumun göz önünde tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: multiple myelom, kök hücre nakli, kemik iliği fibrozisi

Kaynaklar

- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996; 335: 91-97
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 1875-1883
- Ypma PF, Muradin A, Kerkhoffs JL. Large volume apheresis: electrolyte imbalance and loss of platelets; watch for clinically relevant disturbances. Transfus Apher Sci. 2013 Apr;48(2):149. doi: 10.1016/j.transci.2013.02.011. Epub 2013 Mar 16.
- Maral S, Albayrak M, Pala C, Yildiz A, Sahin O, Ozturk HB. Dimethyl Sulfoxide-Induced Tonic-Clonic Seizure and Cardiac Arrest During Infusion of Autologous Peripheral Blood Stem Cells. Cell Tissue Bank. 2018 Dec;19(4):831-832.
- Paul B, Zhao Y, Loitsch G, Feinberg D, Mathews P, Barak I, Dupuis M, Li Z, Rein L, Wang E, Kang Y. The impact of bone marrow fibrosis and JAK2 expression on clinical outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with immunomodulatory agents and/or proteasome inhibitors. Cancer Med. 2020 Aug;9(16):5869-5880.

- Muhić, N., Mrhar, A., & Brvar, M. (2017). Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. European journal of clinical pharmacology, 73(7), 875-882.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. biometrics, 159-174.

Tablo 1: Modüllere göre tespit edilen etkileşimlerin ciddiyet sınıflamasına göre sayıları

Modül/ciddiyet	Uptodate	Micromedex	Drugs.com	Epocrates
Kontrendike	17	18	5	8
Majör	101	268	144	172
Orta	433	118	637	489
Minör	95	8	119	210
Aralarında etkileşim yok	9	0	0	0
Etkileşim veritabanında yok	745	961	442	466
İlaç veritabanında yok	0	27	53	53
Terapötik avantaj	0	0	0	2

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-18 Referans Numarası: 24

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA İLAÇ ETKİLEŞİM MODÜLLERİNİN UYUMUNUN FLEISS KAPPA FORMÜLÜ İLE HESAPLANMASI

Ayşe Günay¹, Ali Ünal², Eren Demirpolat¹

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İlaç-ilaç etkileşimleri hematopoietik kök hücre nakli sürecinde sıklıkla karşımıza çıkar (1). İlaç-ilaç etkileşimlerini belirlemek için çeşitli yazılımlar piyasaya sürülmüştür. Klinisyenler ve klinik eczacılar ilaç-ilaç etkileşimi tespit modüllerinden sıklıkla yararlanmaktadır, ancak modüller arasında ciddi farklılıklar göze çarpmaktadır (2).

Metot: Çalışmamıza 50 allojenik kök hücre nakli hastası ve 50 otolog kök hücre nakli hastası dahil edilmiştir. Hastaların nakil öncesi, nakil günü ve nakil sonrası olmak üzere toplam 21 günlük ilaçları 4 ayrı modülde incelenmiştir. Bu amaçla Uptodate, Micromedex, Drugs.com ve Epocrates'e ait modüller kullanılmıştır. Modüllerin etkileşimlere atadıkları ciddiyet skorları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler Fleiss kappa formülü kullanılarak yorumlanmıştır.

Bulgular: 100 hastada tedavileri süresince 1400 farklı etkileşim görülmüştür. Etkileşimlerin hepsini tespit eden modül olmamıştır. En fazla etkileşim saptayan modül Drugs.com'a aittir ve 1400 etkileşimin 905'ini tespit etmiştir. Ardından 881 etkileşim tespiti ile Epocrates'e ait modül ve 655 etkileşim tespiti ile Uptodate'e ait modül gelmektedir. En az etkileşimi Micromedex'e ait modül saptamıştır ve 412 etkileşim raporlamıştır. Modüllerin ciddiyet skorlaması açısından uyumu Fleiss kappa formülü ile hesaplanmıştır ve sonuç 0,12 olarak bulunmuştur. Bu değer önemsiz derecede uyuma işaret eder (3). Analizde p değeri 0 olarak tespit edilmiştir ve <0,05'lik güven aralığında yer almaktadır.

Yorum: İlaç-ilaç etkileşimlerinin doğru ve klinik olarak yararlı olarak saptanması ilaç-ilaç etkileşim tespit yazılımı kullanıcıları için önemlidir. Çalışmamızda incelenen 4 modülün etkileşimleri aynı oranda raporlamadığı ve birbirleriyle ciddiyet skorlaması açısından uyum göstermediği saptanmıştır. Etkileşimlerin modüllerce listenilmesi faydalı olsa da bazen aşırı uyarı kullanıcıların duyarsızlaşmasına neden olabilir. Modüller klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimlerini listelemeli ve kullanıcılar tedavi kararlarını literatür ışığında vermelidir. Etkileşimlerin modüllerce listenilmesi faydalı olsa da bazen aşırı uyarı kullanıcıların duyarsızlaşmasına neden olabilir. Modüller klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimlerini listelemeli ve kullanıcılar tedavi kararlarını literatür ışığında vermelidir.

Anahtar Kelimeler: HKHN, kemik iliği nakli, ilaç-ilaç etkileşimleri, fleiss kappa

Kaynaklar

- Valverde, I. A., da Silva, M. J., & Retto, M. P. (2019). Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 25(5), 1105-1111.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-19 Referans Numarası: 11

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA DALAK SEKESTRASYON ÇALIŞMASININ YERİ

Alev Çınar

Gülhane Eah.nükleer Tıp Kliniği

Giriş: Splenektomi, glukokortikoidlerin başarısız olduğu kronik primer immün trombositopeni (ITP) hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Trombositopeninin birincil mekanizmasının hızlı yıkım olduğu hastaların dalağın çıkarılmasından büyük ölçüde fayda sağladığını varsaymakta, ancak trombosit ömrü azalmış ve üretimi bozulmuş hastalar splenektomiden fayda görememektedir. Radyoaktif işaretli trombositlerin enjeksiyonundan sonra farklı zamanlarda elde edilen dalak/karaciğer indeksleri, splenektomi sonucunu tahmin etmek için en çok kullanılan parametreler olmuştur.

Materyal-Metod: Sintigrafik parametreleri kullanarak ITP hastalarında splenektominin başarısını öngörebilecek parametreyi belirlemeyi amaçlayan toplam 25 hastaya ait sintigrafik görüntülere retrospektif bir ön değerlendirme yaptık.Tc-99m HMPAO işaretli denatüre trombositler ile yapılan dalak sekestrasyon çalışmasında, Dalak/Karaciğer oranı ve zaman içerisinde azalma/artma eğilimi (1,4.,24. saatlerde), dalak boyutu, ekstrasplenik hipersplenizm ile uyumlu olabilecek patolojik aktivite tutulumu bakılmıştır.

Sonuçlar: Sonuçlarımıza göre, Dalak/Karaciğer oranı1. ve 4.saat indeksleri arasında belirgin fark izlenmemiş olup, ortalama 10.7 değeri splenektomi başarısını öngörmeye faydalı olduğunu düşündürmüştür. Bu değer, karaciğerde normal bir alım ile birlikte dalakta artan ve ilerleyici trombosit birikimini temsil etmekte olup, işaretli trombositlerin baskın yıkım bölgesinin dalak olduğunu göstermektedir.

Tartışma: Trombosit işaretlenerek elde edilen sintigrafik indeksler, trombosit yıkımında artış olup olmadığını ve yıkım paterninin esas olarak dalak olup olmadığını bilmek için yıllardır kullanılmaktadır. ITP hastalarında splenektomiyi takiben tromboembolizm ve sepsis riskinde artış, sepsise yol açan enfeksiyonların artmış insidansı nedeniyle splenektomi yapılmasına yönelik son karar, hem trombosit yıkım paterni hem de klinik durum dikkate alınarak verilmelidir. Dalak sekestrasyon çalışması ideal şartlarda Cr-51 işaretli eritrositler ile yapılmaktadır. Olgularda, dalak/karaciğer aktivite oranının dalak lehine artışı hipersplenizmi düşündürmekle birlikte, belirli bir cut-off değeri bulunmadığından bulguların hastanın kliniği ile korele edilmesi önerilmektedir (1,2). Splenektomiden fayda görecektir ITP'li olgularda dalak karaciğer oranı 3,3+/-1,4 olarak; İn-111-oxine işaretli trombositler ile yapılan çalışmada 4. Saatte bu oranın 12,3 olarak bulunduğu çalışmalar literatürde mevcuttur.Literatürlerde tanımlanan indekslerden 24. saat indeksindeki Dalak/Karaciğer değeri >3 olduğunda splenektomi için iyi bir prognostik gösterge olarak belirtilmiştir. Bu ön çalışmamız ITP hastalarında sintigrafik parametrelerin splenektomi sonucunu tahmin etmede yardımcı olabileceğini göstermiş, 1 ve 4. Saatlerde yapılan

değerlendirme arasında fark bulunmadığından tek bir çekimin yeterli olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İTP, DALAK SEKESTRASYON, HMPAO, SPLENEKTOMİ

Kaynaklar

1. Indium-111 OXINE scintigram in children with cITP: clinical usefulness for indicating splenectomy. Suenobu SI, Akiyoshi K, Korematsu S, Takuma M, Mori H, Izumi T. Int J Hematol. 2008 Mar;87(2):233-235. doi: 10.1007/s12185-008-0022-6. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18228113
2. Platelet destruction in autoimmune thrombocytopenic purpura: kinetics and clearance of indium-111-labeled autologous platelets. Stratton JR, Ballem PJ, Gernsheimer T, Cerqueira M, Slichter SJJ Nucl Med. 1989 May;30(5):629-37. PMID: 2497234

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-20 Referans Numarası: 239

ERİTROSİTLERE KARŞI ALLOİMMUNİZASYONUN ETYOPATOGENEZİNDE HASTALIK, TRANSFÜZYON VE DİĞER NEDENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akın Hizmetçi, Tuğba Ten, Eyüp Naci Tiftik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Eritrosit alloimmunizasyonu, eritrositlerin üzerinde olmayan antijenlere karşı antikor gelişmesidir. Bu çalışmada, eritrositlere karşı alloimmunizasyonun etyopatogenezinde hastalık, transfüzyon ve diğer nedenleri retrospektif olarak analiz etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezinde 2007-2019 yılları arasında indirekt coombs pozitifliğiyle (İC+) takip edilen 141 (714 test) ve indirekt coombs negatifliği olan 2485 (40738 test) hastanın klinik bulguları ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların erkek/kadın oranı 50/91'dir. Ortanca yaş 61 (18-90) di. Genel olarak İC+'liği %5,3 olarak bulundu. Hastalıklar tanılarına göre hemoglobinopatiler (HEP), hematolojik kanserler (HEK), onkolojik kanserler (ONK), otoimmün hastalıklar (OİH) ve diğer hastalıklar (DİĞ) olarak 5 ana gruba ayrıldı. Ana gruplar da hastalık tiplerine göre alt gruplara ayrıldı. Her ana gruptaki alloimmunizasyon oranları HEP'te %15, HEK'te %8, ONK'da %5, OİH'da %9 ve DİĞ'de %2 idi. Bu oranlar Orak hücreli anemi (OHA) hastalarında %20, talasemi hastalarında ise %3'tü. Hasta başına düşen eritrosit transfüzyon sayısı İC + hastalarda 8,7 iken, İC- hastalarda 5,9'dur. Bu oran HEP-OHA hastalarında İC+ grubunda 20,8 iken, İC- grubunda 39,4'tür. HEP-TAL hastalarında ise bu oranlar 14 karşılık 104,2 dir. İC+'liği ile direkt coombs (DC) +'liğinin birlikte görülme oranları; HEP'te %81, HEK'te %89, ONK'da %66, OİH'da %88 ve DİĞ'de %60'dır. Bazı hastalarda birden çok defa tespit edilmekle birlikte toplamda 40 hastada antikor tespit edilmiştir. Bunlar içinde sıklık sırasına Lutheran sistemi Lu^a (36), Lu^b(1), Kell sistemi K (26), k (3), Rh sistemi c (7), e (3), C (2), E (2), KİDD sistemi Jk^a (2), Jk^b (1), MNS sistemi (1) ve Duffy sistemi Fy^a (1) kez bulunmuştur. İmmünsupresif ilaçların İC+'liğini negatifleştirme oranları %20 ile %42 arasında değişmektedir.

Sonuç olarak cinsiyet, hastalık ve transfüzyonla ile indirekt coombs pozitifliği arasında direkt ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alloimmunizasyon, alloantikör, indirekt coombs testi, eritrosit antijenleri

Tablo 1: İndirekt coombs pozitif ve negatif hastaların gruplarındaki toplam hasta sayısına göre yüzdeleri

Tanı Grubu	İndirekt coombs (+) hasta sayısı ve yüzdesi	İndirekt coombs (-) hasta sayısı ve yüzdesi
Hemoglobinopati (HEP)	16 (%15)	90(%85)
HEP-OHA	15 (%20)	58(%80)
HEP-TAL	1(%3)	32(%97)
Hematolojik Kanserler (HEK)	31 (%8)	337 (%92)
HEK-MYE	12(%6)	164(%94)
HEK-LEN	19(%10)	173(%90)
Onkolojik Kanserler (ONK)	12 (%5)	202 (%95)
Otoimmün Hastalıklar (OİH)	44 (%9)	444 (%91)
OİH-HEM	23(%20)	87(%80)
OİH-DİĞ	21(%5)	357(%95)
Diğer Hastalıklar (DİĞ)	38 (%2)	1412 (%98)
DİĞ-HEM	13(%2)	431(%98)
DİĞ-DİĞ	25(%2)	981(%98)
Toplam	141	2485

Tablo 2: İndirekt coombs pozitif ve indirekt coombs negatif hastaların hasta başına düşen eritrosit sayılarının tablosu

Tanı Grubu	İC(+) Ert / Hasta	İC(-) Ert / Hasta	Medyan değer	Min	Max
Hemoglobinopati (HEP)					
HEP-OHA	20,8	39,4	24	0	43
HEP-TAL	14	104,2	14	14	14
Hematolojik Kanserler (HEK)					
HEK-MYE	21	13,4	19	2	73
HEK-LEN	7,2	7,1	5	0	26
Onkolojik Kanserler (ONK)	10	7,9	6,5	1	33
Otoimmün Hastalıklar (OİH)					
OİH-HEM	4,5	3,9	3	0	31
OİH-DİĞ	3,2	1,2	2	0	21
Diğer Hastalıklar (DİĞ)					
DİĞ-HEM	1,9	2,3	2	0	7
DİĞ-DİĞ	8,4	2,3	4	0	38
ORTALAMA ERİTROSİT SAYISI	8,7	5,9			

Tablo 3: İndirekt coombs pozitif hastaların hastalık grubuna göre direkt coombs verileri

Tanı Grubu	DC(+)	DC(-)	Bakılmamış Hasta Sayısı	Hasta Sayısı
Hemoglobinopati				
HEP-OHA	12	3	0	15
HEP-TAL	1	0	0	1
Hematolojik Kanserler				
HEK-MYE	10	1	1	12
HEK-LEN	15	2	2	19
Onkolojik Kanserler	8	4	0	12
Otoimmün Hastalıklar				
OİH-HEM	22	1	0	23
OİH-DİĞ	17	4	0	21
Diğer Hastalıklar				
DİĞ-HEM	4	9	0	13
DİĞ-DİĞ	17	5	3	25
Toplam	106	29	6	141

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-21 Referans Numarası: 266

LANGERHANS HÜCRELİ HISTİOSİTOZLU HASTA VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aydan Akdeniz¹, Mehtap Bozkaya², Gözde Pempe²

¹Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

²Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Langerhans hücreli histiyositozis (LHH) dentritik hücrelerden köken alan, daha çok çocuklarda görülen, kemiklerde osteolizis, organ hasarları ve kitlesel lezyonlar ile karakterize nadir bir hastalıktır. Yıllık insidansı bilinmemekle beraber 1 milyonda 0.5-5.4 olduğu düşünülmektedir. Patogenezi viral enfeksiyonlar (HHV-6, CMV, parvovirüs), immün disregülasyon ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (1). Özellikle kemik, cilt, tırnak, lenf nodları, ağız mukozası, endokrin organlar, santral sinir sistemi tutulumu daha sıktır. Hematopoetik sistem, karaciğer ve/veya dalak tutulumu; riskli organ tutulumu olarak tanımlanır ve kötü seyirle ilişkilidir. BRAFV600E mutasyonu hastaların yarısından fazlasında pozitifdir. Semptom ve bulgular tutulduğu bölgeye göre değişmektedir. Tutulu alandan alınan biyopsi materyalinde, eozinofiller, nötrofiller ve küçük lenfositler ile birlikte CD1a, S100, and CD207 (langerin) pozitif boyanan ve birbecek granülleri içeren multinükleer dev hücreler oluşturan histiositler tipiktir (1).

Biz de oldukça nadir görülen bu tanı ile kliniğimizde takipli hastaların demografik verileri, klinik semptomları ve tedavi yanıtlarını incelemeyi amaçladık.

Metod: Hastanemizde 2000 ile 2021 yılları arasında LHH ile takipli hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Demografik verileri, klinik, patolojik, genetik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları kaydedildi. Literatür eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: Üçü kadın, 13'ü erkek 16 hasta değerlendirildi. Tanı yaş ortalaması 42 ,ortalama takip süresi 49.9 ay idi. Hastalardan 10'u sistemik tutulum nedeniyle, 1 hasta vertebral tutulum ve kollaps riski nedeniyle sistemik tedavi aldı. Hastalara ait özellikler Tablo-1'de özetlenmiştir. Vinblastin-prednizolon tedavisi alan hastaların ortalama takip süresi 51 ay idi, 2'si (%33.3) tedaviye direnç nedeniyle kladribin tedavisi aldı, 1 hasta olumlu yanıt verdi. Yanıtsız olan, BRAFV600E pozitifliği ve LHH/Erdheim Chester overlap sendromu olan hastaya vemurafenib tedavisi başlandı, yanıt alındı. Sitarabin alan hastaların ortalama takip süresi 47 ay idi, 2'si (%50) tedaviye direnç nedeniyle vinblastin-prednizolon tedavisi aldı, ikisi de yanıt vermedi. Allojenik kemik iliği nakli olan 1 hastada nakil sonrası karaciğer sirozu gelişti. Hastalardan biri hastalık progresyonu ile, diğeri COVID enfeksiyonu nedeniyle eks oldu.

Tartışma: LHH'li hastalar, tanının geciktiği ve hematoloji öncesi farklı bölümlerce tetkik edilen hasta grubunu oluşturur. Başka malignitelerin eşlik ettiğini gösteren çalışmaların aksine sadece 1 hastada cilt kanseri mevcuttu (2,3). Biyopsi materyalleri CD1A negatif olan LHH/ECD overlap sendromlu 1 hastanın hariç tanı ile uyumlu idi. Bu hastada BRAFV600E mutasyonu pozitif, klinik, patolojik, ve radyolojik özellikleri, vemurafenib ile olumlu sonuçlar, literatürde az sayıdaki vaka ile örtüşmekteydi (5). Hastalarımızdaki düşük BRAFV600E mutasyon pozitiflik oranı bazı çalışma sonuçlarını desteklese de bu sonuç; teknik ve sosyoekonomik nedenlerden dolayı tüm hastalarda araştırılamaması ve bazılarında hematopoetik tutulum olmamasına rağmen periferik kan örneği incelenerek yanlış negatif sonuçlanmasıyla ilişkilendirildi (6,7). Etiyolojide rolü olabilecek sigara, alkol, kimyasal maruziyeti gibi bilgiler yetersiz dosya kaydı nedeniyle değerlendirilemedi (8). Hastaların %62'sinde literatüre benzer şekilde multisistemik tutulum vardı ancak riskli organ tutulum oranı daha sıktı (9). İlk basamakta vinblastin-prednizolon tedavisi alan hastalarda takip süresi sitarabin alanlardan 4 ay daha uzundu ve bu kombinasyonun önerildiği çalışmaları desteklemektedir (10).

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiyositozis ,vemurafenib, BRAFV600E

Kaynaklar

1. Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiyositoz. Turk J Dermatol 2014;8:236-239
2. Langerhans cell histiocytosis Associated With Renal Cell Carcinoma Is a Neoplastic Process: Clinicopathologic and Molecular Study of 7 Cases. Am J Surg Pathol. 2020 Dec;44(12):1658-1665.PMID:32910018.

3. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. Cancer Med, 8(1) (2019),pp.58-6
4. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020 Apr 16;135(16):1319-1331.PMID:32106306.
5. Histopathological and Clinical Findings in Cutaneous Manifestation of Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis Overlap Syndrome Associated With the BRAFV600E Mutation. Am J Dermatopathol. 2017 Jul;39(7):493-503.PMID: 27898473.
6. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2010 Sep 16;116(11):1919-23. PMID: 20519626.
7. Clinical features and outcomes of adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center experience. Int J Hematol. 2020 Aug;112(2):185-192. PMID: 32514929.
8. Psychological features of adult patients with langerhans cell histiocytosis. PLoS One. 2021 Feb 12;16(2):e0246604. PMID:33577606.
9. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age, Br J Haematol, 174 (6) (2016), pp. 887-898
10. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5006-14. PMID: 23589673.

Tablo1:

Tanı biyopsisinin alındığı organ	7 hastada lenf nodu 9 hastada kemik biyopsisi
Malignite eşlik eden hasta sayısı	1 hasta ciltte bazal hücreli karsinom
Malignite dışında eşlik eden diğer hastalıklar	3 hastada diabetes mellitus 2 hastada Hipertansiyon 1 hastada Kır bronşit 1 hastada Erdheim Chester sendromu
Sistemik tutulum olan hasta sayısı	10
Dalak tutulumu olan hasta sayısı	4
Karaciğer tutulumu olan hasta sayısı	0
İskelet sistemi tutulumu olan hasta sayısı	9 (5'inde kalvaryum tutulumu mevcut)
Cilt mukoza tutulumu	8
1. basamak sistemik tedavi alan hasta sayısı	11 (7 Vinblastin-prednizolon) (4 Sitarabin)
Allojenik kemik iliği nakli olan hasta sayısı	1
Eks olan hasta sayısı	2
2. basamak sistemik tedavi alan hasta sayısı	5 (2 Kladribin) (1 Vemurafenib) (2 Vinblastin-prednizolon)
BRAFV600E Mutasyonu (Pozitif/Toplam hasta sayısı)	3/10

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

TP-22 Referans Numarası: 64

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KALITSAL ANTİTROMBİN EKSİKLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ BİR ANKET ÇALIŞMASI

Aysegül Ünüvar^{1,2}, Nazan Sarper³, Uğur Demirsoy³, İbrahim Eker⁴, Nilgün Eroğlu⁴, Namık Özbek⁵, Neşe Yarat⁶, Zühre Kaya⁶, Deniz Aslan⁶, Nihal Karadağ⁷, Kaan Kavaklı⁷, Aylin Canbolat⁸, Tiraje Celkan⁹, Melike Evim², Serap Karaman^{1,2}, Hale Ören^{10,2}

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı; Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi

²Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁵Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁶Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

⁷Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

⁸Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

⁹İstanbul Üniversitesi-errahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

¹⁰Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı; Tphd-hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi

Kalıtısal antitrombin (AT) eksikliği, ciddi ve hayatı tehdit eden tromboz-özellikle venöz tromboz- gelişimi için nadir, fakat güçlü kalıtsal risk faktörlerinden biridir. Bu kalıtsal trombofilik risk faktörü ile ilgili literatürdeki veriler çok kısıtlıdır, özellikle bu hastaların yönetimiyle ilgili kanıta dayalı veri yoktur, özellikle bir tromboz tedavi yaklaşımı ve hasta izlemi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı; ulusal, çok merkezli bir çalışma ile ülkemizde kalıtsal AT eksikliği ile izlenen hastalarımızın ayrıntılı verilerini bir araya getirmek, sonuçlarını paylaşmak ve bu konudaki farkındalığı artırmaktır. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)- Hemostaz, Tromboz

ve Hemofili Alt Komitesi tarafından 15 sorudan oluşan bir anket formu hazırlandı ve derneğe kayıtlı tüm uzmanlara e-mail yoluyla gönderildi. Dokuz merkezden, Ocak 1991-Şubat 2021 tarihleri arasında ilk başvurusu olan, toplam 19 kalıtsal AT eksikliği (AT aktivite düzeyleri <%70) olan vaka bildirildi (ikisi kardeşti). İlk başvuruda akut tromboz ve kalıtsal AT eksikliği tanısı ile 16 hasta (9 kız, 7 erkek) ve aile öyküsü nedeniyle 3 asemptomatik kız çocuk (ilk başvuruda 5,5, 7 ve 11 yaşında) takibe alınmıştı. İlk tromboz atağı sırasında en küçük yaş 8 gün, en büyük yaş 17,5 yaş idi. Tromboz yaş dağılımına bakıldığında pik yaptığı iki dönem görüldü: Yenidoğan/sütçocukluğu ve adölesan dönem. En düşük AT düzeyi %2, en yüksek %62 olarak bildirildi. Aile öyküsü, 19 çocuğun 11'inde pozitif. İlk tanıda 14 hasta derin ven trombozu (DVT), iki hasta arteriyel (serebral ve brakial arter) trombozla başvurmuştu. DVT yerleşimleri: alt ekstremité DVT (n:5), serebral sinovenöz tromboz (n:4), renal ven (n:3, biri vena cava inferior trombozu ile birlikte), sol hepatik venlerden vena kava inferiora uzanım gösteren DVT (n:1) ve üst ekstremité DVT (n:1). Dokuz trombozlu hastada enfeksiyon, kateter, travma ya da sigara kullanımı gibi tromboz için edinsel risk faktörleri de mevcuttu ve bir hasta post-partum 10. günündeydi. Kalıtsal diğer tromboz risk faktörlerinin de sorulduğu ankette trombozla başvuran ve laboratuvar tetkikleri yapılabilen hastalarda; heterozigot protein C eksikliği (n:1) ve MTHFR polimorfizmleri (n:4, birinde PAI heterozigot mutasyonu ile) saptanırken sadece aile öyküsü nedeniyle izleme alınan çocuklardan birinde protrombin G20210A heterozigot mutasyonu, diğerinde MTHFR A1298C, PAI heterozigot mutasyonları ve ACE D/D genotip mutant birlikteliği de vardı. Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; hiçbir hastada mortalite gelişmediği (ancak 5 hastanın aile öyküsünde 40 yaş altında ciddi tromboza bağlı ölümler vardı), bir hastanın halen akut tromboz tedavisi aldığı, bir hastanın tedavisinin başka bir merkezde devam ettiği, trombozla başvuran vakalardan 5'inin, aile öyküsü nedeniyle izlenen vakalardan ikisinin izlem dışı olduğu saptandı. Tüm trombozlu hastalar izlemleri süresince değerlendirildiğinde; 10 hastada trombozlarıyla ilişkili komplikasyonlar gelişmişti: Post-trombotik sendrom (PTS, n:2), ekstremité amputasyonu, tek taraflı nefrektomi ve PTS, tek taraflı nefrektomi, PTS ve barsak rezeksiyonu, renal atrofi, hafif psikomotor retardasyon, hemiparezi, osteonekroz. Ayrıca, izlemde üç hastada pulmoner emboli ile birlikte farklı venlerde ya da intrakardiyak ikinci tromboz atağı ile trombozun tekrarladığı ve post-partum dönemde tanı alan hastanın daha sonra iki gebeliğinin 24 haftalık intrauterin ölüm ve düşükle sonlandığı bildirildi. Akut tromboz tedavisi tamamlanmış 14 hastanın 10'u farklı antikoagülan ilaçlarla ömür boyu tromboz profilaksisi programına alınmıştı. Sonuç olarak; kalıtsal antitrombin eksikliği özellikle çocukluk çağında, gebelik ve post-partum dönemde ciddi, hayatı/organı/uzvu tehdit eden ve tekrarlama riski taşıyan tromboz gelişimi için güçlü bir kalıtsal trombofili risk faktörüdür, tromboz tedavisinin akut dönem ve uzun dönem yönetiminin bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması önemlidir, özel bir tedavi yaklaşımı ve izlem gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antitrombin eksikliği, Kalıtsal, Tromboz

ile R-CHOP alan NPLHL hastalarının verilerinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Ocak 2010-Ekim 2020 arasında Ege Üniversitesi hematoloji bilim dalında NPLHL tanısı ile izlenen 27 hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan 3'ü yeterli klinik veriye ulaşamadığı için 1'i sadece RT ile takip edildiği için çalışmaya dahil edilmemiş olup 23 hasta çalışmamızda analiz edilmiştir. NPLHL tanılı hastaların tanı sırasındaki sosyodemografik verileri, hastalık evresi, aldıkları tedaviler, tedaviye yanıtları ve biyopsi materyalindeki immunhistokimyasal bulgular ve sağ kalım verileri retrospektif olarak kaydedilmiştir. İlk sıra tedavi olarak R-CHOP alan 9 hasta ile ABVD alan 14 hastanın klinik verileri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: NPLHL tanısı ile izlenen 23 hastanın ortalama yaşı 47 (dağılım aralığı 21-72) saptanmış olup ortalama takip süresi 33 aydır (dağılım aralığı 3-124). R-CHOP alan grup ile ABVD alan grubun ortalama yaşları sırasıyla 40 ve 56 olup benzerdir (p=0,524) (tablo-1). R-CHOP alan 9 hastanın 5'i (%55,6) erkek; 4'ü (%44,4) kadın cinsiyette iken, ABVD alan 14 hastada kadın ve erkek hasta sayısı eşittir. Her iki grupta ileri evre hastalığı (Ann-Arbor evre 3-4) olan hasta sayısı benzerdir (sırasıyla 7/9 (%77,7) ve 12/14 (%85,7)). ABVD alan grupta b semptomları olan hasta sayısı %50 iken R-CHOP grubunda %22,2'dir. Kemik iliğinde hastalık infiltrasyonu olan yalnızca bir hasta olup ABVD alan hasta grubundaydı. R-CHOP alan hasta grubunda medyan takip süresi 28 ay (12-78) olup; 43,5 ay (3-124) olan ABVD alan hasta grubuna göre daha kısadır ancak fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,344). R-CHOP alan hasta grubunda nöks gelişen hasta görülmemişken ABVD alan grupta nöks olan 4 hasta izlenmiş olup ortalama nöks süresi 45 ay'dır (4-96). Nöks gelişen 2 hastaya 2. Sıra tedavi olarak R içeren rejimler (R-bendamustin ve r-chop) verilmiş ve tam yanıt alınmıştır. Hayatını kaybeden 5 hastanın tamamı ABVD alan hasta grubundaydı (p=0,043). 5 yıllık sağ kalım tüm hastalarda %81; R-CHOP kolunda hayatını kaybeden hasta yokken ABVD kolunda %71, 4 (p=0,088) saptanmıştır (grafik-1). R-CHOP kolunda nöks izlenen hasta olmamış olup ABVD alan hasta grubunda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %74 saptanmıştır (p=0,262) (Grafik 2).

Tartışma: NPLHL, nadir olması ve yavaş seyirli bir hastalık olması sebebi ile ideal bir tedavi şeması henüz tanımlanmamıştır. Tedavide kullanılan ajanlara bağlı akciğer toksisitesi, nörotoksiste, infertilite göz önünde bulundurularak erken evrelerde tek başına R kullanımının ve ileri evre hastalıkta tedaviye R eklenmesinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. R-CHOP alan hastalarda progresyonsuz sağ kalımın daha uzun olduğunu ve toplam sağ kalımın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Ancak yine tedavi üstünlüğünü göstermek için daha fazla hasta sayısına sahip prospektif, çok merkezli ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma, sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım, hodgkin lenfoma, rituksimab

Kaynaklar

1. Nogová, L ve ark. Lymphocyte-Predominant and Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. J. Clin. Oncol. 2008; 26, 434-439.
2. Borchmann S, ve ark. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2019 May 16;133(20):2121-2129. doi: 10.1182/blood-2018-10-877761. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770396; PMCID: PMC7022227.
3. Fanale MA, ve ark. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2017 Jul 27;130(4):472-477. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121. Epub 2017 May 18. PMID: 28522441; PMCID: PMC5578726.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

TP-23 Referans Numarası: 235

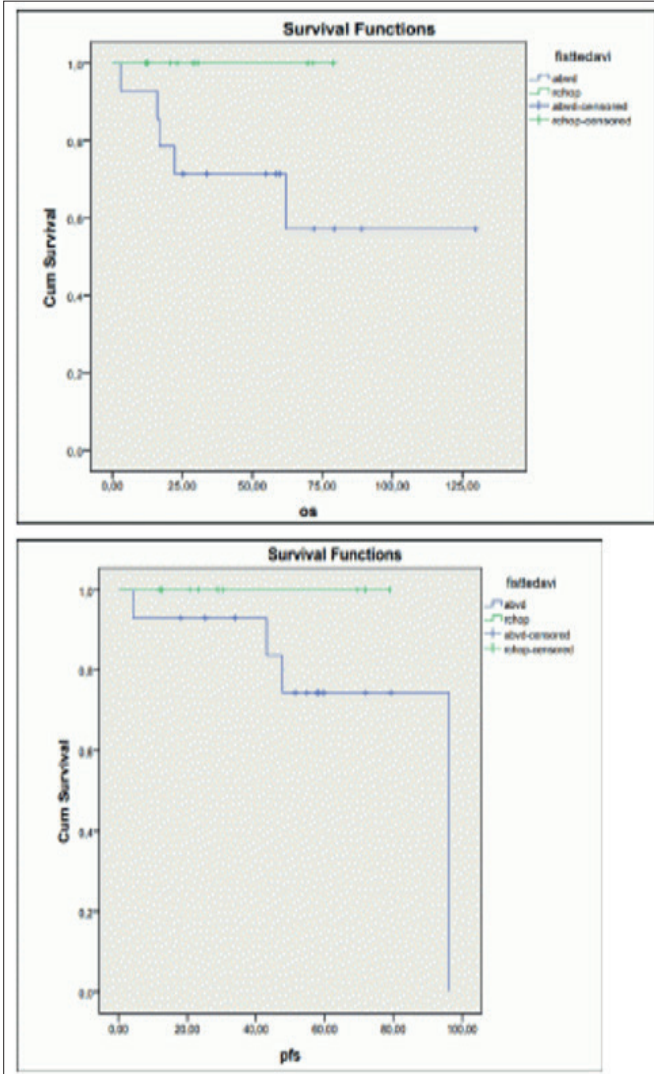
NODULER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİNDE R-CHOP VE ABVD REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fatma Keklik Karadağ¹, Zuhale Demirci¹, Derya Demir², Nur Soyer¹, Fahri Şahin¹, Filiz Vural¹, Mahmut Töbü¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma (NPLHL), Hodgkin lenfomalarının (HL) %5'ini oluşturan ve HL'dan oldukça farklı nadir bir hastalıktır. Klasik hodgkin lenfomaya göre daha yavaş seyirli ve daha iyi prognozludur. Erken evre (Ann-Arbor evre 1-2) hastalar sadece radyoterapi (RT) ya da kemoterapi ile kombine RT ile tedavi edilirken ileri evre (Ann-Arbor evre 3-4) hastaların tedavisinde ABVD, CHOP, CVP ya da bu rejimlerin rituksimab (R) ile kombine edilmiş hali kullanılmaktadır. NPLHL hastaları önceki yıllarda HL gibi tedavi edilirken son yıllarda bu hastaların tedavisinde tek başına R ya da R eklenmiş rejimlerin uzun dönem katkıları gündeme gelmiştir. Bu çalışmada kendi merkezimize ABVD alan tarihsel kontrol grubu



Grafik-1. R-CHOP ve ABVD Rejimleri Hastalarda Toplam Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	R-CHOP	ABVD	P değeri
Hasta sayısı	9	14	
Yaş (ortanca) (dağılım aralığı)	40 (21-67)	56,5 (21-72)	0,524
Takip süresi (ortanca) (dağılım aralığı)	28 (12-78)	43,5 (3-124)	0,344
Cinsiyet			
Erkek	5 (%55,6)	7 (%50)	
Kadın	4 (%44,4)	7 (%50)	
Ann-Arbor Hastalık Evresi			
1	1 (%11,1)	0	
2	1 (%11,1)	2 (%14,3)	
3	5 (%55,5)	7 (%50)	
4	2 (%22,2)	5 (%35,7)	
B semptomları			
Var	2 (%22,2)	7	
Yok	7 (%77,8)	7	
Bulky kitle olan hasta sayısı	1 (%11,1)	0	
Kemik iliği tutulumu			
Var	0	1 (%7,1)	
Yok	9 (%100)	13 (%92,9)	
İmmünohistokimya			
CD15 (+)	0/6	0/13	
CD30 (+)	3/7	5/14	
CD20 (+)	9/9	14/14	
BCL-2 (+)	3/6	1/6	
İlk sıra tedavi sonrası yanıt			
Yanıtız	0	0	
Kısmi yanıt	0	1 (%7,1)	
Tam yanıt	9 (%100)	11 (%78,6)	
Progresyon	0	1 (%7,1)	
İlk tedavi sonrası progresyon görülen hasta sayısı	0	4	0,078
Progresyona kadar geçen ortalama zaman (ay) (aralık)	-	45,5 (4-96)	
Hayatını kaybeden hasta sayısı	0	5	0,043

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-24

Referans Numarası: 18

HİPOMETİLE EDİCİ AJAN KULLANAN AML VE MDS HASTALARININ ENFEKTİF SÜREÇLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tugay Avcı¹, Hava Üsküdar Teke², Neslihan Andıç², Fatih Yaman², Nurettin Erben³, Eren Gündüz²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML), anormal DNA metilasyonunun patogenezi kritik rol oynadığı hastalıklardır. Moleküler biyoloji araştırmalarının çıkarı açmasıyla birlikte, hipometile edici ajanlar (HMA) MDS ve AML tedavisinde kullanıma girmişlerdir. MDS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış iki hipometile edici ajan 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksitidin (desitabin)'dir. Yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalarda sağkalımı arttırdıkları gösterilmiştir. Azasitidin ve desitabinin AML hastalarında da genel sağkalım avantajı sağlayan düşük yoğunluklu tedaviler olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamada, miyelosupresyon HMA tedavisine bağlı sık görülen bir yan etki olup doz azaltılmasına veya tedavi kesilmesine neden olabilmektedir. Buna ek olarak HMA tedavisi alan hastalarda ağır nötropeni ve buna sekonder febril nötropeni (FEN) atakları görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda HMA alan hastalarda %1-50'sinde oranında FEN bildirilmiştir. Çalışmamızda HMA tedavisi alan hastalarda gelişen enfektif süreçlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ağustos 2010-Şubat 2020 tarihleri arasında WHO 2008 AML ve MDS tanı kriterlerine göre tanısı konmuş, en az 4 siklus HMA tedavisi alan, 18 yaş üstü 120 hasta dahil edildi (Tablo 1).

Hastanın aldığı toplam HMA kür sayısı, varsa HMA öncesi aldığı tedaviler, tedavi sırasında G-CSF kullanımı, tedavi sırasında FEN gelişip gelişmediği, kaçınıcı kür sonrası FEN geliştiği, FEN sırasında kullanılan antibiyotikler, kültür üremesi olup olmadığı (Tablo 2), tedavi süresince gelişen FEN atak sayısı, tanı ile ölüm arasında geçen süre retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler SPSS 22.0 istatistik programı ile analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 74'ü (%61.7) erkek, 46'sı (%38.3) kadındı. Tanılar 63 (%52.5) hastada MDS, 57 (%47.5) hastada AML idi. Tanı anında hastaların yaş ortalaması 69.9±12 yıl idi. Hastaların 64'ü (%53.3) azasitidin, 8'i (%6.7) desitabin ve 48'i (%40) ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi almıştı. Hastaların 96'sında (%80) FEN gelişirken desitabin alan hastalarda FEN sıklığı, azasitidine göre anlamlı derecede yüksekti (%66.9 vs %87.5, p=0.008). FEN atağı en sık 1.kür sonrası gelişmiş olup azasitidin alan hastaların 44'ünde (%58.6), desitabin tedavisi alan hastaların ise 28'inde (%57.1) 1.kür sonrasında FEN gelişmişti. FEN gelişen hastaların tamamı değerlendirildiğinde bu hastalarda ortalama 2±1.7 kez FEN atağı geliştiği görüldü. FEN sırasında hastaların 96'sı (%80) sadece antibakteriyel ajan almışken, 60'ı (%50) ek olarak antifungal ajan da almıştı. Azasitidin-desitabin ardışık alan hastalarda sadece azasitidin ve sadece desitabin alan hastalara oranla FEN atağı anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla %93.8, %70.3 ve %75, p=0.005)

Sonuç: HMA tedavisi AML ve MDS hastalarında düşük yoğunluklu tedaviler olarak kullanılmakla beraber hastalarda hematolojik yan etkiler ve FEN gelişebilmektedir. Çalışmamızda desitabin alan hasta grubunda azasitidine oranla daha sık FEN atağı görüldüğü ve atakların her iki ajanla da en sık 1.kür sonrasında geliştiği saptandı. FEN atağının varlığı ve sayısı artmış mortaliteyle ilişkililiydi. Sonuçlarımız hastane florası ve kliniklerin anti-enfektif tedavi pratiklerine bağlı değişkenlik gösterebileceğinden çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; miyelodisplastik sendrom; azasitidin; desitabin; hipometile edici ajanlar, febril nötropeni

Kaynaklar

- Schoofs T, Berdel WE, Müller-Tidow C. Origins of aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):1-14.
- Ali AM, Weisel D, Gao F, Uy GL, Cashen AF, Jacoby MA, et al. Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen. *Cancer medicine*. 2017;6(12):2814-21.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.

Tablo 1: MDS ve AML Hasta Özellikleri

Özellik	MDS (n=63)	AML (n=57)	p değeri
Cinsiyet	20 (%31.7) kadın 43 (%68.3) erkek	26 (%45.6) kadın 31 (%54.4) erkek	0.17
Yaş (yıl)	68.2±13.3	71.7±10.1	0.18
Tedavi	34 (%54) Azasitidin 7 (%11.1) Desitabin 22 (%34.9) Azasitidin ve desitabin	30 (%52.6) Azasitidin 1 (%1.8) Desitabin 26 (%45.6) Azasitidin ve desitabin	0.06
Tedavi başlama süresi (gün)	5.2±3.7	5.1±2.8	0.86
Tedavi Öncesi	ort±ss	ort±ss	
• Hemoglobin (g/dl)	9±2.15	8.9±2.2	0.80
• MCV (fl)	94.8±7.8	93±9.34	0.25
• Lökosit (x10 ⁹ /L)	4.740±5.580	31.130±41	<0.001
• Nötrofil (x10 ⁹ /L)	2.420±4.760	11.470± 18.800	0.02
• Trombosit (x10 ⁹ /L)	109.800± 120	79.640± 72.750	0.22
FEN atağı varlığı	44 (%69.8)	52 (%91.2)	0.007
FEN sayısı	1.57±1.8	2.4±1.6	<0.001
Azasitidin kür sayısı	7.5±5.6	7.4±5.2	0.80
Desitabin kür sayısı	1.9±4.5	1.8±2.65	0.51

Tablo 2: Kültür Üremeleri

Kültürde saptanan üreme	n (%)
• <i>Escherichia coli</i>	23 (%19.2)
• <i>Acinetobacter türleri</i>	19 (%15.8)
• <i>Candida türleri</i>	18 (%15)
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	13 (%10.8)
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (%10.8)
• <i>Enterococcus faecalis ve faecium</i>	12 (%10)
• <i>Staphylococcus hominis</i>	12 (%10)
• <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (%4.2)
• <i>Staphylococcus aureus</i>	5 (%4.2)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (%4.2)
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (%3.3)
• <i>Streptococcus türleri</i>	3 (%2.5)
• <i>Aspergillus türleri</i>	1 (%0.8)
• <i>Proteus vulgaris</i>	1 (%0.8)

Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-25

Referans Numarası: 25

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA İLAÇ ETKİLEŞİM MODÜLLERİNİN UYUMUNUN COHEN'S KAPPA FORMÜLÜ İLE HESAPLANMASI

Ayşe Günay¹, Ali Ünal², Eren Demirpolat¹

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli ilaç-ilaç etkileşimlerinin sık görüldüğü zorlu bir süreçtir (1). Ücretli ve ücretsiz ilaç-ilaç etkileşimi tespit yazılımları piyasaya sürülmüştür ve son yıllarda yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu yazılımların birbiriyle içerik yönünden uyum göstermediği birçok çalışmada vurgulanmıştır (2).

Metot: Hematopoietik kök hücre nakli yapılan 100 hastanın nakil öncesi, nakil günü ve nakil sonrası olmak üzere toplam 21 günlük sürede kullandıkları ilaçlar ücretli yazılımlar olan Uptodate ve Micromedex'e ait modüllerde ve ücretsiz yazılımlar olan Drugs.com ve Epocrates'e ait modüllerde etkileşim yönünden test edilmiştir. Etkileşimlere atanan ciddiyet ve literatür desteği skorları Cohen's kappa ile incelenmiştir. Sonuçlar %95 güvenlik aralığı ile yorumlanmıştır.

Sonuçlar: 100 hastada 1400 birbirinden farklı etkileşim saptanmıştır. Çalışmada yer alan modüller incelendiğinde, bu etkileşimlerin hepsini birden saptayan modül bulunmamaktadır. Drugs.com'a ait modül 1400 etkileşimden 905'ini saptayarak çalışmada yer verilen modüller arasında en çok raporlama yapan modül olmuştur. Epocrates'e ait modül 881 etkileşimi saptarken Uptodate'e ait modül 655 etkileşim tespit etmiştir. En az etkileşim ise Micromedex'e ait modül tarafından tespit edilmiştir ve 412 etkileşim raporu bulunmaktadır. Modüller Cohen's kappa formülü ile ikili olarak karşılaştırılmıştır. Micromedex ve Uptodate'e ait modüllerin ciddiyet skorlaması açısından Cohen's kappa değerleri 0.236 olarak hesaplanmıştır.

Kappa değerleri Micromedex-Drugs.com için 0,202, Uptodate-Drugs.com için 0,138, Micromedex-Epocrates için 0,132, Uptodate-Epocrates için 0,081 ve Drugs.com-Epocrates için 0,051 olarak hesaplanmıştır. Micromedex ve Uptodate'e ait modüller literatür skorlaması yönünden kıyaslanmıştır ve Cohen's kappa değeri 0,258 olarak bulunmuştur. Micromedex ve Uptodate'e ait modüller ciddiyet ve literatür desteği skorlaması yönünden orta derecede uyum göstermektedir. Diğer modül çiftleri ise ciddiyet seviyesi yönünden önemsiz derecede uyum göstermiştir (3).

Yorum: İlaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi hematopoietik nakil hastaları gibi riskli gruplarda önem teşkil eder. Paralı ve parasız yazılımlar sıklıkla kullanılmaktadır ve her kullanıcı her modüle eşit oranda erişemeyebilir. Çalışmamızda incelenen modüllerden iki ücretli modül olan Micromedex ve Uptodate'e ait modüller diğer modül çiftlerine göre en yüksek uyumu sergilemiştir. Ücretsiz hizmet veren Drugs.com'a ait modülün ücretli modüllerle uyum derecesi dikkat çekmiştir. Sonuç olarak kullanıcıların modüller arasındaki farklılıkları dikkate almasını ve hastaların

etkileşimlerini en az iki modülde test etmesini tavsiye ediyoruz. Etkileşimler multidisipliner yaklaşımla ve yalnızca modüllere sadık kalınmadan, literatür desteği ile incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: HKHN, kemik iliği nakli, ilaç etkileşimleri, kappa

Kaynaklar

- Gholaminezhad, S., Hadjibabaei, M., Gholami, K., Javadi, M. R., Radfar, M., Karimzadeh, I., & Ghavamzadeh, A. (2014). Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre-and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Annals of hematology*, 93(11), 1913-1922.
2. Bossaer, J. B., & Thomas, C. M. (2017). Drug interaction database sensitivity with oral antineoplastics: An exploratory analysis. *Journal of oncology practice*, 13(3), e217-e222.
3. Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, 159-174.

Tablo 1: Cohen's kappaya göre modüllerin uyum derecesi

Modül	Modül	Kappa	Standart hata	Alt değer	Üst değer
Micromedex	Uptodate	0,236	0,017	0,203	0,269
Micromedex	Drugs.Com	0,202	0,015	0,174	0,231
Uptodate	Drugs.Com	0,138	0,019	0,101	0,175
Micromedex	Epocrates	0,132	0,015	0,103	0,161
Uptodate	Epocrates	0,081	0,018	0,047	0,116
Drugscom	Epocrates	0,051	0,019	0,014	0,087

Tablo 2: Modüllere göre tespit edilen etkileşimlerin ciddiyet sınıflamasına göre sayıları

Modül/ciddiyet	Uptodate	Micromedex	Drugs.com	Epocrates
Kontrendike	17	18	5	8
Majör	101	268	144	172
Orta	433	118	637	489
Minör	95	8	119	210
Aralarında etkileşim yok	9	0	0	0
Etkileşim veritabanında yok	745	961	442	466
İlaç veritabanında yok	0	27	53	53
Terapötik avantaj	0	0	0	2

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-27 Referans Numarası: 108

GLANZMANN TROMBASTENİLİ HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER VE GENETİK VARYANTLARIN GÖSTERİLMESİ

Nazan Sarper¹, Emine Zengin¹, Sema Gelen¹, Nezihe Köker², Sevil Özsoy², Mustafa Yavuz Köker²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

Giriş: Glanzmann trombastenisi (GT), mukoza kanamalarının hastanın yaşam kalitesini önemli derecede bozduğu, trombosit agregasyonunun kusurlu olduğu, ITGA2B veya ITGB3 genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır.

Amaç: GT'ne yol açan genetik varyantların belirlenerek, hastalık tanısının desteklenmesi, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanıya olanak sağlanması.

Yöntem: Merkezimizde tanı alıp izlenen sekiz aileden 13 hastanın kan örnekleri Erciyes Üniversitesi, İmmünoloji Anabilim Dalına gönderilip, flow sitometrik analiz ile CD41a ya da CD61 antijen kaybı araştırıldı. Hasta örneklerinde Sanger yöntemi ile varyantlar belirlendi ve Paris'te bir merkezde de işbirliği ile varyantların hastalık oluşumuna etkisi araştırıldı.

Sonuç: Hastaların tümü küçük yaşlarda başlayan, evde durdurulamayan burun kanamaları, diş etinden sızıntı şeklinde kanamalar, aşırı adet kanamaları ve eşlik eden süregen demir eksikliği anemisi ile başvurdular. Üç ve dört numaralı ailelerin çocuklarından sırasıyla dört tanesi ve üç tanesi etkilenmişti. Tüm ailelerde akraba evliliği mevcuttu. Tam kan sayımında trombosit sayısı normal, periferik yaymada trombosit morfolojisi normal, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, von Willebrand faktör ve fibrinogen düzeyi normal sınırdıydı. Kanama

zamanı (PFA-100) uzamış ve lumiagregometre ile ADP, kollagen ve araşidonik asit ile agregasyon eğrisi çizilemezken, ristosetin ile normal eğri saptanmıştı. Akım sitometri ile trombosit yüzey antijenleri çalışıldığında, 1-6 nolu ailelerden 11 hastada CD41a antijenlerinin ifade edilmediği saptanmış, 7,8 nolu ailelerden iki hastada ise CD41a ve CD61 antijenlerinin zayıf ifade edildiği bulunmuştur.

Hastaların kanamalarında traneksamik asit, trombosit süspansiyonu, rekombinan aktive Faktör VII kullanıldı. Sık sık demir içeren ilaçlarla anemileri tedavi edildi. Ergen kızların menorajileri nedeniyle doğum kontrol habı ve eritrosit süspansiyonu desteği gerekti. Yaşam kalitesi adet kanamaları nedeniyle çok bozulan ve yılın üçte birini hastanede yatarak tedavi almak zorunda kalan 9 numaralı hastaya 18 yaşındayken tam uyumlu annesinden kök hücre nakli yapıldı. Hastanın hemostazı düzeldi ancak ciddi kronik graft versus host hastalığı gelişti. Hastalarda beyin kanaması görülmedi ve diş çekimi, varikozel gibi küçük cerrahi girişimler destek tedaviler ile gerçekleştirildi.

Genetik analizler yeni nesil dizileme ile yapıldı ve Sanger yöntemi ile doğrulandı. ITGA2B geni her iki alelinde görülen 3 farklı ve ITGB3 geninin her iki alelinde bulunan bir homozigot mutasyon saptandı. (Tablo 1) Yapılan işlevsel testler ile mutasyonların patojenik olduğu gösterildi. Tüm izmitte yaşayan hastalardan dört aileden 11 hastanın kökeninin doğu Anadolu (Muş, Ağrı, Kars), iki ailenin Karadeniz bölgesindeki iki komşu il (Samsun, Ordu) ve iki ailenin İzmit olduğu öğrenildi. Mutasyon dağılımının bölgesel özellik gösterdiği saptandı.

Sonuç: Ülkemizde GT tanılı hastalarda işlevsel ve genetik analizlerin yapılması, en sık bulunan mutasyonların belirlenmesi, tanıya ve sağlıklı kardeşlerin doğmasına yardımcı olabilecektir. Çalışmamız ile GT'de tanımlanan iki yeni mutasyon literatüre eklenmiştir. Diğer merkez hastaları da dikkate alındığında NM_000419.3:c.1752 + 2 T > C ve NM_000212.2:c.1697 G > A, varyantlarının Türkiye'de en sık görülen ve Glanzmann trombastenisine neden olan varyantlar olduğu gösterilmiştir

Bu olgular aşağıdaki yayınlarda mevcuttur.

Koker MY, et al. New α IIb β 3 variants in 28 Turkish Glanzmann patients; Structural hypothesis for complex activation by residues variations in I-EGF domains. *Platelets*. 2021 doi: 10.1080/09537104.2021.1947481

Saraymen B, et al. Flow cytometric analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of thirty-two Turkish patients with Glanzmann Thrombasthenia: a multicenter experience. *Turk J Med Sci*. 2021 doi: 10.3906/sag-2006-107

Anahtar Kelimeler: Glanzmann trombastenisi, mutasyonlar, genetik varyantlar

Kaynaklar

- Karaman K, Yurekturk E, Geylan H, et al. Identification of three novel pathogenic ITGA2B and one novel pathogenic TGB3 mutations in patients with hereditary Glanzmann's thrombasthenia living in Eastern Turkey. *Platelets* 2021;32:238-242.
- Pillitteri D, Pilgrimm A-K, Kirchmaier CM. Novel mutations in the α IIb β 3 and β 3 genes in Glanzmann thrombasthenia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2010;37(5):268-277.

Tablo 1: Glanzmann trombastenili hastaların trombosit antijen ekspresyonları ve mutasyon analizleri

Aile no, Kromozom	Hasta no	cins	CD51a/CD61	Gen/ mutasyon	Variante	Amino asit değişimi	Daha önce tanımlanmış
1, Ordu	1	K	-/+	ITGA2B Missens	NM_000419.3: c.2444A>G	NP_000410.2: p.Thr784Cys	Novel mutasyon
2, Samsun	2	E	-/+	ITGA2B Missens	NM_000419.3: c.476 G > T	NP_000410.2: p.Gly128Valfs	Novel mutasyon
3, Muş	3	K	-/+	ITGA2B Splice site	NM_000419.3: c.1752 + 2 T > C	ND	Evet
	4	E	-/+				
	5	E	-/+				
	6	K	-/+				
4, Muş	7	E	-/+				
	8	E	-/+				
	9	K	-/+				
5, Ağrı	10	K	-/+				
6, Kars	11	E	-/+				
	12	E	Zayıf +/zayıf +				
7, İzmit	12	E	Zayıf +/zayıf +	ITGB3 Missens	NM_000212.2: c.1697 G > A	NP_000203.2: p.Gly540Asp	Evet
8, İzmit	13	K	Zayıf +/+				

PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ LENFOMALI HASTALARIN PROGNOSTİK PARAMETRELER VE TEDAVİ SONUÇLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuba Ersal, Fahir Özkalemkas, Vildan Özkocaman, İbrahim Ethem Pinar, Bedrettin Orhan, Cumali Yalçın, Ömer Candar, Rıdvan Ali

Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Primer santral sinir sistemi lenfoması (PMSSL) nadir görülen ve agresif bir ektranodal Hodgkin dışı lenfomadır. Tanı anında sistemik tutulum olmaksızın beyin, göz, omurilik veya leptomeninks ile sınırlıdır. Genel insidansı 0,43/100.000'dir(1). Bu çalışmada 10 yıllık süre içinde hastanemizde takip ve tedavi edilen PMSSL'li hastalarda tedavi öncesi hematolojik parametreler analiz edildi ve bunlarla sağkalım(OS) arasındaki ilişki ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Bu retrospektif çalışmada 2010-2021 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran PMSSL'li hastalar değerlendirildi. Histopatolojik olarak lenfoma tanılı 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, lenfoma subtipleri, klinik semptomları, Ki-67 proliferasyon indeksleri, serum laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri, HIV serolojisi, prognostik skorları, mutlak lenfosit sayısı(ALC), mutlak monosit sayısı(AMC), platelet/lenfosit oranı(PLR), nötrofil/lenfosit oranı(NLR), hemogloblin ve eritrosit dağılım genişliği(RDW) düzeyleri, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları ve toplam genel sağ kalım (TS) bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen, yaşları 21-71 (ortanca yaş 57,5) aralığında değişen 32 hastanın 18'i kadın (%56), 14'i erkekti (%44). Hastaların klinik patolojik özellikleri ve dağılımları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Hastaların %44'ü 60 yaşının üzerindeydi. Klinik semptom olarak en sık görülen baş ağrısı, denge bozuklukları, yürüme, konuşma güçlüğü ve fokal nörolojik defisitler saptandı. Hastaların 1'i HIV pozitif, 1'i de renal transplant hastasıydı. Tanı çoğu hastaya stereotaktik biyopsi ile konulmuştu. Histolojik subtiplere bakıldığında 2 hasta lenfoblastik lenfoma, 1 hasta intravasküler büyük B hücreli lenfoma, diğerleri diffüz büyük B hücreli lenfoma idi. Ki-67 proliferasyon indeksi ulaşılabilen 24 hastadan 2'si %20, 22'si >%30 ve 13'ü ise >%80 saptandı. Tedavide yüksek dozlu Mitotoksat (HD-MTX) bazlı rejimler kullanıldı. MTX genellikle vinkristin ve rituksimab (RTX) ile kombine edilmişti. On sekiz hastaya tüm beyin radyoterapisi (WBRT) uygulandı. Üç hastaya otolog kök hücre nakli (OKHN) yapıldı. OKHN uygulanan hastaların; 1'i naklin 6. günü, diğeri naklin 14. günü sepsis nedeniyle exitus oldu. OKHN uygulanan 3. hastamız ise 41. ayda hayatta olup takiplerine devam edilmektedir. Kemoterapi yanıtlarımız, 11 hastada tam yanıt, 10 hastada ise kısmi yanıt, 1 hastada tedavi altında progresyon şeklindeydi. Dokuz hastada sistemik tedavi sırasında erken ölüm, 1 hastada da tedavi reddi nedeni ile yanıt değerlendirilemedi. Ortanca izlem süresi 7,2 (0,2-93,8) ve Kaplan Meier analizinde TS 29,9 ay idi. TS Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostik skoruna göre değerlendirildiğinde klas-1 için 30,8, klas-2 için 26,6 ve klas-3 için 6,6 ay bulundu. Yirmi üç hasta (%72) eksitus oldu ve 9 hasta (%28) yaşayor.

Tartışma ve Sonuç: Son 20 yılda PMSSL için tedavi önemli ölçüde ilerlemiştir ve radyoterapili veya radyoterapisiz HD-MTX bazlı kemoterapiden sonra hastaların yaklaşık %15-20'sinde uzun süreli sağkalım gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, nüks yaygındır ve uzun süreli sağkalım halen kötüdür. MSKCC ve Uluslararası Ektranodal Lenfoma Çalışma Grubu (IELSG) gibi klinik prognostik skorlamalara rağmen, daha fazla prognostik parametreye ihtiyaç vardır. Birkaç çalışma, hematolojik laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler ile PMSSL'li hasta sonuçları arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde serum LDH düzeyi önemli ölçüde TS ile ilişkiliydi. Diğer kan testi parametrelerinin hiçbirisi (ALC, AMC, RDW) veya oranları(ALC/AMC, PLR, NLR) TS ile ilişkili bulunmadı. Anemi ile paradoksik bir ilişki bulundu. Tek değişkenli analiz olması ve vaka sayısının azlığı bunun nedeni olabilir. Bu sonuçların doğrulanması ve hematolojik parametrelerin PMSSL'deki prognostik rolü için daha fazla çalışma ve araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: primer santral sinir sistemi lenfoması(PMSSL), prognoz, hematolojik parametreler

Tablo 1: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Hasta no	Yaş/Cinsiyet	Başvuru şikayeti	MSKCC skor	LDH	İndüksiyon rejimi	RT	Son durum	Sağ kalım süresi
1	41/Erkek	Kolda kasılma, nöbet	1	Yüksek	HD-MTX+Vinc*5	+	Eksitus	6,3ay
2	64/Kadın	Denge bozukluğu	3	Yüksek	HD-MTX+RT+Vinc*5	+	Eksitus	15,7 ay
3	69/Kadın	Besedüsu, konuşma güçlüğü	3	Normal	HD-MTX+RT+Vinc*3	+	Eksitus	1,7 ay
4	21/Erkek	Nöbet	1	Yüksek	HD-MTX*2	+	Hayatta	29,6 ay
5	47/Erkek	Konuşma ve yürüme bozukluğu	1	Yüksek	HD-MTX+Vinc*3	-	Eksitus	2,1 ay
6	64/Kadın	Besedüsu	2	Yüksek	HD-MTX+Vinc*3	-	Eksitus	7,9 ay
7	59/Erkek	Besedüsu	2	Normal	HD-MTX+RT*5	+	Eksitus	14,4 ay
8	50/Erkek	Denge kaybı, nöbet	2	Normal	HD-MTX+Vinc*5	+	Hayatta	32,4 ay
9	32/Erkek	Besedüsu	1	Yüksek	HD-MTX+Vinc*5	+	Eksitus	8,4 ay
10	55/Erkek	Denge bozukluğu	2	Normal	HD-MTX+RT+Vinc*5	+	Eksitus	30,8 ay
11	55/Kadın	Konuşma bozukluğu, elde uyuma	2	Yüksek	HD-MTX+RT+Vinc*3	-	Eksitus	1,3 ay
12	68/Kadın	Bulantı, kusma	2	Normal	HD-MTX+RT+Vinc*3	+	Hayatta	48,7 ay
13	59/Kadın	Besedüsu	1	Normal	HD-MTX*5	+	Hayatta	89,8 ay
14	61/Kadın	Halsizlik	2	Normal	HD-MTX+Vinc*5	+	Hayatta	42,6 ay
15	61/Erkek	Konuşma bozukluğu, çift görme	2	Yüksek	HD-MTX+RT+Vinc*4	+	Eksitus	6,5 ay
16	51/Kadın	Sol tarafta güçsüzlük, nöbet	3	Yüksek	HD-MTX+Vinc*5	+	Hayatta	13,9 ay
17	28/Erkek	Konuşma bozukluğu, idrar- sızlık, inkontinans	1	Yüksek	HD-MTX+Vinc*2	-	Eksitus	1,8 ay
18	62/Erkek	Baş dönmesi, denge bozukluğu	2	Yüksek	HD-MTX+Vinc*5	+	Eksitus	33,6 ay
19	52/Erkek	Sol tarafta güçsüzlük, kusma	3	Yüksek	HD-MTX+Vinc*4	+	Eksitus	1,8 ay
20	62/Kadın	Konuşma güçlüğü	2	Yüksek	HD-MTX+RT+ARA-C Csün*3	-	Eksitus	3,8 ay
21	21/Erkek	Sol tarafta güçsüzlük, çift görme	1	Yüksek	HD-MTX+RT+ARA-C Csün*4	+	Eksitus	9,9 ay
22	69/Kadın	Konuşma bozukluğu, idrar- sızlık, inkontinans	3	Normal	HD-MTX+Vinc*5	+	Hayatta	18,8 ay
23	52/Kadın	Konuşma ve yürüme güçlüğü	3	Yüksek	HD-MTX+Vinc*4	-	Eksitus	0,4 ay
24	57/Kadın	Unutkanlık	2	Normal	HD-MTX+Vinc*5	+	Hayatta	42 ay
25	63/Kadın	Suurlu kayıplı	3	Normal	HD-MTX+Vinc*4	-	Eksitus	1,8 ay
26	57/Erkek	Besedüsu, denge bozukluğu, uyku hali	3	Normal	HD-MTX+Vinc*5	-	Eksitus	3,4 ay
27	65/Kadın	Sol tarafta güçsüzlük, yüz sol yanısında kayma	3	Normal	MATRIX*2	-	Eksitus	1,8 ay
28	68/Kadın	Göde kızamıklı, edri, dişiye	2	Normal	MATRIX*2	-	Hayatta	1,8 ay
29	65/Kadın	Unutkanlık	2	Yüksek	MATRIX*4	-	Hayatta	3,9 ay
30	71/Kadın	Besedüsu, nefte kayıplı	3	Normal	MATRIX*3	-	Eksitus	1,8 ay
31	59/Erkek	Kıspık değişikliği, güç kaybı	3	Yüksek	MATRIX*4	-	Eksitus	1,1 ay
32	56/Kadın	Yürüme ve konuşma bozukluğu, unutkanlık	2	Yüksek	MATRIX*1	-	Eksitus	0,2ay

Tablo 2: Hasta dağılımı

Hasta sayısı	n=32	%
Cinsiyet		
Kadın	18	56
Erkek	14	44
Medyan yaş	57,5(21-71)	
MSKCC skor		
Klas-1	7	21,8
Klas-2	14	43,7
Klas-3	11	34,3
Lenfoma alt tipi		
DBBHL	29	90,6
Lenfoblastik lenfoma	2	6,2
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma	1	3,1
İndüksiyon tedavisi		
HD-MTX	2	6,2
HD-MTX+ Vinc	15	46,8
HD-MTX+ RTX	2	6,2
HD-MTX+ Vinc+RTX	5	15,6
HD-MTX+ Vinc+RTX+ARA-C	2	6,2
MATRIX	6	18,7
Radyoterapi alan	18	56,25
Konsolidatif	8	25
Bezidi	4	12,5
Nüks	4	12,5
KT öncesi	2	6,25
Radyoterapi almayan	14	43,75
OKHN		
Uygulanan	3	9,3
Uygulanmayan	29	90,6
Son durumu		
Eksitus	23	71,8
Hayatta	9	28,2

Tablo 3: Genel sağkalım için değişken analizler

	TS	(CI %95)	p
Yaş			
<50	30,8	(1,3-60,4)	0,862
≥50	19,6	(11-28,1)	
Yaş			
<60	29,7	(11,5-48)	0,876
≥60	19,5	(8,3-30,7)	
LDH			
Normal	51,2	(26,4-76)	0,05
Yüksek	12,2	(4,6-19,8)	
Lenfopeni			
Var	14,5	(3,7-25,3)	0,196
Yok	38,6	(18,7-58,5)	
Monositopeni			
Var	19,6	(8,8-30,3)	0,867
Yok	33,9	(12,4-55,4)	
Anemi			
Var	82,3	(61,2-103,3)	0,002
Yok	11,8	(5,5-18,1)	

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-29

Referans Numarası: 323

KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI İLK 100 GÜNDE GÖRÜLEN KAN AKIMI ENFEKSİYONLARI

Emine Algül¹, Funda Tayfun Küpessiz¹, Elif Güler¹, Tuğçe Tural Kara³, Alphan Küpessiz¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Allojenik kök hücre nakli, özellikle akut lösemiler olmak üzere birçok hematolojik malignite için tedavi edici bir seçenek olarak kabul edilir. Kan akımı enfeksiyonunun etiyolojisi ve antibiyotik duyarlılığındaki eğilimlerin bilinmesi çok önemlidir, çünkü etkin antibiyotik tedavisine kadar geçen süre hastalarda sağ kalım ile yakından ilişkilidir.

Amaç: Bu çalışmada son 20 yıl içerisinde kök hücre nakli yaptığımız hastalarımızda gelişen kan akımı enfeksiyonları ve bu enfeksiyonlarla ilişkili olabilecek kolaylaştırıcı faktörleri taradık. Elde ettiğimiz veriler ışığında hastanemizin mikrobiyal florasını öngörerek kök hücre nakli sonrası uzun süreli immünsupresif tedavi verilen hastalarda olası bir enfeksiyon durumunda antibiyoterapi revizyonunda erken davranıp hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmayı amaçladık.

Method: Bu çalışmaya 6 Ocak 2000 ve 6 Haziran 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesinde hematolojik malignite tanısıyla allojenik kök hücre nakli yapılmış 159 çocuk hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar ilk 100 günde kan akımı enfeksiyonları ve ilişkili risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 8.78,7±4,8 (min:0; maks:18) yıl, kadın erkek oranı 1.17:1, ortalama nötrofil engraftman günü 13 gün olarak tespit edildi. Nakilde kök hücre kaynağı olarak %51 kemik iliği, %42 periferik kök hücre, %6 kordon kaynağı olarak kullanıldı. Hastalarımızın %68'inde (107 hasta) HLA tam uyumlu nakil gerçekleştirildi. Hastaların 49'unda (%30) kan akımında bakteriyemi gözlenmiş olup bunların 20'sinde (%12) engraftman öncesi, 19'unda (%12) engraftman sonrası ve 10'unda (%6) hem engraftman öncesi hem de sonrası bakteriyemi gözlenmiştir. Viremi enfeksiyonu tespit edilen 60 (%37) hastanın 20'sinde (%12,6) engraftman öncesi, 39'unda (%24,5) engraftman sonrası ve bir kişide hem engraftman öncesi hem de sonrası viral enfeksiyon olduğu belirlenmiştir. Üç hastada (%1,9) kan kültüründe mantar üremesi olup hepsi engraftman sonrası görülmüştür. Engraftman öncesi hastalarda mantar enfeksiyonu gözlenmezken, engraftman sonrası bir hastada Candida spp, bir hastada fusarium ve bir hastada da candida guillermundii görülmüştür. Çalışmamızda 49 hastada 79 adet mikrobiyolojik kanıtlanmış bakteriyemi saptandı. Hastalarımızda 61 tane gram pozitif bakteri, 18 tane gram negatif bakteri üremesi tespit edildi. Engraftman öncesi en sık görülen bakteri türleri

şirasiyla; Koagulase-negative Staphylococci (KNS) (%53), E.coli (%16) ve Enterococcus faecium (%13) olarak belirlenmiştir. Bunların 38'i (%48) engraftman öncesi ve 41'i (%52) engraftman sonrası gözlenmiştir. Engraftman sonrası en sık görülen bakteri türleri şirasiyla; KNS (%54) ve E.coli (%7) bakterisidir. Hazırlık rejimi olarak busulfan-etoposid-siklofosamid uygulanan hastalarda bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,009). Hastalarda nötrofil engraftman zamanının bakteriyemi sıklığı ile ilişkisi yoktu. Trombosit engraftmanı ilk 30 günde görülmeyen hastalarda, ilk 30 günde görülenlere göre bakteriyemi gelişme oranı daha yüksekti (p=0,023). Kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanımında bakteriyemi daha az, kordon kanı kullanımında ise bakteriyemi daha sık görüldü. Steroid (p=0,009) ve ATG (p=0,027) tedavisi alan hastalar ile akut Greft Versus Host Hastalığı gelişen hastalarda viral enfeksiyon daha yüksekti (p<0,001).

Tartışma: Hastanemizde kan akım enfeksiyon etkenlerinde gram pozitif bakterilerin ön planda olduğu saptanmıştır. Gram negatif mikroorganizmaların henüz karbapenem direncinin yaygın olmadığı geliştirmedeği görülmüştür. Bakteriyeminin mortal komplikasyonlarının bu şartlarda uygun antibiyoterapi revizyonu ile önlenabilir olması hastanemiz açısından büyük avantajdır.

Kan akımı enfeksiyonlarının uygun tedavi ile mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azaltılabilir, bu konuda her ünitenin kendi mikrobiyal florasını bilmesinde büyük yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: hematolojik malignite, kök hücre nakli, kan akımı enfeksiyonları

Kaynaklar

1. Hazar V, Karasu G, Uygun V, Akcan M, Küpessiz A, Yeşilipek A. Hematopoietic stem cell transplantation activity and trends at a pediatric transplantation center in Turkey during 1998-2008. Turkish J Hematol 2012; 29(2): 143-9. doi: 10.5505/tjh.2012.78300
2. Youssef A, Hafez H, Madney Y, Elanany M, Hassanain O, Lehmann LE, et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. Pediatr Transplant 2020; 24(1): 1-11. doi: 10.1111/petr.13610
3. Yanir AD, Martinez CA, Sasa G, Leung K, Gottschalk S, Omer B, et al. Current Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia: Success, Failure and Future Perspectives—A Single-Center Experience, 2008 to 2016. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24(7): 1424-31. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.001
4. Perez P, Patiño J, Estacio M, Pino J, Manzi E, Medina D. Bacteremia in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation.

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-30

Referans Numarası: 74

ERİŞKİN YENİ TANIL AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Esra Hanedar¹, Meltem Kurt Yüksel², Serdar Sezer³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

Akut lösemilerde yeni tedavi modalitelerine rağmen 5 yıllık sağkalım AML'de %28,3, ALL de %68,6 olup erişkin hastalarda bu oran çok daha düşüktür. Yeni antibiyotik-antifungal keşfine rağmen, enfeksiyonlar mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. İnvazif fungal enfeksiyonlar (İFİ) hematolojik malignitelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yüksek İFİ riski taşıyanlara antifungal profilaksi önerilmektedir(1).

Bu çalışmada akut lösemi tanılı hastalara indüksiyon döneminde verilen profilaktik antifungal tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. 1 Kasım 2015- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan, 18 yaş üzerinde ve indüksiyon tedavisini AÜTF Hematoloji Bölümü Yatan Hasta Servisinde almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi (n=187). AML(n=124) ve ALL(n=50) tanılı hastalar İFİ tedavisi alanlar ve almayanlar olarak ve EORTC-MSG 2020 revizyon kriterlerine göre kuvvetle muhtemel İFİ (KM-İFİ) ve kanıtlanmış İFİ (K-İFİ) saptanan ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrılıp antifungal profilaksi alma açısından değerlendirildi(2).

124 AML tanılı, profilaksi alan-almayan hastalarda İFİ tedavisi tablodaki gibidir (tablo1) (p=0,160). 50 ALL tanılı, profilaksi alan-almayan hastalarda İFİ tedavisi sıklığı tablodaki gibidir. Bu verilerle antifungal profilaksi kullanımının ALL'de İFİ tedavisi sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı saptandı (p=0,024).

AML ve ALL hastalarında KM/K-İFİ sıklığı tablodaki gibi olup, istatistiksel analizde sırasıyla p=0,259 ve p=1,000'dir.

Tartışma: AML'de primer antifungal profilaksi uygulaması kılavuz ve literatür çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda antifungal tedavi sıklığını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(3). Bu sonucun bir çok nedeni olabilir. Bunlar; profilaksi almayan hasta sayısının (n=23) profilaksi alan (n=101) hasta sayısına görece az olmasının p değerinin güvenilirliğini azaltmış olması, hastalara İFİ tedavisi başlamada ampirik tedavi oranlarının yüksek olması, tüm hastalarda posakonazolün emilimini etkileyebilecek PPI kullanılmış olması, iştahsızlık-bulantı-kusmanın sık gözüktüğü hastalarımızda yağlı yiyeceklerle-yemeklerle birlikte alınması önerilen posakonazolün ilaç düzeyine bakılmaması nedeniyle antifungal profilaksi etkin olarak kullanılmamış olması olabilir (4,5). AML'de İFİ'nin ortalama 3 ayda görülmesi de profilaksi etkisinin görülmesi için indüksiyon döneminin erken olabileceğini düşündürmektedir.

ALL tanılı hastalarda yapılan analizde antifungal profilaksi kullanımının, literatür ile benzer şekilde İFİ tedavisi sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır(6). Kılavuzlarda ALL hastalarında rutin profilaksi verilememesinin nedeni ilaç ilaç etkileşimidir. Çalışmamızda göstermiş olduğumuz ALL hastalarında antifungal profilaksinin antifungal tedavi sıklığını azaltma üzerine olumlu etkisi nedeniyle -ortaya çıkabilecek toksisite göz önünde bulundurularak- profilaksi verilmesinde klinisyenlerde daha istemli bir tutuma neden olabilir.

Çalışmamızdaki AML ve ALL tanılı hastalarda profilaksi alma durumu ile KM/K-İFİ sıklığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bağlantı saptanmıştır. Bu sonucun literatür ve Avrupa kılavuz önerileriyle (ECIL 7, IDSA) çelişmesinin (6,7) nedenleri profilaksi almayan gruptaki hasta sayısının görece az olmasıdır; diğer nedenler ise hastanemizde KM-İFİ tanısı için gereken mikolojik kriterler için gerekli tetkiklerin yeterince yapılmaması olabilir.

Sonuç: Çalışmamızda profilaksinin literatürden farklı olarak AML'de İFİ sıklığını istatistiksel olarak azaltmamış olması, antifungal seçiminde, antifungal tedavi başlama endikasyonlarında ve uygulama şeklinde daha dikkatli olunması, İFİ'de etyolojiye yönelik tedavi için mikolojik kriterlere yönelik tetkiklerin artırılması önerilmektedir. Bireysel bazda değerlendirme yaparak, gerekirse profilaksi etkinliği açısından terapötik ilaç düzeyi monitörizasyonu yapmamızın faydalı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, akut myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, primer antifungal profilaksi, antifungal tedavi, invazif fungal infeksiyonlar

Kaynaklar

- Maertens JA et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother. 2018 Dec 1;73(12):3221-3230
- Donnelly JP et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clinical infectious diseases : an official publication of the IDSA 2020;71(6):1367-76.
- Özkocaman V et al. The Outcome of Antifungal Prophylaxis with Posaconazole in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Study. Turk J Haematol. 2018 Nov 13;35(4):277-282.
- Ashbee HR et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother. 2014 May;69(5):1162-76.
- Valerio M et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2014;69(7):1993-9.
- Tan N. Doan et al. Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 71, Issue 2, February 2016, Pages 497-505
- Cornely OA et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007; 356: 348-59

Tablo 1: İFİ tedavisi başlanan AML tanılı hastalarda antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

AML hastaları	İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=54)	İFİ Tedavisi Başlanan (n=70)	p=0,160
Profilaksi Alan (n=101)	47	54	
Profilaksi Almayan (n=23)	7	16	

Tablo 2: İFİ tedavisi başlanan ALL tanılı hastalarda, antifungal profilaksi alma durumunun değerlendirilmesi

ALL hastaları	İFİ Tedavisi Başlanmayan (n=26)	İFİ Tedavisi Başlanan (n=24)	p=0,024
Profilaksi Alan (n=9)	8	1	
Profilaksi Almayan (n=41)	18	23	

Tablo 3: AML- ALL tanılı hastalarda, KM/K-İFİ saptanan hastaların profilaksi alma yönünden incelenmesi

AML	Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ saptanmayanlar (n=111)	Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ (n=13)	p=0,259
Profilaksi Alan (n=101)	92	9	
Profilaksi Almayan (n=23)	19	4	
ALL	Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ saptanmayanlar (n=43)	Kuvvetle muhtemel/ kanıtlanmış İFİ (n=7)	p=1,000
Profilaksi Alan (n=9)	8	1	
Profilaksi Almayan (n=41)	35	6	

■ Hematopoez/ Sitokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apoptoz

TP-31

Referans Numarası: 109

LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNDE MEIS1 İFADE PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE MEIS1 İNHİBİTÖRLERİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Neslihan Meriç¹, Esra Albayrak², Fatih Kocabaş³, Zafer Gülbaş³

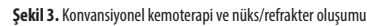
¹Yeditepe Üniversitesi; Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi

²19 Mayıs Üniversitesi

³Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi

Akut lösemi (AL), lösemik blastlara göre farklı alt tiplere ve immünofenotipik özelliklere sahip, yaygın, ilerleyici dirençli bir hematolojik hastalıktır. AL genetik değişikliklerin ve muhtemelen prognozunu ile dayanıklılığını belirleyen Lösemi Kök Hücre (LKH)'lerinin neden olduğu bir hastalıktır. LKH'ler, malign bir dönüşüm geçirmiş Hematopoietik Kök Hücre (HKH)'lerden türevli hücrelerdir. LKH sayısı az olsa da kendini yenileme, kemoterapiye direnç ve lösemi relapsı özelliklerine sahiptirler. MEIS1 (Miyeloid Ekotropik Entegrasyon Sitesi-1) proteini, Homeodomain (HD) proteinlerinin TALE (Üç Amino Asit Döngü Uzatması) ailesinin bir üyesidir ve DNA'ya bağlanabilir. Çalışmalar, MEIS1 proteininin aşırı ekspresyonunun birçok kanserin tümör oluşumuna neden olabileceğini kanıtlamıştır. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) hastalarında MEIS1 proteininin artan ekspresyonu belirlenmiştir. Yüksek MEIS1 ekspresyonu olan örneklerde konvansiyonel kemoterapiye direnç gözlenmiştir. MEIS1 proteininin küçük molekül inhibitörleri, kemoterapi direncinin MEIS1 proteininin lösemi ve LKH'leri üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için kullanılabilir. Bu çalışmada, lösemi gelişiminde etkili olduğu bilinen ve LKH'lerde tekrarlayan MEIS1 proteinlerinin araştırılması ve yeni geliştirilen ilaç yapılı MEIS1 inhibitörleri (MEIS1i) ile MEIS aktivitesinin hedeflenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi kök hürresi, MEİSi, Kemoterapi

**Referans Numarası: 389**

**Merve Apaydın¹, Eren Gündüz², Beyhan Durak Aras³, Hava Üsküdar Teke²,
Neslihan Andıç², Fatih Yaman², Serap Işıksöy⁴**

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Aralık 2018 - Haziran 2021 tarihleri arasında DBBHL tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bunlar arasından FISH ile double hit (DHL) ya da triple hit lenfoma (THL) olduğu teyit edilenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız az sayıda hasta üzerinde yapılmış kesitsel özellikte olup vakaların genel özellikleri belirtilmiştir. Prognoz ve tedavi rejimleri üzerinde yorum yapmak için yeterli verimiz bulunmamakla birlikte literatürde tedavi yaklaşımları, ilk remisyonda otolog nakil yapılması, santral sinir sistemi profilaksi uygulamaları konusundaki görüşler net olmayıp daha geniş prospektif çalışmaların ve çok merkezli retrospektif verilerin toplanmasının bu konuda yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Non Hodgkin lenfoma, double hit, triple hit

Tablo 1: Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

		DHL (n:7)	THL (n:3)
Cinsiyet	Kadın	4	1
	Erkek	3	2
Ekstraodanal tutulum			
	Kemik	1	0
	Kemik iliği	2	0
	Sürrenal	1	0
	Çilt	1	1
	Pankreas	1	0
	Mide	2	0
	Akciğer	1	0
	Plevra	0	1
LDH	Normal	3	3
	Yüksek	4	0
Anemi	Var	4	0
	Yok	3	3
Trombositopeni	Var	1	0
	Yok	6	3
Lökopeni	Var	0	0
	Yok	7	3
Beta-2 Mikroglobulin	Normal	4	1
	Yüksek	2	2
Albumin	Normal	5	1
	Düşük	2	2
Sedimentasyon	Normal	6	2
	Yüksek	1	1
CRP	Normal	3	0
	Yüksek	4	3
ECOG	0	3	1
	1	2	1
	2	1	1
	3	1	0
	4	0	0
B semptomları	Var	3	1
	Yok	4	2
Tedavi rejimi	R-EPOCH	3	1
	R-CHOP	0	1
	R-COP	2	1
	RTX	1	0
Intratekal profilaksi	Var	4	1
	Yok	3	2
Evre	1	2	0
	2	1	2
	3	0	0
	4	4	1
SSS tutulumu	Var	1	1
	Yok	6	2
IPI	Düşük	2	2
	Düşük orta	1	0
	Yüksek orta	2	1
	Yüksek	2	0
SSS IPI	Düşük	2	2
	Orta	3	0
	Yüksek	2	1
Tedavi yanıtı	Tam remisyona	6	2
	Belaps	1	0
	Progresyon	0	1

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

TP-33

Referans Numarası: 162

RELAPS/REFRAKTER PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMADA İBRUTİNİB MONOTERAPİSİ: BEŞ VAKADA TEK MERKEZ DENEYİMİ

Serkan Güven, Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Elçin Erdoğan Yücel, Fatih Demirkan, Hayri Güner Özsan, Erdener Özer, İnci Alacacığoğlu

9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Giriş: Primer merkezi sinir sistemi lenfoması (PCNSL), agresif klinik seyirli ve kötü sonuçları olan nadir bir serebral malignitedir [1]. Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü ibrutinib, sınıftaki ilk FDA onaylı ilaçtır ve PCNSL'de tek ajan aktivitesi göstermiştir. Nükseden/refrakter PCNSL'de ibrutinib monoterapisi ile ilgili Faz I ve Faz II çalışmaları, %81'e varan yanıt oranlarıyla umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak klinik yanıtlar genellikle eksik veya geçicidir, bu da yeni bir kombinasyon tedavisi yaklaşımına ihtiyaç olduğunu düşündürür. Terapötik ajanların (yani rituksimab ve metotreksat) Faz I çalışmalarında başarılı olduğu kanıtlanmıştır [2]. Yoğun çoklu ilaç kemoterapi rejimleri ile kombinasyon da etkinlik göstermiştir, ancak bu kombinasyonlar fırsatçı mantar enfeksiyonları da dahil olmak üzere potansiyel olarak doz sınırlayıcı toksisite profilleri sergilemiştir [3]. PCNSL'de ibrutinib için yapılan klinik çalışmaların sayısı çok azdır. Bu çalışmada, tek ajan ibrutinib ile tedavi edilen nüks/refrakter PCNSL'li 5 olguyu takip etme deneyimimizi paylaşmak istiyoruz.

Yöntem: 01.06.2018-15.04.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde PCNSL tanısı alan beş erişkin hasta incelendi. Tüm hastalara sistemik lenfomayı dışlamak için pozitron emisyon tomografisi veya tüm vücut bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. HIV ile ilgili vakalar da hariç tutulmuştur. Türkiye'de ibrutinib bu endikasyon için

onaylanmadığından, ibrutinib'in endikasyon dışı kullanımı için her hasta için Türkiye Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınmıştır.

Sonuçlar: İbrutinib başlangıcında hastaların medyan yaşı 60'tı. Beş hastanın dördü kadındı. 2 hastanın ECOG performans skoru 2'nin altında, 3 hastanın ECOG performans skoru 2'nin üzerindeydi. Sadece bir hastada başvuru anında B semptomları vardı. Birinci basamak tedavi için iki hastaya yüksek doz metotreksat (HD-MTX) artı rituksimab (R), bir hasta yüksek doz metotreksat artı radyoterapi ve bir yaşlı hasta sadece radyoterapi aldı. Başlangıç tedavisinden sonra iki hasta da kısmi yanıt (PR) elde edildi ve diğer üç hasta stabil hastalık (SD) olarak değerlendirildi. 5. hasta ciddi klinik durumla başvurdu ve sadece radyoterapi aldı ancak kısa bir süre sonra progresyon gösterdi ve böylece ibrutinib tedavisine geçildi. Ancak progresyon devam etti ve üç ay sonra öldü. HD-MTX+R ile PR elde eden iki hasta otolog kök hücre nakli (ASCT) ile konsolide edildi. Hasta 1, ASCT'den sonraki ilk ay içinde klinik ve radyolojik olarak ilerledi ve ibrutinib'e başlandı, ancak tedavinin ilk ayında öldü. ASCT ile de konsolide edilen hasta 4'ün seyri stabil ve şu anda 5 ay önce başlanan ibrutinib tedavisi ile takip ediliyor. Başlangıçta MATRix rejimi (yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, rituksimab, tiotepa) alan hasta 2, ASCT tedavisini reddetmiş ve ibrutinib tedavisine başlamıştır. İbrutinib tedavisiyle 21 aydır stabil olarak izlenmektedir. Tüm hastalar doz olarak günde 560 mg ibrutinib aldı. Ciddi bir yan etki gözlenmedi. İki hastamız hayatının kaybetmişken, 3 hasta stabil olarak hayatını devam ettirmektedir.

Tartışma: Özetle, son çalışmalara bakacak olursak PCNSL hastalarında ibrutinib tedavisi ile yüksek genel tedavi yanıt oranları gösterilmiştir. Tek ajan olarak etkili gibi görüne de başlangıç tedavisinde ibrutinib tedavisinin, kombinasyon tedavisinin bir parçası olmasının daha faydalı olacağını düşündük. Kombinasyon tedavilerinin için önümüzdeki en büyük engelin olası yan etkiler olduğunu düşünmekteyiz. Relaps Refrakter hastalarda hastanın genel durumu gözönünde bulundurularak ibrutinib tedavisini içeren bir tedavi planının yapılmasını uygun görmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, İbrutinib

Kaynaklar

- Carnevale J, Rubenstein JL. The Challenge of Primary Central Nervous System Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Dec;30(6):1293-1316. doi: 10.1016/j.hoc.2016.07.013. PMID: 27888882; PMCID: PMC5127405.
- Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M, Pentsova EI, Piotrowski AF, Stone J, Lin A, Nolan CP, Manne M, Codega P, Campos C, Viale A, Thomas AA, Berger MF, Hatzoglou V, Reiner AS, Panageas KS, DeAngelis LM, Mellingshoff IK. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood. 2019 Jan 31;133(5):436-445. doi: 10.1182/blood-2018-09-875732. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30567753; PMCID: PMC6356986.
- Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, Yang Y, Cole DE, Melani C, Higham CS, Desai JV, Ceribelli M, Chen L, Thomas CJ, Little RF, Gea-Banacloche J, Bhaumik S, Stetler-Stevenson M, Pittaluga S, Jaffe ES, Heiss J, Lucas N, Steinberg SM, Staudt LM, Wilson WH. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer Cell. 2017 Jun 12;31(6):833-843.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2017.04.012. Epub 2017 May 25. PMID: 28552327; PMCID: PMC5571650.

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri ve ibrutinib tedavisinin sonuçları

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Yaş	56	39	69	56	75
Cinsiyet	K	E	K	K	K
ECOG performance score	1	4	2	0	4
B semptomları (Evet/Hayır)	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Tür	Germinal Merkez	G.C	Non-G.C	Non-GC	G.C
Başlangıç Tedavisi	HD-MTX + Rituximab	MATRIX regimen	HD-MTX+RT	HD-MTX + RT	
MTX kullanım sayısı	7	6	4	9	-
Başlangıç tedavisine verilen en iyi yanıt	PR	SD	SD	PR	SD
Konsolidasyon tedavisi	Autologous SCT	-	RT	Autologous SCT	-
Ibrutinib dozu	560 mg	560 mg	560 mg	560 mg	560 mg
Ibrutinib tedavisi 28 gün içerisinde steroid aldı mı (Evet/Hayır)	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Ibrutinib tedavi süresi (Ay)	1	21	14	5	3
Hayatta kalma	Ölmüş	Hayatta	Hayatta	Hayatta	Ölmüş

Kısaltmalar: K: Kadın, E: Erkek, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HD-MTX: High dose methotrexate, R: Radiotherapy, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, G.C: Germinal Center, SCT: Stem cell transplant

136 SVK'de (n=100 port, n=36 Hickman katater) eş zamanlı veya farklı dönemlerde tekrarlayan komplikasyonlarında eklenmesiyle 157 komplikasyon gelişmiştir. Kataterlerin 117'sinde tek komplikasyon, 17'sinde iki kez tekrarlı komplikasyon, 2'sinde üç kez tekrarlı komplikasyon görülmüştür. Enfeksiyöz komplikasyon 91 (%58), vasküler komplikasyon 35 (%22,3), cerrahi komplikasyon 19 (%12,1) ve mekanik komplikasyon 12 (%7,6) defa görülmüştür. En sık enfeksiyöz nedene bağlı olmak üzere toplam 78 SVK (%57,3) çıkarılmıştır. Katater komplikasyonuna bağlı 5 (%1,9) ölüm görülmüştür. Hickman katater takılan grupta mekanik komplikasyonlar anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p<0,01); enfeksiyöz, cerrahi ve vasküler komplikasyonlar arasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Komplikasyon olan ve olmayan grup yaş açısından karşılaştırıldığında komplikasyon olan grupta komplikasyon anındaki yaş anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır (p=0,044). SVK'lerin anatomik yerleşim yeri, materyal cinsi, katater ve tambur boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Sadece cerrahi komplikasyonlarda sağ eksternal jugulere takılan kataterlerde, sağ internal jugulere takılan kataterlere göre anlamlı oranda cerrahi komplikasyon daha fazla görülmüştür (p<0,01). SVK cinsine (Port/Hickman) göre komplikasyon hızları incelendiğinde enfeksiyöz, vasküler, cerrahi ve mekanik komplikasyonlarda hız sırasıyla 1000 katater günde 0,33/1,4; 0,13/0,47; 0,08/0,13 ve 0,004/0,7 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: SVK kullanımı hastaların hayat kalitesinde önemli bir rahatlık sağlarken SVK uygulanması veya kullanılması sırasında gelişen komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Multidisipliner tedavi protokolleri ve profesyonel ekipler sayesinde komplikasyonların azaltılabileceği düşünülmektedir. Sağlık çalışanları; SVK takılması ve bakımıyla ilgili kuralları ve enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda eğitilmelidir ve güncel kılavuzlar konusundaki bilgisi ve bu kılavuzlara uyumu periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Port, Hickman, Pediatrik lösemi, Komplikasyon.

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-34

Referans Numarası: 117

ÇOCUK HEMATOLOJİDE TEDAVİ GÖREN HASTALARIN KATATER KOMPLİKASYONLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Gülce Yörük¹, Melike Sezgin Evim², Salih Güler², Ayşe Parlak³, Fatih Çelik³, Birol Baytan², Adalet Meral Güneş²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Bilim Dalı

Giriş: Santral venöz kateterizasyon (SVK); kalbe direkt katılan bir vane kateter yerleştirilmesi işlemidir. Günümüzde önemli bir yeri ve yaygın kullanım alanı olan SVK'ler lösemili hastalarda takip ve tedavi esnasında değişik endikasyonlar için kullanılmaktadır. Ancak SVK'lerin kullanımı esnasında erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu çalışmada pediatrik lösemi hastalarına takılan kalıcı SVK'ların kullanımı sırasında gelişen komplikasyonlar, risk faktörleri ve komplikasyonların yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Method: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 - Ocak 2018 tarihlerinde akut lösemi tanısı alan veya relaps olan 0-18 yaş arasındaki 262 hastaya Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından bir veya birden çok defa yerleştirilen 310 SVK'de gelişen komplikasyonlar; port ve Hickman katater takılan gruplar ile komplikasyon olan ve olmayan gruplar belirlenen parametreler açısından karşılaştırmalı incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 198 hastada akut lenfoblastik lösemi, 64 hastada akut myeloblastik lösemi tanısı mevcut iken 72 hasta relaps lösemi nedeniyle tedavi almaktaydı. İzlemede 221 hastaya bir defa, 34 hastaya iki defa, 7 hastaya üç defa SVK takılmıştır. Toplamda 310 SVK'de (n=250 port, n=60 Hickman katater) 225.296 katater günü değerlendirilmiştir. SVK kümülatif kalım süresi medyan 661,5 gün (1-2636 gün)'dür. SVK kümülatif kalım süresi port katater takılan grupta Hickman katater takılan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (median 939,5 (3-2636) güne 143,5 (1-1890) gün, p<0,01). Çalışmada erkek cinsiyet (%59,2) daha fazladır. Medyan yaş 58,2 (3,4-216,8) aydır. Çalışmadaki 118 hastaya takılan

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-35

Referans Numarası: 155

CİLTALTİ KLADRİBİN SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİDE İNTRAVENÖZ KLADRİBİN KADAR ETKİLİ MİDİR

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Günümüzde saçlı hücreli lösemi (SHL), kladrinin (2CdA) tedavisiyle çok uzun süreli remisyonlar sağlanabilen, ve tam iyileşme (şifa) olasılığı olmayan nadir bir hastalıktır. İntravenöz (iv) yoldan yaklaşık 30 yıldır başarıyla kullanılmakta olan kladrininin cilt altı formülasyonu yakın zamanda kullanıma girmiş olup geniş çaplı yaygın verisi yoktur.

Gereç ve Yöntem: Şubat 1999- Mart 2021 tarihleri arasında merkezimizde SHL tanısı ile iv veya cilt altı 2CdA (Ocladra) tedavisi almış 91 hastanın verileri geriye yönelik olarak üniversitemizin elektronik sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak toplanmıştır. İlk basamak dışı 2CdA tedavisi alan hastalar ile SHL- varyant hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yanıt değerlendirme "Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia" başlıklı yayındaki önerilere göre yapılmıştır. Analizlerde SPSS ver. 20.0 kullanılmıştır.

Bulgular: Tedavi öncesi yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, tanı anı kan sayımı ve dalak boyutu açısından iv ve cilt altı tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1). İv 2CdA alan hastaların 13'üne 5 gün boyunca 2 saatlik infüzyonla 0,14 mg/ kg/ gün ilaç verilmişken, 25'ine 7 gün boyunca 0,1 mg/ kg/ gün 24 saatlik infüzyonla uygulanmıştır. Cilt altı 2CdA alan hastaların 16'sına 5 gün 0,14 mg/ kg/ gün, 37'sine 7 gün boyunca 0,1 mg/ kg/ gün uygulanmıştır. İlk basamakta cilt altı veya iv 2CdA ile tedavi edilen iki grupta da, tek kür ilaçla tam remisyon + ölçülebilir kalıntı hastalık oranları benzerdir (p= 0,242) (Tablo 2). Benzer şekilde, Kaplan- Meier analizinde iki uygulama yolunun 10 yıllık takibinde, sağkalım oranları arasında da anlamlı fark görülmemiştir (p= 0,051) (Şekil 1). İkinci sıra splenektomiye ihtiyaç duyulma oranı cilt altı 2CdA uygulanan hastalarda %3,7 (s= 2), iv tedavi uygulananlarda %28,9 (s= 11) olarak saptanmıştır (p= 0,001).

İlk basamak tedaviden sonra, hastaların %15,3'ünde (s= 14), ortalanca 65,3 (11,7- 265,8) ay sonra tedavi gerektiren nüks gelişmiş, bu hastaların 11'i (%28,9) iv ilaç grubundan, 3'ü (%5,6) cilt altı ilaç grubundan çıkmış olup bu cilt altı ilaç grubunda nüks oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p= 0,013). Tanıdan 24 ay sonra nüks gelişen 2, 36 ay sonra nüks gelişen 4 hasta olmuştur. Tanıdan 36 ay sonra nüks eden 4 hastanın ortalanca yaşı 49 olup (29-76) nüks etmeyen hasta grubunun ortalanca yaşından anlamlı düşüktür (p= 0,01). Yine bu 4 hastanın tanıdaki ortalanca lökosit sayısı 10.520 (2.180-25.150) olup nüks olmayan gruptan anlamlı yüksektir (p= 0,035). Tedavinin ilk 6 ayında 1, 6- 12 ay arasında 1 diğer hasta febril nötropeni sebebiyle vefat etmişlerdir. Her iki hasta geriatrik yaşta olup (79 ve 81) tanı anında ECOG skorları 1'dir.

Her iki ilaç formülasyonunun ateş/ febril nötropeni, myelosupresyon, cilt döküntüsü yan etki oranları benzer olup bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p= 0,17). IV 2CdA grubunun takiplerinde ikincil malignite izlenmemişken, cilt altı 2CdA grubunda birer adet kolon Ca, parotiste pleomorfik adenom, tiroide premalign folliküler nodül gelişmiş ve bu hastalara uygun yöntemlerle müdahale edilmiştir. Her 3 vaka da hayattadır.

Sonuç: 22 yıllık bu tek yıllık merkez takibine göre, cilt altı kladribin iv kladribinle benzer remisyon oranına ve sağkalıma sahiptir. Splenektomi ihtiyacını anlamlı şekilde azaltabilir ve ikinci basamak tedavi gereksinimi yaratacak nüksü azaltabilir. Cilt altı tedavinin kolay uygulanma, hastaneye yatış gerektirmeme, dama yolu ihtiyacını gidermesi gibi önemli üstünlükleri göz önüne alındığında verilerimiz cilt altı uygulamanın tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir. Geriye yönelik ve az sayıda hastayla yapılmış olan çalışmamızın verileri prospektif kontrollü çalışmalarla teyit edilmeye açıktır.

Anahtar Kelimeler: saçlı hücreli lösemi, kladribin

Kaynaklar

1. Grever, M.R., et al., Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017. 129(5): p. 553-560.
2. Bektaş, M., M. Arat, and R. Idilman, Long term follow-up and late complications of 2-chlorodeoxyadenosine in previously treated, advanced, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999. 85(1): p. 242-243.

Tablo 1: Demografik ve tedavi öncesi özellikler

	IV (s= 38, % 41,7)	Cilt altı (s= 53, % 58,3)	P değeri
Kadın/ erkek	8/ 31	11/ 41	0,576
Ortalanca Yaş	50 (31- 79)	52,5 (26- 81)	0,406
ECOG			
0	29 (% 74,4)	34 (% 65,4)	0,274
1	10 (% 25,6)	15 (% 28,8)	
2	0	3 (% 5,8)	
Tanıda lökosit	5100 (1500- 20100)	5120 (290- 25150)	0,986
Tanıda hemoglobin	12,8 (7,5- 17,5)	11,7 (8- 15,6)	0,07
Tanıda trombosit	128.100 (15.000- 358.000)	72.800 (25.000- 255.000)	0,057
Tanıda LDH	192 (109- 400)	154 (90- 329)	0,06
Dalak dikey ölçümü	15,3 (11- 24) cm	16,7 (10- 30) cm	0,2

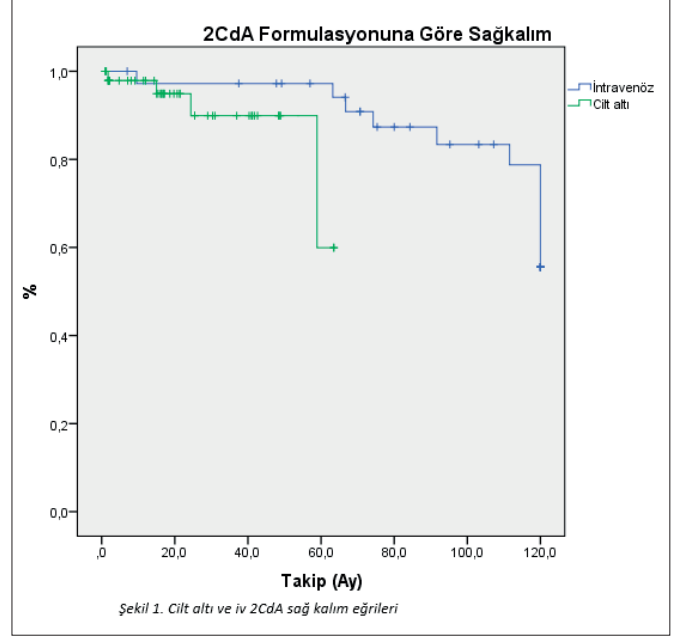
Tablo 2: Tedavi yanıtları

	IV (s= 38, % 41,7)	Cilt altı (s= 53, % 58,3)	P değeri
Yanıtız	0	1	0,242
ÖKH	5	16	
TY	33	36	

ÖKH: Ölçülebilir kalıntı hastalık TY: tam yanıt

Tablo 3: 2CdA formülasyonuna göre splenektomi dağılımı

Splenektomi	IV (s= 38, % 41,7)	Cilt altı (s= 53, % 58,3)	p değeri
Yapılmamış	27 (% 71,1)	51 (% 96,3)	0,001
Yapılmış	11 (% 28,9)	2 (% 3,7)	



Şekil 1. Cilt altı ve iv 2CdA sağ kalım eğrileri