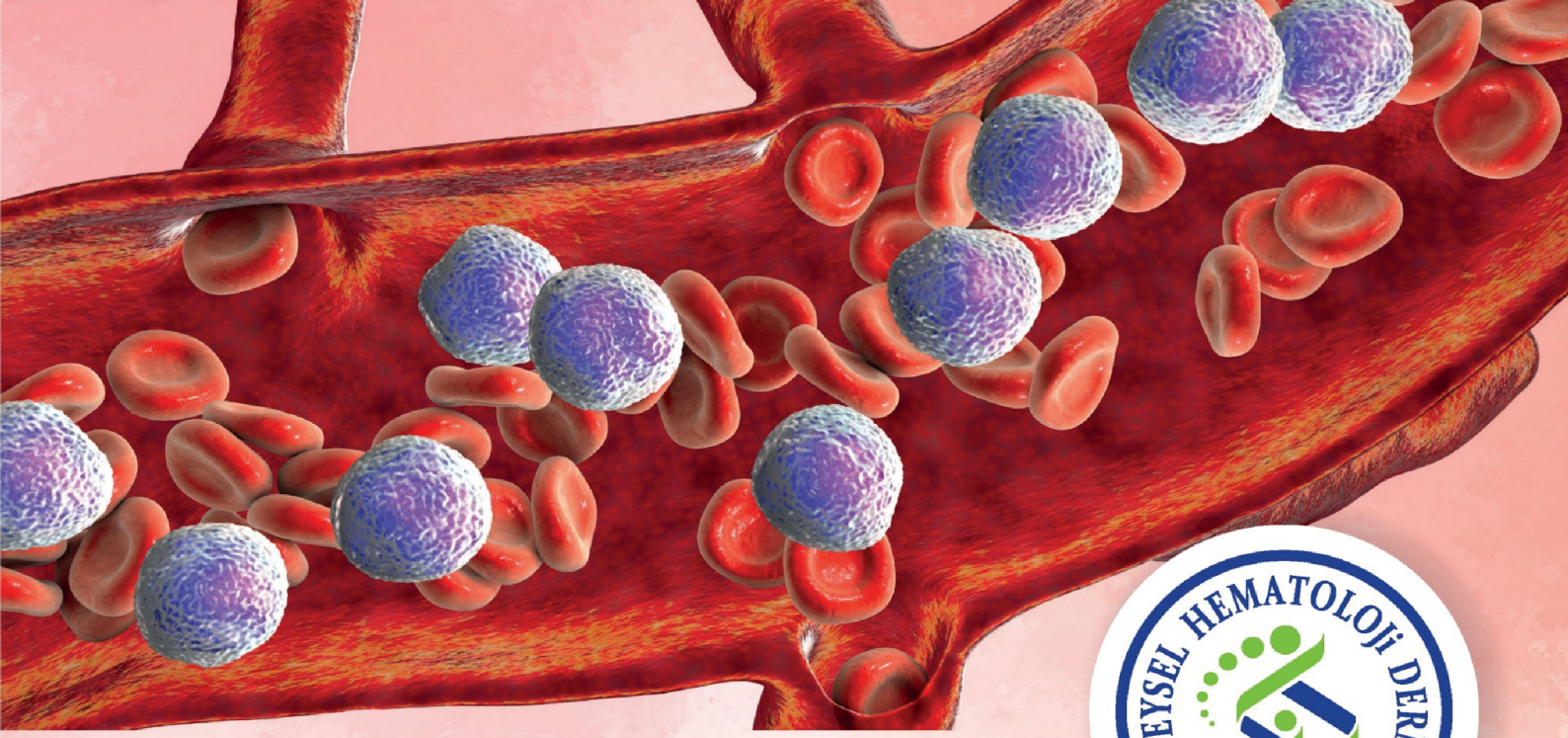




XI. Uluslararası Katılımlı Deneyisel Hematoloji Kongresi

Novotel Gaziantep
29 - 31 Ağustos 2025

www.deneyselhematoloji.org



Bildiri Kitapçığı



FORTUNA
EVENTS

İÇİNDEKİLER

Düzenleme Kurulu	3
Bilimsel Program	4
POSTER BİLDİRİLER	12
Primer Refrakter Lenfomada Globitamab'ın Etkinliği Dr. Muzaffer KEKLİK	13
Duodenum Foliküler Lenfomada Bekle-Gör Yaklaşımı Dr. Tuğba Sevil YÜKSEL	14
B Hücreli Hematolojik Malignite Olan Miyelomdan Otolog Nakil Sonrası Myeloid Lösemi Gelişimi: 3 Vaka Takdimi Dr. Şerife Emre ÜNSAL	17
Tedaviye Bağlı Mds Tanılı Hastada Eltrombopag Deneyimi: Olgu Sunumu Dr. Şükrü Tansuhan ÇETİNER	20
Hematoloji Kliniği Ve Kemik İliği Nakli Ünitesinde Takip Edilen Hematolojik Malignite ve Kemik İliği Transplantasyon Hastalarında Gelişen Enfeksiyon Türleri Ve Dağılımlarının İncelenmesi Hemş. Meltem GÜNEŞ	22
The Comparison of Daily and Every Other Day Oral Iron Administration in the Treatment of Iron Deficiency Anemia Dr. Nermin KENİ BEĞENDİ	24
Miyeloid Hastalıklarda Dualite: Primer Miyelofibrozu Bir Hastada Langerhans Hücreli Histiyoitoz Dr. Mihriban YILDIRIM	30
Selinexor Tedavisi Altında Konvülsiyon Gelişen Rekrakter Myelom Vakası Dr. Abdi İbrahim Halil SÖNMEZ	32
Philadelphia Chromosome Negatif Myeloproliferatif Hastalık Tanısı İle Takip Edilen Hastalarımızda Tromboz Sıklığı Dr. Muhammed ASLAN	33
Hızlı Tanı LFD Kit İçin Altın Nanopartikül ve Ulfa-Tag Konjugasyonunun ZEISS Geminisem 500 Elektron Mikroskobu İle Gösterimi Dr. Tuğba RIHTİM	34
SÖZEL BİLDİRİLER	37
Son 5 Yıllık Dönemde Hastanemiz Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitelerinde Görülen Enfeksiyonlar, Etken Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Direnç Durumları Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR	38
B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemide İndüksiyon Tedavi Rejimleri Ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA	42

Rituksimab Tedavisi Alan Erişkin Refrakter İmmün Trombositopeni Hastalarının Tek Merkez Deneyimi Dr. Sema SEÇİLMİŞ	44
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada (Daha İleri Spesifiye Edilemeyen, Nos) Cd30, Bcl-2 ve C-Myc Protein Ekspresyonları İle Bcl-2 ve C-Myc Translokasyonlarının Değerlendirilmesi Dr. Hülya KAÇAR	47
Non-Hodgkin Lenfomada Klinik Pratikte Rituksimab-Lenalidomid (R2): Tek Merkez Deneyimi Dr. Mürüvvet Seda AYDIN	48
Akım Sitometrik Aktivasyon Testleri ve Optimizasyonu Stratejileri Dr. Sevil ŞİMŞEK	50
İki Farklı Vakada Hücre (NF-κB ve MyD88) Sinyal Yolaklarının Akım Sitometrik 5’li Stimülasyon Testi ile Araştırılması Dr. Sevil ŞİMŞEK	53
Staff aureus Enfeksiyonu Olan Pediatrik Olguda NF-κB Sinyal Yolunun Akım Sitometrik 5’li Stimulan Testi ile Taranması Dr. Sevil ŞİMŞEK	56
Hematopatolojide Yapay Zekâ Uygulamaları: ChatGPT Tabanlı İki Tanı Sisteminin Karşılaştırılması Dr. Serkan GÜVEN	59
Akut Miyeloid Lösemide ALL ile İlişkili T(1;19) Translokasyonu: Nadir ve Yüksek Riskli Bir Olgu Dr. Songül BESKİZİN DÖNEN	61
Lenfoplazmasitik İnfiltrasyon ile Karakterize IgG4 İlişkili Sistemik Amiloidoz: Nadir Bir Olgu Sunumu Dr. Şerife Emre ÜNSAL	63
Bazofil Aktivasyon Testi Kemoterapötik Ajanlara Bağlı Tip1 Hipersensitivite Reaksiyonlarını Önceden Tahmin Edebilir Mi ? Dr. Tuğba RIHTİM	70
Kemik İliği Nakli Yapılmış X-KGH Tanılı Hastanın Kimerizm Takibinde DHR Testinin Kullanımı Dr. Tuğba RIHTİM	72
Tam Kan Sayımı Skor Modelinin Hodgkin Lenfoma Hastalarında Prognostik Önemi: Retrospektif Kohort Çalışması Dr. Salih Sertaç DURUSOY	73
Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Tedavi Yanıtları İle Tam Kan Sayım Skor Modeli Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Dr. Salih Sertaç DURUSOY	74
Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Gelişen Akciğer Tutulumlu Kronik GVHH’nın Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Tek Merkez Deneyimi Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI	75
Pentoksifilin Ve Silostazol’ün Böbrek Yetmezliği Geliştirilen Rad Modelinde Böbrek Perfüzyonu Üzerindeki Etkileri Dr. Faruk Metin ÇOMU	77

YÖNETİM KURULU

Onursal Başkan

Prof. Dr. Osman İLHAN

Dernek Başkanı

Prof. Dr. Ali ÜNAL

İkinci Başkan

Prof. Dr. Ali Uğur URAL

Genel Sekreter

Prof. Dr. Güray SAYDAM

Araştırma Sekreteri

Prof. Dr. Yusuf BARAN

Sayman

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

Üye

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye

Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL

Üye

Prof. Dr. Muzaffer KEKLİK

29 AĞUSTOS 2025, CUMA

A SALONU

12:00-13:00

KAYIT

13:00-13:10

AÇILIŞ KONUŞMASI

Konuşmacılar: Dr. Mehmet YILMAZ, Dr. Ali ÜNAL

13:10-14:20

HODGKİN LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Mehmet ŞENCAN, Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, Dr. Ali ESER

13:10-13:30

Nüks - Dirençli Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisinde Anti - CD30 ve PD1 Blokajının Yeri

Konuşmacı: Dr. Zeynep Tuğba KARABULUT

13:30-13:50

İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi

Konuşmacı: Dr. Özgür MEHTAP

13:50-14:10

Hodgkin Lenfomada Transplant

Konuşmacı: Dr. Şebnem İZMİR GÜNER

14:10-14:20

Tartışma

14:20-15:30

NADİR HASTALIKLAR OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa YENEREL, Dr. Mahmut TÖBÜ

14:20-14:40

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Tedavisinde Değişen Yeni Neler Var?

Konuşmacı: Dr. Fahri ŞAHİN

14:40-15:00

Sistemik Mastositoz Güncel Sınıflama ve Tedavi

Konuşmacı: Dr. Fatma KEKLİK KARADAĞ

15:00-15:20

TTP ve Atipik TMA?

Konuşmacı: Dr. Asu Fergün YILMAZ

15:20-15:30

Tartışma

15:30-15:50

Kahve Molası



15:50-17:20

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Zahit BOLAMAN, Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK, Dr. Muzaffer KEKLİK

15:50-16:10

ALL Genetiği

Konuşmacı: Dr. Funda TANRIKULU

16:10-16:30

Ph Pozitif ALL: Başlangıç Tedavisi için Yeni Yaklaşımlar?

Konuşmacı: Dr. Selami Koçak TOPRAK

16:30-16:50

Ph Negatif ALL: Başlangıç Tedavisi Olarak İmmünoterapi

Konuşmacı: Dr. Fatih DEMİRKAN

16:50-17:10

ALL'de Transplant: Kime, Ne Zaman, Nasıl?

Konuşmacı: Dr. Deniz GÖREN

17:10-17:20

Tartışma

17:20-18:30

ENFEKSİYON VE İMMÜN YETMEZLİK OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Vahap OKAN, Dr. Mesut TIĞLIOĞLU, Dr. Şebnem EREN

17:20-17:40

Akut Lösemilerde Viral ve Mantar Enfeksiyonları

Konuşmacı: Dr. Mustafa NAMIDURU

17:40-18:00

Akut Lösemilerde Bakteriyel Enfeksiyonlar

Konuşmacı: Dr. Ayfer GEDÜK

18:00-18:20

İmmünoterapötiklerin Hematolojik Toksisitesi; CAR-T, Bispesifik Antikorlar, Check Point İnhibitörleri

Konuşmacı: Dr. Öznur AYDIN

18:20-18:30

Tartışma

19:00

Akşam Yemeği



30 AĞUSTOS 2025, CUMARTESİ

A SALONU

09:00-09:20

Kongre Açılış Konuşmaları

Konuşmacılar: Dr. Mehmet YILMAZ, Dr. Güray SAYDAM, Dr. Ali ÜNAL

09:20-10:30

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Osman İLHAN, Dr. Hakan ÖZDOĞU

09:20-09:40

AML'de Mutasyonlar ve MRD: Klonal Ontojeninin Klinik Etkileri

Konuşmacı: Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ

09:40-10:00

Relaps Refrakter AML'de Güncel Tedaviler?

Konuşmacı: Dr. Volkan KARAKUŞ

10:00-10:20

Akut Promyelocytic Lösemi Tedavisi ve Çalışmalar 2025

Konuşmacı: Dr. Serhat ÇELİK

10:20-10:30

Tartışma

10:30-11:00

NEXPOVIO: MULTIPL MYELOM TEDAVİSİNDE İLK NÜKSTEN İTİBAREN XPO1 İNHİBİSYONU

Oturum Başkanı: Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR

İlk Nüks Sonrası Multipl Myelom Tedavisinde NEXPOVIO

Konuşmacı: Dr. Mahmut Bakır KOYUNCU



MENARINI
group

Stemline

A Menarini Group Company

Tartışma

11:00-11:20

Kahve Molası



11:20-12:30

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Rıdvan ALİ, Dr. Mehmet TURGUT, Dr. Mehmet SÖNMEZ

11:20-11:40

KLL'de Genetik Ne Kadar Önemli?

Konuşmacı: Dr. İlhami KİKİ

11:40-12:00

KLL'de Standart Başlangıç Tedavi Yönetimi; Tedavinin Kişiselleştirilmesi

Konuşmacı: Dr. Nilgün SAYINALP

12:00-12:20

T Hücreli Lenfomalarda Karşılanmamış İhtiyaçlar

Konuşmacı: Dr. Cem KİS

12:20-12:30

Tartışma

12:30-13:40

Öğle Yemeği



13:40-14:50

MYELODİPLASTİK SENDROM OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa ÇETİNER, Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR, Dr. Beyhan DURAK ARAS

13:40-14:00

MDS Biyogenetiği ve Yeni Sınıflamalar

Konuşmacı: Dr. Ayşegül ÖZTÜRK KAYMAK

14:00-14:20

Yüksek Riskli MDS'de Allojenik Nakil Öncesi Tedavi Stratejileri

Konuşmacı: Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ

14:20-14:40

Multiple Myelom'da Tanı ve Nükste Tedavi Kılavuzu ve Yapay Zeka Uygulaması

Konuşmacı: Dr. Meral BEKSAÇ

14:40-14:50

Tartışma

14:50-15:40

APLASTİK ANEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Şehmus ERTOP, Dr. Orhan AYYILDIZ

14:50-15:10

Aplastik Anemide Güncel Tedavi Yaklaşımları

Konuşmacı: Dr. Zehra NARLI ÖZDEMİR

15:10-15:30

Farklı Klinik Senaryolarda Aşırı Demir Yükünün Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Figen ATALAY

15:30-15:40

Tartışma

15:40-16:10

LENOM: MULTİPL MYELOM TEDAVİSİNDE MERKEZDEKİ GÜÇ

Oturum Başkanı: Dr. Mehmet SÖNMEZ

Konuşmacı: Dr. Ali ÜNAL



16:10-16:30

Kahve Molası



16:30-17:40

NON-HODGKİN LENFOMA OTURUMU- 1

Oturum Başkanları: Dr. Burhan FERHANOĞLU, Dr. Oktay BİLGİR

16:30-16:50

Non-Hodgkin Lenfomalarda Moleküler Karakterizasyon

Konuşmacı: Dr. Yusuf ÖZKUL

16:50-17:10

Mantle Hücreli Lenfomada Güncel Tedaviler; Tedavi Yaklaşımları Değişiyor mu?

Konuşmacı: Dr. Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU

17:10-17:30

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomayı Güncel Olarak Nasıl Tedavi Edelim?

Konuşmacı: Dr. Burhan FERHANOĞLU

17:30-17:40

Tartışma

17:40-18:50

NON-HODGKİN LENFOMA OTURUMU- 2

Oturum Başkanları: Dr. Hakan GÖKER, Dr. Emin KAYA

17:40-18:00

Foliküler Lenfoma Güncel Tedavi Yaklaşımları; Bispesifik Antikorlar ve CAR-T?

Konuşmacı: Dr. Meltem Olga AKAY

18:00-18:20

İmmün Disregülasyon Sonucu Gelişen Lenfoproliferatif Hastalıklar (Castleman, IgG4-RD, PTLD)

Konuşmacı: Dr. Salih Sertaç DURUSOY

18:20-18:40

Yeni Tanı Santral Sinir Sistemi Lenfoma; Nasıl Tedavi Edelim?

Konuşmacı: Dr. Sude Hatun AKTİMUR

18:40-18:50

Tartışma

18:50

Akşam Yemeği



4. KEMOTERAPİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HEMŞİRELİĞİ KURSU

08:30-08:45

Açılış, Tanışma, Kurs Amaç ve Hedeflerinin Açıklanması

Oturma Başkanları: Dr. Nimet OVAYOLU, Dr. Buğra SAÇLAM

08:45-09:05

Hematopoez ve Tam Kan Sayımı

Konuşmacı: Hemş. Seçkin ERDAL

09:05-09:25

Lösemiler

Konuşmacı: Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI

09:25-09:45

Hasta ve Donör Hazırlığı

Konuşmacı: Hemş. Esme ULUTÜRK

09:45-10:05

Hematopoetik Kök Hücre Mobilizasyonu ve Kök Hücre Toplama Yöntemleri

Konuşmacı: Uzm. Hemş. Serpil BAYSAL

10:05-10:25

Hematopoetik Kök Hücre İnfüzyon Yönetimi

Konuşmacı: Hemş. Emel KÖSEOĞLU

10:25-10:45

Kahve Molası



Oturma Başkanları: Dr. Hakan GÖKER, Dr. Ümit Yavuz MALKAN

10:45-11:05

Nötropeni ve Hemşirelik Yönetimi

Konuşmacı: Hemş. Feyza AKALI

11:05-11:25

Oral Komplikasyonlar ve Hemşirelik Yönetimi

Konuşmacı: Hemş. Feyzullah ATEŞ

11:25-11:45

GvHD'de Hemşirelik Yönetimi

Konuşmacı: Uzm. Hemş. Şükran ŞAHİNKAYA

11:45-12:05

Santral Venöz Kateterlerde Bakım

Konuşmacı: Hemş. Mehmet CEYLAN

12:05-13:00

Öğle Yemeği



Oturma Başkanları: Dr. Hüseyin Saffet BEKÖZ, Dr. Valeh HÜSEYNOV

13:00-13:20

Güvenli Kemoterapi Uygulama İlkeleri

Konuşmacı: Hemş. Kübra KAYA

13:20-13:40

Kemoterapi Alan Hastada Görülebilecek Acil Sorunlar ve Hemşirelik Yönetimi

Konuşmacı: Hemş. Medine İLKSEN KILINÇ

13:40-14:00

Kemoterapi Alan Hastada Karşılaşılabilecek Semptomlar ve Yönetimi

Konuşmacı: Hemş. Cansel ATEŞ

14:00-14:20

Kök Hücre Naklinde Etik Sorunlar

Konuşmacı: Dr. Esra TERZİ DEMİRİSOY

14:20-14:40

Hasta ve Hasta Yakınları İle İletişim

Konuşmacı: Hemş. Nilüfer ARSLAN

14:40-15:00

Kursun Değerlendirilmesi ve Kapanış

FLOW SİTOMETRİ OTURUMLARI

15:00-16:30

1. OTURUM

Oturum Başkanları: Dr. Simten DAĞDAŞ, Dr. Pınar TIĞLIOĞLU

15:00-15:20

Akut Myeloid Lösemi Tanı ve Takibinde Akım Sitometri Uygulaması

Konuşmacı: Dr. İhsan DEVECİ

15:20-15:40

Lösemi Dışı Akım Sitometri Uygulamaları ve Fonksiyonel Testler

Konuşmacı: Dr. Nezihe KÖKER

15:40-16:00

Multiple Myeloma Tanı ve Takibinde Akım Sitometri Kullanımı

Konuşmacı: Uzm Bio. Uğur ARSLANYÜREKLİ

16:00-16:20

Hematolojik Kök Hücre Nakillerinde Kök Hücre Sayımı

Konuşmacı: Dr. Sevil ŞİMŞEK

16:20-16:30

Tartışma

16:30-16:50

Kahve Molası



16:50-18:00

2. OTURUM

Oturum Başkanları: Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN, Dr. Çağman TAN

16:50-17:10

Hematolojik Vakalarda Panel Reaktif Antikor Testinin Önemi

Konuşmacı: Dr. Ruşen AVŞAR

17:10-17:30

B-ALL'de Hematogon ve Blast Ayrımı ve MRD Ayrımı

Konuşmacı: Dr. Sinan KÜTÜK

17:30-17:50

Farklı Kronik Lösemi Fenotiplerinin Akım Sitometri ile Tanımlanması ve T Hücre Alt Grupları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Konuşmacı: Dr. Huriye ÇELİKZENCİR

17:50-18:00

Tartışma

09:00-10:10**MULTİPLE MYELOMA OTURUMU****Oturum Başkanları:** Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR, Dr. Gülsüm ÖZET, Dr. Seçkin ÇAĞIRGAN**09:00-09:20****Multiple Myelomada CAR-T veya Bispesifik Antikorlar?****Konuşmacı:** Dr. Alpay YEŞİLALTAY**09:20-09:40****Multiple Myelomada Destek Tedaviler****Konuşmacı:** Dr. Nil GÜLER**09:50-09:50****Tartışma****09:50-10:10****Kahve Molası****10:10-11:00****MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU-1****Oturum Başkanları:** Dr. Güray SAYDAM, Dr. A. Emre EŞKAZAN**10:10-10:30****2025'te KML 1. Basamak Tedavisi****Konuşmacı:** Dr. Vildan GÜRSOY**10:30-10:50****MPN Hastalarında Antikoagülan Tedavi; VKA mı? DOAK'lar mı?****Konuşmacı:** Dr. Ufuk DEMİRCİ**10:50-11:00****Tartışma****11:00-11:50****MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU-2****Oturum Başkanları:** Dr. Filiz VURAL, Dr. Düzgün ÖZATLI**11:00-11:20****Myelofibroziste Transplantasyon; Kime? Ne Zaman? Nasıl?****Konuşmacı:** Dr. Mahmut YERAL**11:20-11:40****Miyelofibroзда JAK İnhibisyonunda Gelişmeler: Monoterapi ve Kombinasyonlar****Konuşmacı:** Dr. Müzeyyen ASLANER**11:40-11:50****Tartışma****11:50-12:10****AKILCI İLAÇ OTURUMU****Oturum Başkanı:** Dr. Cengiz CEYLAN**11:40-12:10****Akılcı İlaç Kullanımı****Konuşmacı:** Dr. Kamil VURAL**12:10****KAPANIŞ**

09:00-10:28 SÖZLÜ BİLDİRİLER OTURUMU-1**Oturum Başkanları:** Dr. Naci TİFTİK, Dr. Gülşah POLAT AKYOL

09:00-09:11	SB-01	Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR
09:11-09:22	SB-02	Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA 
09:22-09:33	SB-03	Dr. Sema SEÇİLMİŞ 
09:33-09:44	SB-04	Dr. Hülya KAÇAR 
09:44-09:55	SB-05	Dr. Mürüvvet Seda AYDIN
09:55-10:06	SB-06	Dr. Sevil ŞİMŞEK
09:06-10:17	SB-07	Dr. Sevil ŞİMŞEK
10:17-10:28	SB-08	Dr. Sevil ŞİMŞEK

10:28-11:34 SÖZLÜ BİLDİRİLER OTURUMU-2**Oturum Başkanları:** Dr. Güçhan ALANOĞLU, Dr. Didar YANARDAÇ AÇIK

10:28-10:39	SB-09	Dr. Serkan GÜVEN
10:39-10:50	SB-10	Dr. Tuğba Sevil YÜKSEL
10:50-11:01	SB-11	Dr. Tuğba RIHTIM
11:01-11:12	SB-12	Dr. Tuğba RIHTIM
11:12-11:23	SB-13	Dr. Salih Sertaç DURUSOY
11:23-11:34	SB-14	Dr. Salih Sertaç DURUSOY

**Sunum süreleri 8 dakikadır, her sunumun tartışma süresi 3 dakikadır.*

POSTER BİLDİRİLER

PRİMER REFRAKTER LENFOMADA GLOBİTAMAB'IN ETKİNLİĞİ

Dr. Muzaffer KEKLİK¹, Dr. Gülşah AKYOL¹, Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI¹, Dr. Ali ÜNAL¹

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

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Hodgkin dışı lenfomaların %30'unu oluşturur ve genellikle birinci basamak kemoimmünoterapi ile tedavi edilebilir. Ancak bazı hastalarda remisyon sağlanamaz ve bu durum ikinci, üçüncü veya hatta dördüncü basamak kurtarma tedavilerinin uygulanmasını gerektirir. Nükseden veya refrakter (r/r) DBBHL için tedavi seçenekleri sınırlı olup, bu hastalar için yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Glofitamab, malign B lenfositlerindeki CD20'ye ve sitotoksik T hücrelerindeki CD3'e bağlanan bir humanize IgG1 bispesifik monoklonal antikor olup, r/r DBBHL tedavisinde umut vadetmektedir. Bu çalışmada, glofitamab tedavisini 5. basamak olarak uyguladığımız primer refrakter bir DBBHL hastasını sunuyoruz.

OLGU

36 yaşında erkek hasta, sağ kolunda ağrılı kitle ile başvurduğunda yapılan tetkikler neticesinde humerusta kitle saptandı. Alınan biyopsi ile evre IV germinal merkez DBBHL tanısı konuldu. Hastaya birinci basamak tedavi olarak üç kür rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin (R-da-EPOCH) verildi. Ancak çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ile 18F-Floro-2-deoksi-D-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) sonucunda progresyon tespit edildi. Ardından sırasıyla rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid (R-ICE), ifosfamid gemitabin vinorelbin prednizon (IGEV), kurtarma radyoterapisi (RT), rituksimab ve bendamustin (R-B) tedavileri verildi. Tüm bu tedavilere yanıt alınamaması üzerine 5. basamak tedavi olarak glofitamab başlandı. Glofitamab tedavisinin on iki siklusundan sonra hasta tam remisyona (CR) ulaştı. Tedaviden beş ay sonra hala hayattaydı.

TARTIŞMA

Glofitamab, r/r DBBHL için üçüncü basamak tedavi olarak onaylanmıştır ve bu durumdaki hastaların yaklaşık %40'ında CR'ye neden olur. Literatüre göre, CR, glofitamab tedavisinin tamamlanmasından yıllar sonra bile korunabilir. Glofitamab ile tedavi edilen bir hasta kohortunda yapılan takipten elde edilen veriler, CR medyan süresinin 34 ay olduğunu göstermiştir. Olgumuz tedavi sonrası beşinci ayda hayattaydı. Bu olgu, glofitamabın primer refrakter DBBHL'de oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

DUODENUM FOLİKÜLER LENFOMADA BEKLE-GÖR YAKLAŞIMI

Dr. Tuğba Sevil YÜKSEL¹, Dr. Gülşah AKYOL¹, Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI¹, Dr. Olgun KONTAŞ¹, Dr. Gülten CAN SEZGİN¹, Dr. Ali ÜNAL¹

¹Erciyes Üniversitesi Hastanesi/ KAYSERİ

GİRİŞ

Gastrointestinal (GI) sistem, ektranodal lenfoma tutulumunun sık gözlemlendiği bir bölgedir. Bu tutulumların büyük kısmı mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) tipi ektranodal marjinal B hücreli lenfoma veya diffüz büyük B hücreli lenfomalardır.(1)Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında yakın zamanda tanımlanan duodenum tipi FL (D-FL), ağırlıklı olarak duodenumun ikinci kısmını tutan nadir ve spesifik bir foliküler lenfoma varyantıdır.(2) Yeni tanımlanan bir hastalık olması nedeni ile elimizdeki veriler oldukça kısıtlıdır.D-FL’da diğer gastrointestinal sistem lenfomaları tersine karın ağrısı, tıkanıklık, bağırsak perforasyonu ile değil genellikle asemptomatik hastalarda lenfoma ile ilgisi olmayan semptomlar için yapılan endoskopi sırasında tanı konur (3)(4). D-FL çok yavaş bir klinik seyir ve mükemmel bir prognoza sahiptir,histolojik dönüşüm nadirdir ancak nadiren ilerler. (5) Tedavi konusunda fikir birliği sağlanamamış olsada seçenekler arasında bekle-gör yaklaşımı, radyoterapi ve rituksimab vardır.(6)

OLGU

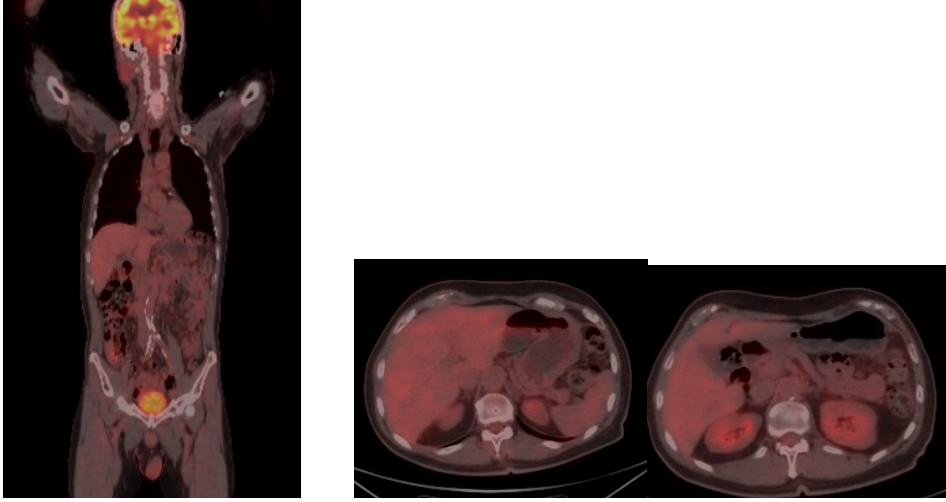
73 yaşında erkek hasta 4 aydır devam eden kilo kaybı, hazımsızlık,reflü şikayetleri ile merkezimize başvurmakta. Hastanın özgeçmişinde parkinson, koroner arter hastalığı, glokom, benign prostat hipertrofisi ve osteoporoz tanıları mevcuttu. Fizik muayene normal, tahlilleri wbc:6,35 neu:3,93 hgb:14,9 plt:151,000,nutrisyonel parametreleri normal, prostat spesifik antijen dahil olmak üzere gönderilen tümör markerlerinde hafif CA19-9 yüksekliği dışında tamamen normal sonuçları mevcuttu. Malignite açısından çekilen 18 F-FDG PET/BT ise belirgin bir tutulum izlenmemiştir.(Şekil-1) Hastanın yapılan özefagogastroduodenoskopi de duodenum 2. ve 3. kıtada şüpheli mukozal tutulumları mevcut olup, duodenal biyopsisi mukozanın lamina propriasında yoğun bir şekilde nodüler ve diffüz şekilde çoğalan lenfositler gösterildi.(Şekil-2) İmmünohistokimyasal boyama, D-FL tanısıyla uyumlu olarak CD20 (+), Siklin D1 (-), CD3 (+), CD43 (+), CD23 (FDC+), CD10 (+), Bcl-6 (+), Bcl-2 (+), CD5 (+), MUM-1 (-) grade-1 KI67%10 foliküler lenfoma ile uyumlu gelmiştir H.pylori ve atrofi gözlenmemiş, inkomplet tip intestinal metaplazi ve hafif aktivite gözlenmiştir. Kemik iliği sitolojisi incelemesinde anormallik görülmedi ve kemik iliği tutulumu dışlandı. Hastanın belirgin şikayetleri olmaması üzerine ‘bekle ve gör ‘ stratejisi ile hasta tedavisiz izleme alınmıştır. 6. ayda yapılan kontrol kolonoskopide duodenum 2. kısım patoloji foliküler lenfoma KI67 %20 uyumlu gelmişti.1.yıl sonunda çekilen 18 F-FDG PET/BT de duodeno-jejunal bileşke posteriorunda hafif düzeyde FDG tutulumu olan (SUVmax 2.7) 17*10 boyutunda lenf nodu gözlemlendi. Hastanın 18 F-FDG PET/BT de lenf nodlarındaki hafif tutulum ve semptomlarının olmaması nedeni ile tedavisiz izleme devam edildi. Hastanın tanısının 2.yılında çekilen 18 F-FDG PET/BT de duodeno-jejunal bileşke düzeyinde hafif düzeyde FDG tutulumu gösteren en büyüğü 18*11 mm (SUVmax 1.8) boyutunda lenf nodları, bilateral paraaortik alanda ve mezenterik yağlı doku içerisinde subsantimetrik lenf nodları görüldü. 18 F-FDG PET/BT de lenf nodu sayısındaki artış nedeni ile yapılan özefagogastroduodenoskopi de duodenal foliküler lenfoma nedenli duodenumda darlık tespit edilmesi üzerine hasta ile tedavi seçenekleri değerlendirildi.(Şekil-3) Radyoterapi almak istemeyen hastaya rituksimab tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

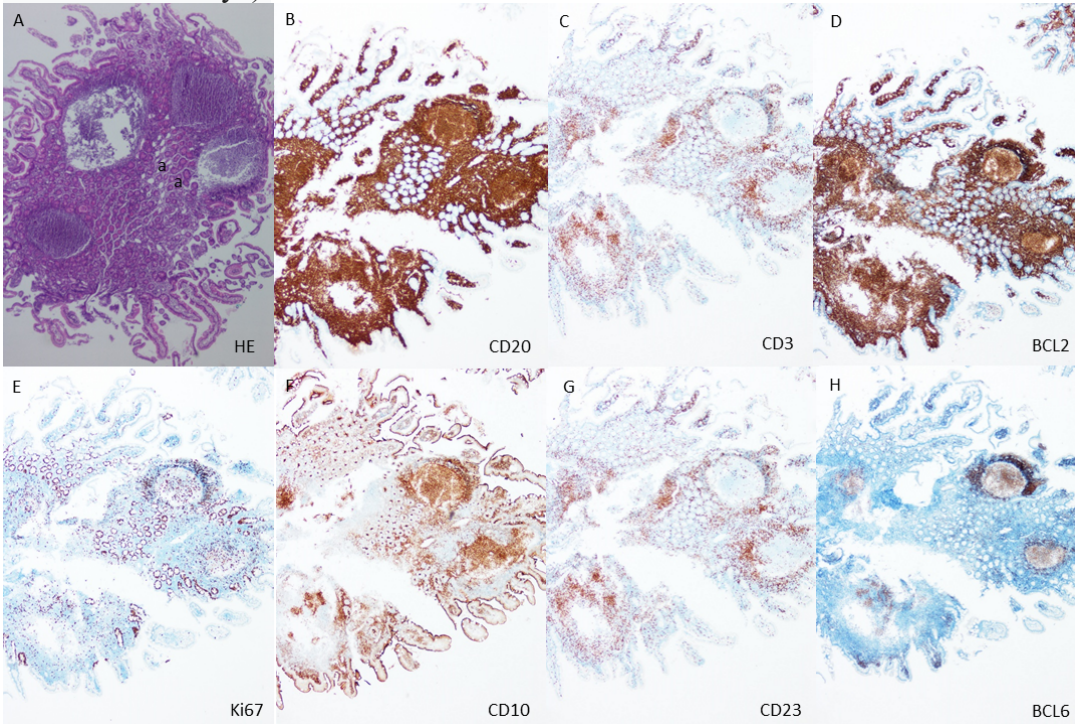
2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasın yer alan D-FL tedavi yaklaşımına ilişkin tam bir fikir birliği mevcut değildir. D-FL 5 yıllık genel sağkalım %90’larda olması nedeni ile vaka raporlarından ve hastalığın yavaş seyrinden dolağı bekle-gör yaklaşımı öne çıkmaktadır (7)Tari ve ark. bu hastalık varlığında 29 asemptomatik hastanın incelendiği ve immüno kemoterapiyi (N = 14)

bekle-gör stratejisiyle (N = 15) karşılaştıran prospektif çalışmada progresyonsuz sağkalım da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P = 0,010) ve OS her iki tedavi grubunda da %100'dü(8). Yakın zamanda yapılan bir retrospektif analiz, bekle-gör yaklaşımı ile izleyen 73 hastanın sonuçlarını değerlendirdi ortalama 8,3 yıllık bir takip süresi boyunca %87,1'lik 10 yıllık bir OS oranına ulaştı. Ve bazı hastaların takiplerinde kendiliğinden iyileşme gözlemlenmiştir(9). Tedavinin bireyselleştirilmesi evreleme, semptomlardan yola çıkılarak tedavisiz izlem yaklaşımının değerlendirilmesini öneriyoruz.

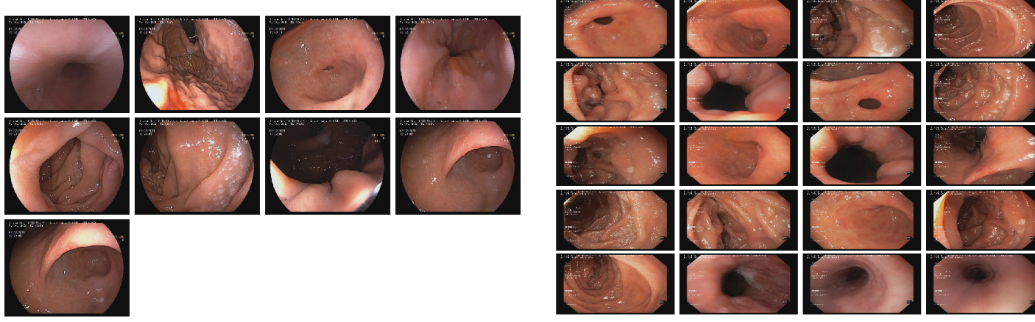
Şekil-1



Şekil-2 patoloji:Şekil. Duodenum foliküler lenfoma, histopatolojik bulgular. A. Duodenumun lamina propriasını dolduran lenfoid hücre infiltrasyonu, foliküler düzenleme göstermektedir (Hematoxilen-eozin x40). İmmünohistokimyasal incelemeler, neoplastik hücrelerde yaygın CD20 (B), CD10 (F) ve BCL2 (D) pozitifliğini (x40) ve düşük Ki-67 proliferasyon indeksini (E) (x40, immünohistokimya) göstermektedir. CD3 ve CD23 negatiftir ve BCL6 fokal olarak pozitifdir (x40, immünohistokimya).



Şekil-3



- 1-Am J Gastroenterol. 2022 Dec 1;117(12):1903. doi: 10.14309/ajg.0000000000001952. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35971212
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, ve diğerleri. Hematopoyetik ve lenfoid doku tümörlerinin WHO sınıflandırması. 4. baskı. Lyon, Fransa: IARC; 2017.
3. Marks E, Shi Y. Duodenum tipi foliküler lenfoma. Klinik-patolojik bir inceleme. Arch Pathol Lab Med 2018; 142:542–547
- 4.Saito M, Mori A, Tsukamoto S, Ishio T, Yokoyama E, Izumiyama K, Morioka M, Kondo T, Sugino H. Duodenum tipi foliküler lenfoma, tedavi müdahalesinden 10 yıldan fazla bir süre sonra: retrospektif tek merkezli analiz. World J Gastrointest Oncol. 2022;14:1552–61. doi: 10.4251/wjgo.v14.i8.1552.
- 5.Schmatz A-I, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Püspök A, Jäger U, Mannhalter C, ve diğerleri. Duodenumun primer foliküler lenfoması, foliküler lenfomanın farklı bir mukozal/submukozal varyantıdır: 63 vakanın retrospektif çalışması. J Clin Oncol. 2011;29(11):1445–51.
6. Amarante GD, Collins G, Rocha V. Duodenum tipi foliküler lenfoma hakkında neler biliyoruz? Patolojik tanımlamadan tedavi seçeneklerine. Br J Haematol. 2020;188(6):831–7.
- 7.Yanai S, Nakamura S, Takeshita M ve diğerleri. 48 hastada gastrointestinal foliküler lenfomada t(14;18)/IGH-BCL2 translokasyonunun klinikopatolojik özelliklerle korelasyonu. Kanser 2011;117:2467–247
- 8.Tari A, Kitadai Y, Mouri R, ve diğerleri. Japon intestinal foliküler lenfoma hastalarında bekle ve gör politikası ile rituksimab-kombine kemoterapinin karşılaştırılması. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33:1461–1468.
9. Iwamuro M, Tanaka T, Ennishi D, ve diğerleri. Bekle ve izle stratejisiyle yönetilen primer intestinal foliküler lenfoma hastalarının uzun vadeli sonuçları. Sci Rep 2023; 13:5858.

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

Dr. Şerife EMRE ÜNSAL¹, Dr. Mihriban YILDIRIM¹, Dr. Gülşah AKYOL¹, Dr. Hacı Ahmet ASLANER¹, Dr. Tuğba Sevil YÜKSEL¹, Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI¹, Dr. Muzaffer Keklik¹, Dr. Ali ÜNAL¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

GİRİŞ

DNA'ya zarar veren ilaçlara ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, Akut Miyeloid Lösemi (AML) riskini artırır. Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmların gelişimi, önemli morbidite ve düşük sağ kalım oranına sahip olup nadir görülen bir komplikasyondur. Multipl Miyelom (MM) tedavisinde uzun süreli lenalidomid kullanımında solid malignite ya da hematolojik malignite riskinde artış gözlenmektedir. Otolog nakil sonrası idame lenalidomid alan MM tanılı 3 hastamızda miyeloid lösemi gelişimi durumunu nadir olması sebebiyle sunuyoruz.

ANAHTAR KELİMELER

Multipl Miyelom, Akut Miyeloid Lösemi, tedaviyle ilişkili neoplazm, lenalidomid

OLGU SUNUMLARI

- 1- 65 yaşında erkek hastaya (S.D.) 2018 tarihinde MM tanısı konulmuş olup 2 kür VAD sonrası 4 kür BED kemoterapi tedavisi almıştır. 22.04.2019 tarihinde melphalan 200 mg/m² ile OKİT yapılmıştır. Eylül 2019 tarihinde lenalidomid tedavisi başlanmıştır. Progresyon olması sebebiyle Şubat 2020 tarihinde karfilzomib eklenmiştir. 16 ay lenalidomid ve 8 kür karfilzomib sonrası kontrol PET CT kısmi metabolik cevap ile uyumlu gelmiştir. 30 ay lenalidomid sonrası çekilen PET CT ile tam metabolik yanıt elde edilmiştir. Toplam 8 kür karfilzomib, 50 ay lenalidomid tedavisi almıştır. 2 yıl remisyonda takip edilen hastanın 21.11.23 tarihinde çekilen PET CT primer hastalığın progresyonu olarak yorumlanmıştır. Platelet düşüklüğü de olan hastaya 01.12.23 tarihinde kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. %15 oranında blastik hücre grubuna rastlanmış olup azasitidin ve venetoklaks tedavileri başlanmıştır. 2. kürü tamamlandıktan sonra nötropenik ateş, akciğer fungal enfeksiyonu ve sepsis sebebiyle yoğun bakıma yatırışı yapıldıktan sonra solunum arresti ile ex olmuştur.
- 2- 74 yaşında kadın hastaya (E.T.) Şubat 2019 tarihinde yapılan kemik iliği biyopsi sonucu ile %60 oranında plazma hücresi tespit edilmiş olup MM tanısı ile 4 kür BED kemoterapi tedavisi verilmiştir. Ağustos 2019 tarihinde siklofosfamid ile hücreleri toplanmıştır. Melphalan 200 mg/m² (toplam doz:316 mg) ve 4,4x10⁶ hücre ile OKİT yapılmıştır. OKİT sonrası bakılan immünfiksasyonda monoklonalite saptanmamıştır. Kontrol kemik iliği biyopsi sonucu %1 plazma hücresi tespit edilmiştir. Çekilen kontrol PET CT'de fark saptanmamıştır. İdame lenalidomid tedavisi başlanmış olup 7 ay lenalidomid alan hastada sitopeni gelişmesi üzerine lenalidomid tedavisi stoplanmıştır. Yaklaşık 3 yıl boyunca remisyonda takip edilmiştir. Ağustos 2023 tarihinde bakılan PET CT'de progresyon tespit edilmiş olup ixazomib-deksametazon tedavisi başlanmıştır. 4. kür sonunda bakılan kan değerlerinde IG G ve kappa değerlerinde artış saptanması üzerine pomalidomid+deksametazon tedavileri başlanmıştır. Takiplerinde pansitopeni gelişen hastanın periferik yaymasında yaygın blastik hücre tespit edilmesi üzerine Temmuz 2024 tarihinde yapılan kemik iliği biyopsisi ile hastaya AML tanısı konulmuştur. Azasitidin tedavisi başlanmasına karar verilmiştir. 2. Kür tedavisi almış olup tedavileri devam etmektedir.
- 3- 68 yaşında kadın hastaya (S.B.) Temmuz 2011 yılında sol omuz bölgesindeki kitleden yapılan biyopsi sonucu plazmositom olarak raporlanmıştır. 4 kür VAD kemoterapi tedavisi verilmiş olup 07/02/2012 tarihinde hastaya melphalan 200 mg/m²'den OKİT yapılmıştır. Nakil sonrası 3. ay kontrollerinde immünfiksasyonda monoklonalite tespit edilememiştir. 2013 tarihinde çekilen PET CT'de progresyon tespit edilmesi üzerine hastaya 15 seans RT verilip 15 mg

lenalidomid tedavisi başlanmıştır. 09/11/2013 tarihinde hastaya melphalan 140 mg/m² ile 2. OKİT yapılmış. OKİT sonrası lenalidomid 25 mg ile devam edilmiştir. 27 ay lenalidomid tedavisi tamamlanan hastanın tedavisi thalidomid ile değiştirilmiştir. 8 kür sonrası çekilen PET CT'de progresyon tespit edilmiştir. BED kemoterapisi planlanmış olup 4 kür de DR-PACE tedavisi verilmiştir. Progresyon olması sebebiyle 01/06/2017 tarihinde karfilzomib tedavisi başlanmıştır. 2. ayında yapılan kemik iliği biyopsi sonucu %50 oranında blastik hücreye rastlanmış olup AML tanısı ile 5+2 kemoterapi tedavisi verilmiştir. 05/09/2017 tarihinde kontrol kemik iliği biyopsisi yapılmış olup %85 oranında blastik hücreye rastlanmıştır. FLAG kemoterapisi planlanmıştır. KT sonrası yapılan kemik iliği biyopsi sonucu blastik hücre oranı %40 tespit edilmiş olup tedavisi devam ederken pnömosepsis sebebiyle devir olduğu yoğun bakımda ex olmuştur.

TARTIŞMA

DNA'ya zarar veren ilaçlara ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, AML riskini artırır. Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmalar olarak adlandırılan bu durum, tüm AML ve MDS vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur (1,2). Gelecekte kanserden sağ kurtulanların yaygınlığının artmasıyla birlikte artabilecek bir orandır. Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmaların gelişimi, önemli morbidite ve düşük sağ kalım oranına sahip nadir görülen bir komplikasyondur. MM gibi B hücreli hematolojik maligniteden kemoterapi tedavisi sonrası miyeloid lösemi olan AML gelişimi, daha önce kemoterapiye maruz kalmamış hastalar ile karşılaştırıldığında nadir rastlanan durumdur. Bu dönüşüm için etiyoloji, hastalık yönetimi ve klinik tedavi belirsizliğini korumaktadır.

MM tedavisinde kullanılan melphalan tedavisi ile AML gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir(3). Yüksek doz melphalan ve ardından OKİT ile tedavi edilen miyelom hastalarında risk artışı gözlenmiştir. OKİT'den önce alkileyici ajanlara maruz kalan hastalarda MDS/AML gelişimi sonrası daha düşük ortalama sağkalım gözlemlendiği tespit edilmiştir(4).

İdame lenalidomid tedavisi ile tedavi ile ilişkili AML için artan risk arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. OKİT sonrası lenalidomid idamesi, progresyonsuz sağkalımı iyileştirip tedavi için bir standart haline gelmiş olmasına rağmen yapılan çalışmalarda lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında sekonder malignitelerin görülme sıklığının arttığı görülmüştür. IFM 2005-02 çalışmasında, sekonder maligniteler arasında lenalidomid ile 13 (AML'li 5 vaka dahil) ve plasebo ile 5 hematolojik kanser bildirilmiştir(5). CALGB100104 çalışmasında lenalidomid ile 8 hematolojik kanser vakası (AML'li 6 vaka dahil) ve plasebo ile yalnızca 1 vaka görülmüştür(6). Sperling ve ark. TP53 mutasyonlarının AML gelişiminin hastalarda önceki lenalidomid tedavisiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(6). 2 yıldan uzun süre lenalidomid tedavisi alan hastalarda daha yüksek bir oranda MDS/AML gelişimi gözlenmiştir. MDS/AML gelişimi gösteren hastaların çoğunluğunda TP53 mutasyonları ve düşük riskli sitogenetik mutasyonlar tespit edilmiştir. CIBMTR tarafından yapılan bir çalışmada OKİT sonrası hematolojik geliştiren MM tanılı hastalarda daha düşük oranda ortalama sağkalım gözlenmiştir(5). Bizim hastalarımız da OKİT sonrası idame lenalidomid tedavileri almış olup genetik tahlilleri negatif sonuçlanmıştır.

Özetle, MM tanısı sırasında ileri yaş OKİT sonrası AML gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. AML gelişimi, düşük riskli sitogenetik ve moleküler özellikler dahil olmak üzere olumsuz hastalık özellikleriyle ilişkilidir. Bu bulgular ışığında AML'ye ilerleme potansiyeli olan yüksek riskli klon tiplerini belirlemek, bu hastalar için kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesi ve yönetim stratejileri geliştirmek için yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılmasına devam edilmesi gerekmektedir. Hem erken tanıyı hem de bu sekonder miyeloid malignitelerin önlenmesini sağlamak açısından idame tedavilerin bu risklere göre belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- R.P. Gale, J.M. Bennett, F.O. Hoffman Who Has Therapy-Related AML? Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis., 9 (1) (2017)
- 2- L.S. GranfeldtØstgård, B.C. Medeiros, H. Sengeløv, et al. Preiss Epidemiology and Clinical Significance Of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study J. Clin. Oncol. 33 (31) (2015), pp. 3641-3649
- 3- De Bergsagel, Aj Bailey, Gr Langley, et al. The Hemotherapy On Plasma-Cell Myeloma And The Incidence Of Acute Leukemia.N Engl J Med, 301 (1979), pp. 743-748
- 4- Yalniz F., Greenbaum U., Pasvolsky O., et al. Characteristics And Outcomes Of Patients With Multiple Myeloma Who Developed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia And Myelodysplastic Syndrome After Autologous Cell Transplantation. Transplantation and Cellular Therapy.Volume 30, Issue 2, February 2024, Pages 205.e1-205.e12
- 5- M Attal, V Lauwers-Cances, G Marit, et al. Lenalidomide Maintenance After Stem-Cell Transplantation For Multiple Myeloma. N Engl J Med, 366 (2012), pp. 1782-1791
- 6- PL McCarthy, SA Holstein, MT Petrucci, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation In Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol, 35 (2017), pp. 3279-3289

	1. HASTA	2. HASTA	3. HASTA
YAŞ	65	74	68
MM TİPİ	IG A, LAMBDA	IG G, KAPPA	IG G, LAMBDA
EVRESİ	ISS-2	ISS-1	ISS-2
GENETİK	AML ve MM genetiği negatiftir.	AML ve MM genetiği negatiftir.	MONOZOMİ 7 +
LENALİDOMİD	50 AY	7 AY	27 AY
MM TANISINDAN KAÇ YIL SONRA AML	5 YIL	5 YIL	6 YIL
OTOLOG NAKİLDEN KAÇ YIL SONRA AML	4 YIL	5 YIL	5 YIL

TEDAVİYE BAĞLI MDS TANILI HASTADA ELTROMBOPAG DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Dr. Şükrü Tansuhan ÇETİNER¹

¹Akdeniz Üniversitesi

GİRİŞ

Tedaviye bağlı miyelodisplastik sendrom (t-MDS), kanser tedavisinin ciddi bir komplikasyonudur. Daha önce sitotoksik kemoterapi (kt) veya radyasyon tedavisi (rt) gibi DNA'ya zarar veren ajanlarla tedavi görmüş hastalarda ortaya çıkar. t-MDS'nin prognozu kötüdür ve yaşam beklentisi tipik olarak bir yıldan azdır. (1) Tedaviye bağlı miyelodisplastik sendromlu (t-MDS) hastalarda şiddetli trombositopeninin tedavisi, karşılanmamış ciddi bir ihtiyaçtır. Eltrombopag uygulaması, düşük riskli MDS hastalarında trombosit sayılarında kalıcı iyileşmeler sağlamakta ve bugüne kadar kabul edilebilir toksisitelerle iyi tolere edildiği görülmektedir. (2)

OLGU

74 yaşında kadın hastaya, Kasım 2024'te evre 4 glioblastome multiforme tanısı konuluyor. Sonrasında radyoterapi(rt) ile eş zamanlı temozolamid tedavisi başlanıyor. Yaklaşık 5 hafta boyunca hem radyoterapi hem temozolamid tedavisi alıyor. Tedavi sonunda hastanın hemogramında 50 bin/mm³ altında seyreden trombositopenileri gelişiyor. Hastanın kontrol görüntülemesinde hastalık nüks olarak değerlendiriliyor ancak yeni kemoterapi(kt) trombositopenisi olduğu için başlanamıyor. Hematoloji polikliniğine konsülte edilen hasta öncelikle periferik yayma ile psödotrombositopenisi ekarte ediliyor. Trombositopeni etyolojisi için ek tetkikler (viral markerlar,romatolojik testler,batın usg vb.) de incelenip en sonunda tedavi ilişkili mds açısından kemik iliği biyopsisi planlanıyor. Biyopsi sonucu megakaryositer seride displazi içeren hiposelüler kemik iliği şeklinde raporlanıyor ve tedaviye bağlı mds tanısı konuluyor. Hasta onkoloji- hematoloji konseyinde değerlendirilip onkolojik tedavisine yeniden başlanması amacıyla kar zarar oranı göz önünde bulundurularak endikasyon dışı onam ile eltrombopag başlanması planlanıyor. İlk olarak hastaya 50 mg ile eltrombopag tedavisi başlanıyor. 2 haftalık aralıklarla trombosit düzeyi kontrol edilen hastanın trombopenisi düzelmeyince bir üst doza sırasıyla 75,100 ve 150 mg'a geçiliyor. Ancak trombopenisi 150 mg'ı da 1 ay kullanmış olmasına rağmen düzelme görülmezken ve 50 bin/mm³ altında seyri devam etmektedir. Bu yüzden onkolojik tedavisi de aksamıştır ve ilaçsız izleme alınmıştır. Hastaya yeniden endikasyon dışı başvurusu yapılmış ve eltrombopag tedavisinin 300 mg ile devamı planlanmıştır.

TARTIŞMA

Onkoloji hastalarında aldıkları tedavi (rt,kt) sonucunda gelişen tedaviye bağlı mds çok sık gözlenen bir problemdir. Bu durum bazen tedavilerin aksamasına da yol açmaktadır. Trombositopeniler (100 000 /mm³ altı) genellikle onkolojik tedavilerin verilmesinde önümüzde duran bir engeldir. Trombosit reseptör agonistleri de son zamanlarda tedaviye bağlı mds hastalarında trombositopenileri düzeltmek için kullanılan ajanlardır. Literatürde başarılı sonuçlar elde edilmişse de her hastada aynı sonuçları elde etmek mümkün olmamaktadır. Bunun altında hastanın yaşı, genetik özellikleri, kullanılan kemoterapi ilaçları etkileri ve kullanım miktarı gibi birçok faktör etkilidir.

Bu da her hastanın trombosit reseptör agonistlerine vereceği yanıt oranını değiştirmektedir. Bu olgu ışığında daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. [Ravi Bhatia](#), [H Joachim Deeg](#) Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome – Molecular Characteristics and Therapy
2. Dr. Charles F. Craddock Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS)

HEMATOLOJİ KLİNİĞİ VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON HASTALARINDA GELİŞEN ENFEKSİYON TÜRLERİ VE DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ

Hemş. Meltem GÜNEŞ¹, Dr. Ali ÜNAL², Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR³, Dr. Muzaffer KEKLİK²,
Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI², Dr. Gülşah AKYOL², Dr. Mihriban YILDIRIM², Dr. Şerife
ÜNSAL²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Kurulu, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji AD, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kayseri

Giriş-Amaç

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, hastaneye yatan hastalarda yatış sırasında bulunmayan veya inkübasyon döneminde olmayan enfeksiyonlardır. Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon (KİT) yapılan hastalarının immunsupresif ve nötropenik olmaları nedeni ile bu süreçte enfeksiyonlar hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Hematolojik maligniteli hastalarda başta nötropeni olmak üzere beslenme bozuklukları, mukozal lezyonlar, anatomik bariyerlerin bozulması (invazif girişimler, operasyonlar, yabancı cisimler vb.) gibi pek çok faktör de enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur. Bu çalışmamız da hastanemiz Hematoloji Kliniği ve KİT Ünitesindeki takip edilen hastalarda gelişen enfeksiyon türleri ve dağılımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Hematoloji ve KİT ünitelerinde 1 Ocak 2024 - 31 Aralık 2024 tarihleri arasında yapılan surveyans kapsamında sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Mevcut veriler Enfeksiyon Kontrol Kurulu surveyans kayıtlarından alındı. Enfeksiyon tanıları Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar (SHİE) surveyans rehberinde yer alan tanı kriterlerine dayanarak konulmuştur.

Bulgular

1 Ocak 2024-31 Aralık 2024 tarihleri arasında hematoloji kliniği ve KİT Ünitesinde takip edilen 982 hastanın 145'ine SHİE tanısı konuldu. Hastaların yaş ortalaması 47.7 (min-max, 20-82) idi. Hastaların 94 (%65) 'u erkek idi. Hematoloji kliniğinde SHİE tanısı konulan 15 hastanın 4 (%26.7)'ünde pnömoni, 3 (%20)'ünde akciğer mantar enfeksiyonu (Düşük Olasılıklı Akciğer Mantar Enfeksiyonu), 6 (%60)'sında kan dolaşım enfeksiyonu ve 2 (%13.3)'sinde *C. difficile*'e bağlı gastroenterit görüldü. Lösemi tanısı ile takip edilen hastalarda en fazla kan dolaşım enfeksiyonu görülürken bunların 2 (%33.3)'si mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonu idi (Tablo.1).

KİT ünitesinde SHİE tanısı konulan 161 hastadan 90(%56)'ın da kan dolaşım enfeksiyonu, (%51'i mukozal bariyer hasarlı), 27 (%17)'sinde akciğer mantar enfeksiyonu (20'sinde düşük olasılıklı, 7'sinde düşük olasılıklı, 7'sinde yüksek olasılıklı mantar enfeksiyonu), 25 (%15)'inde pnömoni ve 17 (%11)'sinde *C. difficile* gastroenteriti görüldü. Lösemi, lenfoma ve multiple myelom hastalarında kan dolaşım enfeksiyonları ilk sırada yer almaktadır.

KİT ünitesinde takip edilen hastaların 11'ine AKİT ve 49'una da OKİT yapılmıştı. Transplantasyon yapılan hastalarda kan dolaşım enfeksiyonları ilk sırada yer almaktaydı.

Sonuç

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, bu sorun giderek daha da artan bir problem haline gelmekte ve maliyet artışına da sebep olmaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları önlemek için düzenli olarak surveyans çalışmaları yapılarak sonuçlar takip edilmeli, gereksiz invaziv işlemlere izin verilmemelidir. Sağlık çalışanları el hijyeni uyumunun artırılması, akılcı antibiyotik yönetiminin sağlanması, izolasyon önlemlerinin alınmasına dikkat

edilmesi ve aseptik uygulamalara özen gösterilmesi konusunda eğitilmelidir. Ayrıca hastalara ve hasta yakınlarına el hijyeni, eldiven, önlük ve maske kullanımı ve yiyeceklerin uygun koşullarda tüketilmesi konusunda bilgi verilmelidir.

Tablo 1. Hematoloji Kliniğinde Yatan Hastalarda Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Dağılımı

Hematoloji Kliniği	Pnömoni	Akciğer Mantar Enfeksiyonu	Kan Dolaşım Enfeksiyonu	C.difficile gastroenteriti	Kateter Enfeksiyonu	Toplam
Lösemi	2	1(D.O)	5(2*)	1	-	9
Lenfoma	1	1(D.O)	-	-	-	2
Multiple Myelom	1	1(D.O)	1	1	-	4
Toplam	4	3	6	2	0	15

*Mukozal Bariyer Hasarlı

Tablo 2. Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Yatan Hastalarda Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Dağılımı

KİT Ünitesi	Pnömoni	Akciğer Mantar Enfeksiyonu	Kan Dolaşım Enfeksiyonu	C. Difficile	Kateter Enfeksiyonu	Toplam
Lösemi	15	20 (16 DO,4YO)	56(29*)	8	1	100
Lenfoma	9	5 (3 DO,2 YO)	26(12*)	8	1	49
Multiple Myelom	1	2 (1 YO,1 DO)	8(5*)	1	-	12
Toplam	25	27	90	17	2	161

*Mukozal Bariyer Hasarlı

Tablo 3. Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Nakil Yapılan Hastalarda Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Dağılımı

KİT Ünitesi	Pnömoni	Akciğer Mantar Enfeksiyonu	Kan Dolaşım Enfeksiyonu	C.difficile gastaroenteriti	Kateter Enfeksiyonu	Toplam
OKİT	3	-	6(4*)	3	1	13
AKİT	2	3(1 DO, 2 YO)	13(9*)	-	-	18
Toplam	5	3	19	3	1	31

*Mukozal Bariyer Hasarlı

THE COMPARISON OF DAILY AND EVERY OTHER DAY ORAL IRON ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

Dr. Nermin KENİ BEĞENDİ¹, Dr. Mustafa DURAN¹

¹*Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D/ Hematoloji Bölümü*

Abstract:

The use of oral iron preparations is the mainstay of treatment for iron deficiency anemia (IDA). Although studies have reported that administration of oral iron preparations every other day leads to better iron absorption compared to daily treatment, the optimal treatment strategy is still unclear.

We compared the baseline hemogram parameters of 60 patients admitted to the hematology outpatient clinic with IDA between January 2023 and December 2023 with the 1st and 2nd month results who were given 1x1 daily and 1x1 every other day oral +2 valent iron preparations. The mean age of the patients was 46±17 years and 88.3%(n:53) were female. Oral iron preparations were used 1x1 daily in 46.7%(n: 28) and 1x1 every other day in 53.3% (n:32) of the patients. When starting oral iron therapy, iron2 sulfate was the most preferred preparat in both 1x1 daily and 1x1 every other day posology. A significant increase in HB, HTC, MCV, MCHC, ferritin, iron and transferrin saturation was seen in patients treated with daily and every other day iron therapy in the 1st month. When both treatment protocols were compared, the increase in HB, HTC, MCV and ferritin was found to be higher in patients treated daily 1x1 posology (p>0.05). Although significant increases in Hb and other iron indices were seen with daily and every other day 1x1 oral iron treatments, no significant difference between the increases observed when the two treatment arms were compared.

Keywords: Iron deficiency anemia, ferrous iron compounds, daily oral iron treatment, every other day iron treatment, ferritin.

Introduction:

The basic principles in the treatment of IDA should be investigating and eliminating the condition that causes the iron deficiency and anemia; replacing the deficiency and correcting the diet. The goals of IDA treatment are to normalize hemoglobin levels and erythrocyte indices, as well as replacing iron stores. Individualized treatment approaches for IDA should be developed according to the underlying condition. The recommended first-line treatment option is oral iron supplementation (1). Commonly used ferrous iron compounds include the ferrous fumarate, ferrous sulfate, ferrous gluconate salts. In general, the bioavailability of ferrous iron compounds is similar and their side effects and efficacy to regenerate hemoglobin (Hb) level and iron stores are comparable, as long as sufficient iron intake (2,3,4). However, they vary in their elemental iron content, therefore, choice of ferrous iron salt is usually based on the amount of elemental iron (5).

Oral iron therapy is a low-cost and efficient way to restore iron stores in people with mild to moderate iron deficiency anemia. Current recommendations for iron deficiency include once daily intake of a single tablet of ferrous sulfate, fumarate, or gluconate (5). According to a combined analysis of randomized control studies; at the end of 15 days of the therapy with oral iron, more than 60% of treated subjects had higher blood hemoglobin levels (6).

Hepcidin, which is a peptide controlled by inflammation and other factors; is the primary systemic regulator of iron homeostasis. High serum hepsidine, which binds and degrades the iron transporter ferroportin reduces the absorption of dietary iron. The daily morning dose of iron causes an increase in serum hepcidin levels that persists during 24 hours (7). Alternate daily iron intake, increases fractional iron absorption (FIA) compared to daily iron intake (7).

Because iron absorption from oral supplements tends to be low, current recommendations call for daily provision of high doses of ferrous sulfate, in the range of 60-200 mg. With larger daily iron

doses, large amounts of unabsorbed iron can cause inflammation in the gut mucosa (8). This may result in gastrointestinal side effects, which are common and typically dose dependent. Furthermore, high colonic iron can reduce abundances of beneficial commensal gut bacteria (8). In a study comparing iron absorption from 60 mg doses during 28 days of alternate day versus 14 days of consecutive day supplementation, FIA was significantly higher with alternate day dosing (9).

In a meta-analysis to compare the effectiveness and tolerability of daily versus non-daily oral iron supplementation included 19 studies with 2783 patients; both daily and non-daily oral iron supplementation effectively increase Hb concentrations in patients with IDA. Although higher percentage of side effects were reported in the daily group, a slightly higher Hb increase was seen compared to non-daily (10).

The approval of Afyon University of Health Sciences Clinical Research Ethics Committee dated 15.12.2023 and numbered 2023/580 was obtained for the study. We declare that the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Material and Method:

In this retrospective study, all data were derived from our hematology outpatient clinic patients' files. The study included patients with documented IDA older than 17. Seven patients were man, and presence of comorbidities were not exclusion criteria. More than half of the patients had comorbidities. In the statistical analysis, categorical variables were expressed as frequency (n) and percentage (%), and continuous variables were expressed as mean±standard deviation (SD). In the independent two-group analyses, the Mann Whitney U test, which is a non-parametric test, was used because the sample size was less than 30 in at least one group. Pearson Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test and Yates Correction were used in the analysis of independent categorical variables. In the analysis of two dependent groups, Wilcoxon Test, which is also a non-parametric test, was preferred since normal distribution was not observed. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics 25 © SPSS, 2017 software. The p: 0.05 level was accepted as statistical significance.

Results:

The mean age of the patients was 46±17 years. Of the participants 88.3% (n=53) were female. Oral iron preparation treatment was used 1x1 daily in 46.7% of patients and 1x1 every other day in 53.3% of patients.

The proportion of males was higher in patients given daily iron preparations and the proportion of females was higher in patients given every other day iron preparations compared to the other group (p=0.043).

In the baseline choice of oral iron therapy, iron2 sulfate was the most preferred preparation (53.3%). Ferro fumarate was the 2nd most preferred preparation with a rate of 30% and iron 2 glycine sulfate was the 3rd most preferred preparation (16.7%). In the follow-up, drug changes were made in some patients according to the hemogram responses at the 1st month control, while in others the treatment was continued with the same molecule. In half of the patients, iron2 sulfate was the most preferred preparation in the 1st month while iron 2 glycine sulfate was the second preferred preparation with a rate of 26.7%.

A total of 39 comorbidities were observed in 31 patients (51.7%). Among comorbidities ranging from 0 to 2, hypertension was the most common seen with a rate of 23.3%. Diabetes Mellitus was seen 15%, while connective tissue disease 8.4%, cancer (5%) and coronary artery disease 5%, asthma 3.3%, liver disease 1.7%, hypothyroidism 3.4% were seen.

The rates of different iron preparations used in the two groups were similar (p>0.05).

Table 1. Changes in laboratory values in both treatment arms

Variables	n ₁ /n ₂	1x1	Günaşırı 1x1	p ^u
HB (Basal)	28/32	10,55(9,5-11,75)	11,35(10,7-12,35)	0,008
HTC (Basal)	28/32	34,15(32,25-36,85)	37,35(34,35-39,25)	0,007
MCV (Basal)	28/32	79,95(74,95-82,65)	78,2(74,1-85,9)	0,976
MCHC (Basal)	28/32	30,05(29,4-31,5)	31,2(29,95-31,85)	0,086
RDW (Basal)	28/32	16,5(15,1-17,7)	15,25(14,15-17,45)	0,109
Ferritin (Basal)	28/32	13,25(9,53-20,65)	10,18(6,88-17,35)	0,170
Iron (Basal)	28/32	30(22,4-39,5)	30,2(20,5-42)	>0,999
TIBC (Basal)	28/32	433,05(377,45-473,2)	416,25(379,05-434,85)	0,224
T.SAT (Basal)	28/32	7,6(5,4-9,2)	6,75(4,8-10,9)	0,929
Reticulocyte (Basal)	11/19	0,05(0,04-0,09)	0,07(0,05-0,07)	0,420
Haptoglobin (Basal)	11/18	155,1(105,2-220,3)	133,95(123,6-161)	0,465
Total Bilirubin (Basal)	28/32	0,44(0,31-0,57)	0,31(0,22-0,55)	0,111
HB (1st Month)	28/32	11,8(11,1-12,55)	12,55(11,9-13,2)	0,006
HTC (1st Month)	28/32	37,65(35,15-40,05)	39,65(37,15-42,05)	0,056
MCV (1st Month)	28/32	81,8(78,4-85,7)	81(76,2-86,25)	0,620
MCHC (1st Month)	28/32	31,25(29,9-32,05)	32,1(30,95-32,7)	0,024
RDW (1st Month)	28/32	17,65(15-20,45)	16,25(14,5-18,35)	0,138
Ferritin (1st Month)	28/32	25,6(14,55-37,85)	20,8(13,45-27)	0,378
Iron (1st Month)	28/32	44,75(31,75-70,5)	45,95(32,7-63)	0,870
TIBC (1st Month)	28/32	376,2(329,05-418,5)	363,3(265-390,55)	0,200
T.SAT (1st Month)	28/32	11,6(8,1-19,05)	14,55(8,85-22,2)	0,450
HB (2nd Month)	18/13	12,05(11,6-13,2)	12,8(12,4-13,6)	0,115
HTC (2nd Month)	19/13	37,5(35,7-41,8)	40,7(39,4-42,4)	0,049
MCV (2nd Month)	19/13	85,8(82,7-90,3)	87,2(76,2-88,8)	0,495
MCHC (2nd Month)	19/13	32,2(30,9-32,5)	32(31,4-33,4)	0,520
RDW (2nd Month)	19/13	15,6(14,6-16,8)	15,6(14,7-16,8)	0,850
Ferritin (2nd Month)	18/10	26,4(19-45,6)	30(19,2-48,7)	0,759
Iron (2nd Month)	18/10	44,1(39-51)	59,35(43-63)	0,160
TIBC (2nd Month)	18/10	384(320-417)	343,7(317-360,8)	0,332
T.SAT (2nd Month)	18/10	12,1(10,3-20,4)	16,6(14,6-27,2)	0,175

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*, HB: hemoglobin, HTC: hemotocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, RDW: red cell distribution width, T.SAT: transferrin saturation, TIBC: total iron binding capacity,

Significant differences were observed in basal HB, basal HTC, 1st month HB, 1st month MCHC and 2nd month HTC. But at the 2nd month follow-up, data from a small number of patients were analyzed because a small number of the patients came to the outpatient clinic. All of these parameters with significant differences were found to be higher in patients given iron preparation 1x1 every other day compared to patients given daily 1x1 iron preparation (Table 1).

In the follow-up of the patients who received 1x1 daily iron, a significant increase was found in HB, HTC, MCV, MCHC, RDW, ferritin, iron, and T.SAT parameters in the 1st month measurements compared to baseline ($p<0.05$) (Table 2). Significant changes were observed between measurements in all parameters except RDW in patients given iron preparations every other day (Table 2).

Table 2. Changes in laboratory values in patients receiving 1x1 daily iron therapy

1x1 Daily Iron Therapy	Every Other Day Iron Therapy
------------------------	------------------------------

Variables	Med(IQR)	Z	p ^W	Med(IQR)	Z	p ^W
HB (Basal)	10,55(9,5-11,75)	-4,204	<0,001	11,35(10,7-12,35)	-4,416	<0,001
HB (1st Month)	11,8(11,1-12,55)			12,55(11,9-13,2)		
HTC (Basal)	34,15(32,25-36,85)	-4,049	<0,001	37,35(34,35-39,25)	-4,185	<0,001
HTC (1st Month)	37,65(35,15-40,05)			39,65(37,15-42,05)		
MCV (Basal)	79,95(74,95-82,65)	-2,904	0,004	78,2(74,1-85,9)	-2,626	0,009
MCV (1st Month)	81,8(78,4-85,7)			81(76,2-86,25)		
MCHC (Basal)	30,05(29,4-31,5)	-3,557	<0,001	31,2(29,95-31,85)	-3,332	0,001
MCHC (1st Month)	31,25(29,9-32,05)			32,1(30,95-32,7)		
RDW (Basal)	16,5(15,1-17,7)	-2,175	0,030	15,25(14,15-17,45)	-1,646	0,100
RDW (1st Month)	17,65(15-20,45)			16,25(14,5-18,35)		
Ferritin (Basal)	13,25(9,53-20,65)	-3,429	0,001	10,18(6,88-17,35)	-3,959	0,001
Ferritin (1st Month)	25,6(14,55-37,85)			20,8(13,45-27)		
Iron (Basal)	30(22,4-39,5)	-3,899	<0,001	30,2(20,5-42)	-4,042	<0,001
Iron (1st Month)	44,75(31,75-70,5)			45,95(32,7-63)		
TIBC (Basal)	433,05(377,45-473,2)	-3,511	<0,001	416,25(379,05-434,85)	-3,900	<0,001
TIBC (1st Month)	376,2(329,05-418,5)			363,3(265-390,55)		
T.SAT (Basal)	7,6(5,4-9,2)	-4,103	<0,001	6,75(4,8-10,9)	-4,370	<0,001
T.SAT (1st Month)	11,6(8,1-19,05)			14,55(8,85-22,2)		

^WWilcoxon Test, Med(IQR)

It was observed that giving iron therapy to the patients in both daily and every other day 1x1 posology led to an increase in Hb and other iron indices levels (p>0.05) (Table 3).

Table 3. Comparison of changes in laboratory in both treatment arms

Variables	1x1 (n=28)	Günaşırı 1x1 (n=32)	p ^U
HB	1,05(0,6-1,85)	0,9(0,2-1,55)	0,374
HTC	3,1(1,4-5,55)	1,95(0,35-4,1)	0,200
MCV	2,25(-0,2-6,2)	0,9(-0,5-3,55)	0,428
MCHC	0,75(0,05-1,3)	0,85(0,1-2)	0,495
RDW	0,55(-0,3-2,75)	0,6(-0,65-2,25)	0,432
Ferritin	10,15(0,36-20,25)	7,35(3,05-14,21)	0,700
Iron	11,2(3,5-24,25)	11,5(3,35-24,8)	0,900
TIBC	-38,3(-96,35-0)	-52,85(-107,35--12,25)	0,534
T.SAT	4(0,65-8,25)	6,5(2,85-11,5)	0,347

^UMann Whitney U test, Med(IQR)

Discussion and Conclusion:

In the study which we retrospectively investigated the differences in laboratory parameters between daily and every other day 1x1 oral iron treatment in IDA patients; oral iron treatment was used 1x1 daily in 46.7% and 1x1 every other day in 53.3% of patients. Although there were significant increases in Hb and other iron indices with daily and every other day 1x1 oral iron treatments, no significant differences were observed in the comparison between the groups. In a systematic review to compare daily with alternate-day oral iron therapy which six electronic databases included; oral iron given daily or on alternate days did not have a significant difference in the hemoglobin levels and also the iron indices namely ferritin, hepcidin, total iron binding capacity, and reticulocyte count (11).

More recent data suggest that lower doses iron and infrequent administration may be as effective as the traditional regimen while probably associated with lower rates of adverse effects. Traditionally, oral iron salts are taken in a split dose (12). In the outpatient clinic, we usually apply a patient-based approach to treat the IDA. Although knowing their efficiency, because of the side effects and poor tolerability of oral ferrous iron salts, we gave oral iron preparations daily to some patients and every other day to others. The total dose of elemental iron given was in the range of 80-100 mg daily and every other day. In addition to comorbidities, our patients whose mean age was higher than the mean age of participants in other studies, were able to tolerate iron preparations and were adherent to treatment daily and every other day 1x1 administration of oral iron salts. At the 1st month, drug changes were made by us in patients with insufficient increase in hemogram parameters.

In one study, designed to compare the response of 200 mg ferrous fumarate thrice-weekly (TIW) as not inferior to the thrice-daily (TID) regime, almost all patients recovered from anemic symptoms at 1st month, and hematologic responses were similar at third month. There were more gastrointestinal AEs in the TID arm. TIW was non-inferior to the TID iron treatment, with less AEs and costs (13). In our study, at 1st month there were significant increases in Hb and other iron indices in daily and every other day 1x1 oral iron treatments with 80-100 mg elementary iron doses, but any significant differences were observed in the comparison between the groups.

Although the number of patients was limited and it was not a randomized controlled study, we observed the efficacy of three different oral iron salts in two different posologies, 1x1 daily and 1x1 every other day, in a two month follow-up and it was observed that their efficacy and tolerability were similar.

References:

1. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatr Ars.* 2015;50(1):11–9. doi:10.5152/tpa.2015.2337.
2. Gamad N, Saha PK, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy, tolerability, and cost of oral iron preparations in iron-deficiency anemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:3828–3841.
3. Lo JO, Benson AE, Martens KL, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *Eur J Haematol.* 2023;110:123–130.
4. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:1575–1583.
5. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70(11):2030–51. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210.
6. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: how much and how often? *Mol Aspects Med.* 2020;75:100865.

7. Uçan A, Kaya ZI, Özden Yilmaz E, Vasi İ, Özgeyik MO. Comparing therapeutic effects of alternate day versus daily oral iron in women with iron deficiency anemia: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(30):e34599.
8. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232–9.
9. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e524–33.
10. Taylor P, Jain A, Hadi A, Iansavitchene A, Lazo-Langner A. Daily versus non-daily oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):5261. doi:10.1182/blood-2024-202159.
11. Kamath S, Parveen RS, Hegde S, Mathias EG, et al. Daily versus alternate day oral iron therapy in iron deficiency anemia: a systematic review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397:2701–14. doi:10.1007/s00210-023-02817-7.
12. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2017;42:16–23. doi:10.1016/j.ejim.2017.04.018.
13. Jongkrajakra S, Doungngern T, Sripakdee W, Lekhakula A. A randomized controlled trial of thrice weekly versus thrice daily oral ferrous fumarate treatment in adult patients with iron deficiency anemia. *Ann Hematol*. 2023;102:1333–40. doi:10.1007/s00277-023-05198-2.

MİYELOİD HASTALIKLARDA DUALİTE: PRİMER MİYELOFİBROZLU BİR HASTADA LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ

Dr. Mihriban YILDIRIM¹, Dr. Şerife EMRE ÜNSAL¹, Dr. Hacı Ahmet ASLANER¹, Dr. Tuğba Sevil YÜKSEL¹, Dr. Gülşah AKYOL¹, Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI¹, Dr. Muzaffer KEKLİK¹, Dr. Ali ÜNAL¹, Dr. Sevil DEMİRAY², Dr. Özlem CANÖZ²

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

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), Langerhans hücrelerini andıran miyeloid kökenli immatür hücrelerin klonal neoplastik proliferasyonudur (1–3). Klinik spektrumu tek sistem tutulumundan çoklu sistem tutulumuna kadar değişir; en sık kemik veya cilt etkilenir (1).

Primer miyelofibroz (PMF), splenomegali, sistemik belirtiler ve hematolojik anormalliklerle karakterize bir miyeloproliferatif neoplazidir ve olguların yaklaşık üçte ikisinde JAK2 V617F mutasyonu saptanır (4,5).

Burada, JAK2 mutasyonu taşıyan bir PMF hastasında gelişen nadir bir LCH olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

64 yaşında erkek hasta, daha önce skuamöz hücreli akciğer karsinomu nedeniyle lobektomi operasyonu geçirmiş olup, Mayıs 2022’de masif splenomegali ile kliniğimize başvurdu. Hastanın sol üst kadranda hassasiyeti mevcuttu ve fizik muayenede hepatosplenomegali saptandı.

Laboratuvar bulgularında Hemogloblin: 13.2 g/dL, Lökosit: $12.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, Trombosit: $251 \times 10^3/\mu\text{L}$, Nötrofil: $10.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptandı. Otoimmün ve viral belirteçler negatifti; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi.

Ultrasonografide hepatosplenomegali (karaciğer: 24 cm, dalak: 26 cm) mevcuttu.

JAK2 mutasyonu pozitif saptandı.

Kemik iliği biyopsisinde %95 sellülarite, 3/3 fibrosis ve MPO pozitifliği mevcuttu; bu bulgular miyelofibrosis ile uyumluydu. Tedaviye günde iki kez 10 mg ruxolitinib ile başlandı ve takipte dalak boyutunda giderek küçülme gözlemlendi (6. ayda 24 cm, 2.5 yılda 20 cm).

Takibi sırasında hastada şiddetli kemik ağrıları gelişti. PET-CT’de osteolitik lezyonlar ve bu lezyonlarda yüksek metabolik aktivite (SUV maks: 13.4) saptandı.

Yapılan ikinci kemik iliği biyopsisinde %100 sellülarite, 3/3 fibrosis ve CD1A, CD68 ve CD163 için fokal pozitiflik gözlemlendi. Bu bulgular histiyositik infiltrasyonu düşündürmekteydi. Hastamıza Langerhans hücreli histiyositoz tanısı konuldu ve 0.14 mg/kg dozunda 4 kür kladribin tedavisi planlandı.

TARTIŞMA-SONUÇ

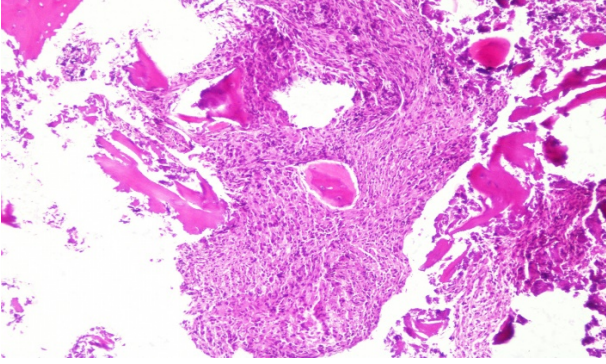
Histiyositozlar, mononükleer fagositik sistemi tutan ve nedeni tam bilinmeyen hastalıklardır. Mieloid neoplaziler ile histiyositozlar arasında klonal ilişki olduğu bildirilmiştir ve LCH, çeşitli hematopoetik malignitelerle birlikte görülebilir (6–8).

Bizim olgumuzda olduğu gibi, başka bir olgu raporunda da JAK2 kaynaklı miyeloid neoplazilerde, klonal olarak ilişkili iki farklı neoplazm gelişebileceği öne sürülmüştür (9).

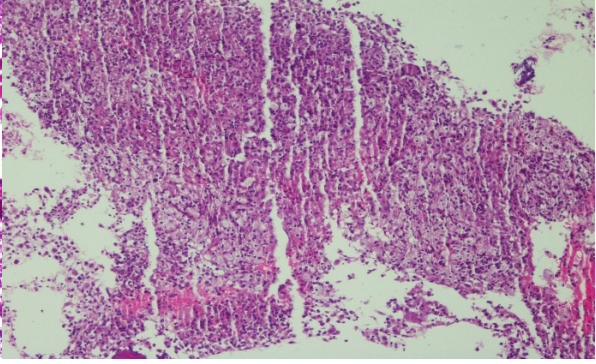
Ayrıca, JAK2 inhibitörü tedavisinin, miyeloid farklılaşmayı ve immün yapılanmayı bozarak LCH gelişimine katkı sağlayabileceği de düşünülmektedir (10).

Sonuç olarak, burada PMF’li bir hastada LCH gelişimi ile ilgili nadir bir olgu sunulmuştur. LCH ile miyeloproliferatif neoplaziler arasındaki moleküler ve patolojik ilişkinin daha iyi anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

A



B



Şekil 1.

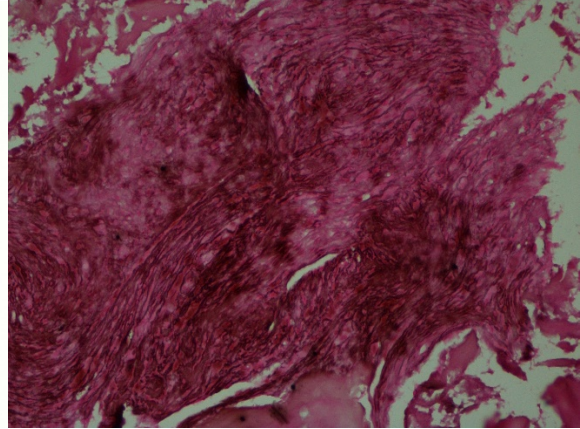
A. Kemik iliği iğne biyopsisinde hipersellüler osteoskleroz (x200, Hematoksilen & Eozin)

B. Kemik iliğinde foamy (köpüksü) sitoplazmalı Langerhans hücreleri ve histiyosit agregatları

A



B



Şekil 2.

A. CD1A, Langerhans hücrelerinde pozitif, köpüksü sitoplazmalı histiyositlerde negatif (x200, immünohistokimya)

B. Kemik iliğinde retikülin boyası ile Grade 2 fibrozis (x200 histokimya)

SELİNEXOR TEDAVİSİ ALTINDA KONVÜLSİYON GELİŞEN REKRAKTER MYELOM VAKASI

Dr. Abdi İbrahim Halil SÖNMEZ¹, Dr. Mehmet YILMAZ²

¹Kilis Prof. Dr. Alaeddin Yavaşca Devlet Hastanesi

²Sanko Üniversitesi Hematoloji B.D.

Kırk dört yaşında 2014 yılında IgA kappa tipinde multipl myelom tanısı alan Ş.B. adlı hastaya VCd tedavisinin 4. kürü sonrası VGPR altında Ocak 2015'te otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) yapıldı. OKHT sonrası 3. ayda yanıt değerlendirme sonrası Lenalidomid 10 mg idame deksametazon ile kombine başlanan hastada Temmuz 2018'de yanıt kaybı gelişmesi üzerine Karfilzomib başlanıp yanıt alındığında geç relaps nedeni 2. OKHT Şubat 2019'da uygulandı. Lenalidomid 15 mg ve deksametazon 40 mg/ hafta idame tedavi altında izlenen hastada Temmuz 2020'de relaps saptandı. Önce Daratumumab, Lenalidomid 25 mg ve deksametazon (DRd) başlanan ve 6 ay sonra yeterli yanıt olmayınca Daratumumab, Bortezomib ve deksametazon (DVD) tedavisine geçilen hastada VGPR saptandı. Yaklaşık 22 aylık DVD tedavisi altında yanıt kaybı olmayan hastada Ekim 2022'de (hasta 52 yaşındayken) böbrek yetmezliği ve hipoalbuminemi ile birlikte protein elektroforezinde M pikinde artış ve serum IFE'de IgA kappa bandı görüldü. Hastaya Kasım 2022'de KRd tedavisi başlandı. Yaklaşık 2 yıl stabil seyreden hastada Aralık 2024'te IgA düzeyi artışı ve anemi-trombositopeni gelişti. M piki ve IgA kappa bandı saptanan hastada Pomalidomid, bortezomib ve deksametazon (PVD) tedavisine başlandı. Hastaya kardeşlerinden HLA bakılması ve AKHT planlanırken hasta kabul etmediğini bildirdi. Yaklaşık 6 aylık PVD tedavisine yanıt alınamayan 55 yaşındaki hastaya bakanlık onayı ile Selinexor, Bortezomib ve deksametazon içeren SVD tedavisi Haziran 2025'te başlandı. İlk dozu 100 mg verilen selinexor ile hastada emesis, gastroenterit, hiponatremi, hipokalemi gelişti. Semptomatik tedavi için yatırılan hastaya ikinci hafta Selinexor dozu 80 mg olarak verildi. Hastada sodyum düzeyi 124 mEq/L 'e kadar düştü ve derin hipokalemi gelişti. Hipertonik mayi ve yoğun antiemetik verilen hastaya iv K replasmanı ve oral K sitrat tedavileri verildi. Gastroenterit gelişen hastada dispne ve taşikardi gelişince kardiyolojiye konsülte edildi. Pro-BNP düzeyi anlamlı yükselen hastada EF %45'lerde saptandı ve dekompanse kalp yetmezliği nedeni Koroner Yoğun Bakım ünitesinde takip edildi. Spiranolakton ve furosemid başlanan hastaya oral K sitrat tedavisine devam edildi. Sakubutril+Valsartan tedavisi eklenen hastanın kliniği düzelince servise alınarak üçüncü doz tedavi 60 mg Selinexor ile verildi. Hiponatremi ve hipokalemisi oral tedavilerle devam eden hasta pnömoni nedeni yatırıldı. Taburculuk sonrası yanıt değerlendirmesinde IgA ve kappa düzeyi yükselen hastada sitopeniler artarken sedimentasyon yükselişi devam etti. Hasta evde tonik klonik konvülsiyon geçirmesi üzerine acile başvurduğunda yine hiponatremi ve hipokalemi saptandı. Nöroloji bölümünce değerlendirilen hastada Kraniyel görüntülemelerde ve EEG'de anlamlı bulgu olmaması üzerine metabolik kaynaklı konvülsiyon düşünüldü. Hastada Selinexor tedavisi sonucu gelişen elektrolit bozuklukları kaynaklı konvülsiyon ve ilaç dozu azaltımı ile semptomatik tüm tedavilere rağmen kontrol altına alınamayan elektrolit bozukluğu nedeni hastanın tedavi sonlandırıldı. Hastaya Elranatamab tedavisi planlandı.

PHILADELPHIA CHROMOSOME NEGATİF MYELOPROLİFERATİF HASTALIK TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIMIZDA TROMBOZ SIKLIĞI

Dr. Muhammed ASLAN¹, Dr. Ömer Aydın YILDIRIM¹, Dr. Mehmet YILMAZ²

¹SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, BD, Gaziantep

²SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji BD, Gaziantep

Philadelphia chromosome (Ph) negatif myeloproliferatif hastalıklar (MPH); Polistemia vera (PV) Esansiyel trombositoz (ET) ve Primer myelofibrozis (PMF) klonal kök hücre hastalıklarıdır. Tedavilerdeki gelişmelere rağmen myeloproliferatif hastalıklardaki venöz ve arteriel trombozun hastalık mortalitesi- hastalık progresyonu ve ikincil kanserler sorun olmaya devam etmektedir. Eritrositoz, lökositoz ve artmış JAK2V617F alel yükü bilinen risk faktörleridir. Trombotik olayların çoğu MPH tanısı sırasında veya tanıdan önceki yıllarda meydana gelir. Yaşlı popülasyonda arteriel trombotik olaylar venöz trombotik olaylardan daha fazladır. Buna karşın genç popülasyonda ve kadın cinsiyette venöz trombotik olaylar arteriel trombotik olaylardan daha fazladır ve splanknik venler, serebral sinüsler ve plasenta trombozları dahil olmak üzere alışılmadık bölgelerle ilişkilidir. Bu çalışmada kliniğimizde MPH tanısı ile takip edilen ve tedavi alan venöz ve arteriel tromboz geçiren hastalar sunulacaktır.

Tablo 1

Cinsiyet	Yaş	Tanı	Tanı tarihi	Mutasyon alel / yükü	Tromboz yeri	CV Risk	Tedavi
E	73	PMF	2024	(-)	V. Porta	Yok	HxU, JAK İn, ASA
K	34	ET	2025	JAK 2 % 2.2	V. Porta	Yok	Anagralid, ASA
K	45	ET	2022	JAK 2%78	V. Porta	Yok	HxU, ASA, IF, DMAH
K	46	ET	2017	(-)	A.Splenika A.abdominalis	Yok	Anagralid, HxU,IF, ASA,Tromboferez, DMAH
K	71	ET	2019	(-)		Yok	HxU, ASA,
K	59	ET	2020	JAK 2 %58	V. Porta	Var	Anagralid, HxU,IF,ASA
E	75	PRV	2011	JAK 2 (-)	V. Femoralis, V. cruralis	Var	HxU, JAK İn, ASA

HxU; Hidroksiüre, JAK İn; Janus Kinaz inhibitörü, ASA; asetil salisilik asit, IF; interferon, DMAH; Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.

Kliniğimizde ph(-) MPH tanısı (ET, PMF, PV) ile takip edilen 182 hasta retrospektif olarak tromboz yönünden değerlendirildi. Tromboz tanısı için doppler USG, anjiyografik yöntemler kullanıldı. Yedi (%3,8) hastada vasküler trombotik (1 hastada arteriel 6 hastada venöz) atak geliştiği, tromboz atağının trombosit ve lökosit sayısı normal olan 2 hastada geliştiği görüldü. Tromboz gelişen 7 hastanın 5'i (%71) ET tanısı ile takip edilmekteydi. Tüm hastalarda ASA, 2 hastada DMAH kullanılmakta olup 1 hastada tromboferez işlemi yapılmıştır (Tablo1).

Çalışmamızda tromboz sıklığı literatürdeki philadelphia chromosome negatif MPH hastalıklardan daha az oranda görülmüştür. Bunun nedeni hastaların düzenli takiplerinin olmayışı ve farklı merkezlere başvurusu olabilir. Tromboz atakları JAK2 pozitif veya negatifliği ile ilişki göstermemiştir. Yukarıdaki bulgulara dayanarak Ph(-) MPH tanısı almış hastalar trombotik olaylar yönünden yakın, düzenli ve belli aralıklarla takip edilmelidir.

HIZLI TANI LFD KİT İÇİN ALTIN NANOPARTİKÜL VE ULFA-TAG KONJUGASYONUNUN ZEISS GEMİNİSEM 500 ELEKTRON MİKROSKOBU İLE GÖSTERİMİ

Dr. Tuğba RIHTİM¹, Dr. Sevil ŞİMŞEK¹, Dr. Nezihe KÖKER¹, Dr. Mehmet ÖZTEKİN¹,
Dr. Mustafa Yavuz KÖKER¹

¹Erciyes Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş ve Amaç

Kronik granüloamatöz hastalığı (KGH), yetersiz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesi nedeniyle tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla karakterize primer immün yetmezliktir(1).

Kronik granüloamatöz hastalık için en hassas test, Akım sitometri temelli DHR 123 testidir. Hastalığın tespitinin ardından subgrup analizi ve sonuçlara göre ilişkili subgrup genleri tayin edilerek hedefe yönelik tanısal moleküler çalışma yapılır. Kronik granüloamatöz hastalığı tanısı için kullanılan diğer bir test nitrobluetetrazolium (NBT) testidir. Mevcut testler deneyimli personel ve pahalı cihaz alt yapısı gerektiren bir sürece ihtiyaç duyulmaktadır(2-5).

Bu nedenlerle kolay ulaşılabilir, kısa sürede sonuç verebilen, düşük maliyetli güvenilir bir test kiti ile nötrofil fonksiyon bozukluğu (KGH) olup olmadığının bir hızlı tanı kiti ile gösterilmesi ayrıncı tanıda çok kıymetlidir. Bu işlevselliği kazanacak bir kit geliştirmek için NADPH oksidazı oluşturan membran komponentin bir parçası olan p22-phox proteini hedeflenmiştir. p22-phox için özgün antikorların ana tanımlayıcı içerik olacağı kitimiz, tam kandan saf olarak izole edilen protein lizatı üzerine eklenerek kullanılacaktır.

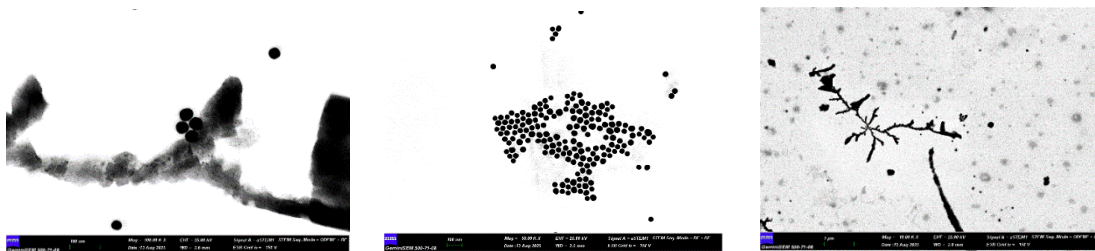
Materyal-Metod

Yanal akış ölçüm tabanlı test kiti (LFD- Lateral Flow Device) oluşturma sürecinin ölçümlü bir şekilde takibi için gerekli olan değerlendirme ve validasyon çalışmalarının bir örneğini bu çalışmada sunulmuştur.

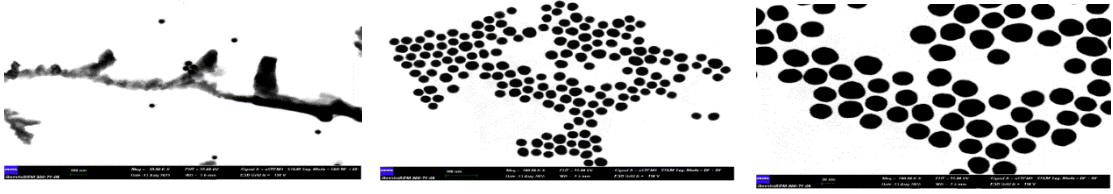
Çalışmamızda LFD test kiti oluşturma aşamasında Universal Lateral Flow Assay Kit (ab270537) kullanılmıştır. Bu test kitinde en önemli aşama yakalama (capture) ve tespit (detection) antikorlarının konjugasyonunun doğru bir şekilde sağlanabilmesidir. Bu aşamanın sorunsuz bir şekilde gerçekleşmesi ise kit üzerindeki kontrol (C) çizgisinin başarılı bir şekilde görünmesini sağlar daha sonraki aşamada kullanılacak protein analitinin konsantrasyonu ayarlanır ve test (T) çizgisi gözlenir.

Çalışmamızda LFD kitinin ilk önemli basamağı olan konjugasyon basamağının elektron mikroskopik görüntüsü ve farklı analit konsantrasyonlarında oluşan kontrol bantlarımızın görüntüsü paylaşılmıştır.

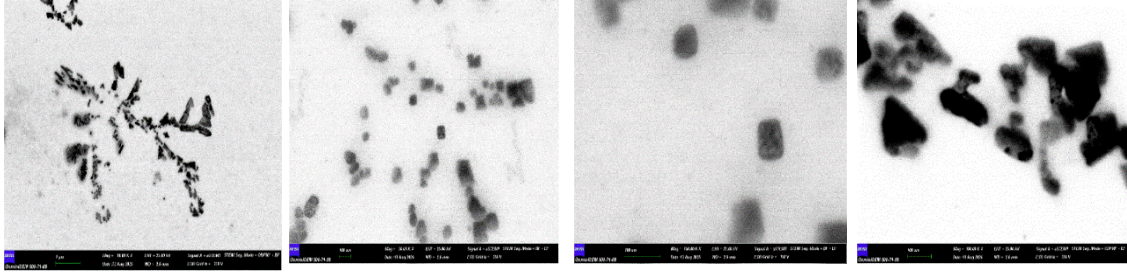
Ulfa-tag konjugasyonu yakalama antikoru stok konsantrasyonu 1mg/ml, gold konjugasyonu tespit antikoru stok konsantrasyonu 0.1mg/ml, analit stok konsantrasyonu 200 µg/ml olarak kullanılmıştır.



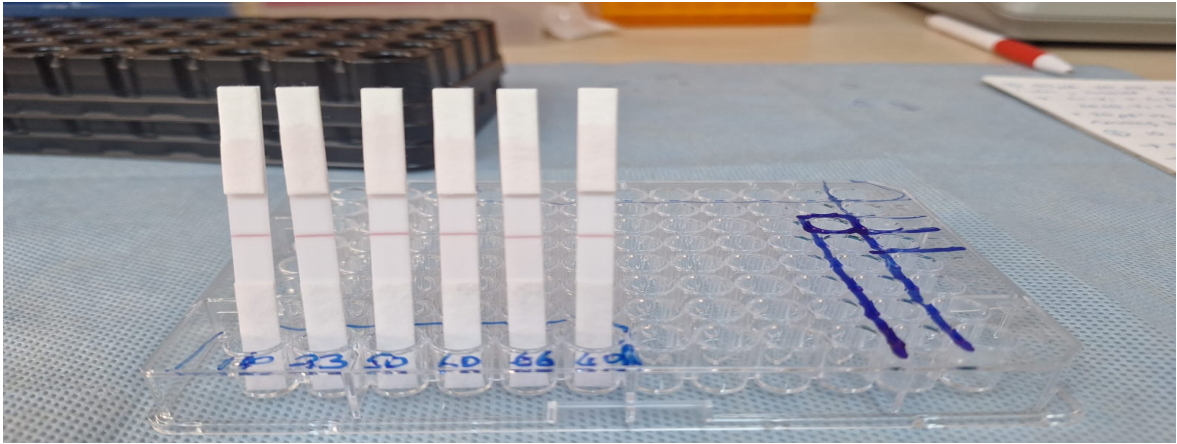
Şekil1: Goldnano 100 ve 20nm., ZEISS GeminiSEM 500 (Field Emission



Şekil2: Goldnano 100 ve 20nm., ZEISS GeminiSEM 500 (Field Emission



Şekil3: 1microM, 100 nm, 20nm Ulfatag, ZEISS GeminiSEM 500 (Field Emission



Şekil4: Farklı Analit Konsantrasyonlarıdaki Kontrol Çizgisi Oluşumu. Soldan sağa 16 $\mu\text{g/mL}$, 33 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 60 $\mu\text{g/mL}$, 66 $\mu\text{g/mL}$, 40 $\mu\text{g/mL}$

Tartışma-Sonuç

Çalışmamızda optimizasyon için gerçekleştirilen altı analit konsantrasyon ölçümünde de kontrol çizgisi oluşumu başarılı bir şekilde gözlemlenmiştir. Bu sonuç LFD tanı kiti oluşturmadaki ilk basamak ve en önemli aşama olan konjugasyon aşamasının tamamlandığının göstergesidir. Test çizgisi oluşumu için analit konsantrasyonunun yeterli gelmediği düşünülmüştür. Bu amaçla daha yüksek konsantrasyonlu bir analit temin edilerek optimizasyon işlemlerine devam edilecektir.

Kaynaklar

1. Van den Berg JM, vanKoppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: The European experience. PLoS ONE. 2009;4(4):e5234.
2. Roos D, Holland SM, Kuijpers TW. Chronicgranulomatousdisease. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). PrimaryImmunodeficiencyDiseases, A MolecularandGeneticApproach 3rd ed New York: Oxford UniversityPress, 2014,689–722.
3. Baehner RL, Nathan DG. Leukocyteoxidase, defectiveactivity in chronic granulomatous disease. Science 1967; 155: 835-836
4. Hematologically important mutations: Leukocyte adhesion deficiency (second update).Dirk Roos a, Karin van Leeuwen, Manisha Madkaikar , . Taco W. Kuijpers, M. Yavuz Köker. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 99,102726, 2023.
5. Hematologically important mutations: The autosomal forms of chronic granulomatous disease (third update) D Roos, K Van Leeuwen, AP Hsu, DL Priel, A Begtrup, R Brandon, MY Köker... Blood Cells, Molecules, and Diseases, 92, 102596, 2021.

SÖZEL BİLDİRİLER

SON 5 YILLIK DÖNEMDE HASTANEMİZ HEMATOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÜNİTELERİNDE GÖRÜLEN ENFEKSİYONLAR, ETKEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ DURUMLARI

Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR¹, Dr. Tülay ORHAN KULOĞLU², Dr. Meltem GÜNEŞ², Dr. Ali ÜNAL³, Dr. Muzaffer KEKLİK³, Dr. Gülşah AKYOL³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Kurulu, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji AD, Kayseri

Giriş ve Amaç

Hematolojik maligniteli ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalar enfeksiyon açısından riskli hasta gruplarıdır. Uzun yatış süreleri, alınan yoğun tedavi protokolleri, immünsüpresif ilaç kullanımı, radyoterapi kemoterapi alımı, uygulanan girişimsel işlemlerin çokluğu ve nötropeni, enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir. Bu hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve diyare gibi hastane kaynaklı enfeksiyonlar (HAI) yaygın olarak görülebilmektedir. Etken mikroorganizmaların çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyrebilmektedir. Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalar ve KİT alıcılarında gelişen enfeksiyonların ve etken mikroorganizmaların belirlenmesi, direnç paternlerinin bilinmesi hem ampirik hem de hedefe yönelik tedavinin düzenlenmesine katkıda bulunması amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, Erciyes Üniversitesi Hastanesi hematoloji ve KİT ünitelerinde 2020-2024 yılları arasında yatmış olan 18 yaşın üstündeki hematolojik bir malignitesi olan hastalar dahil edilmiştir. Enfeksiyon Kontrol Kurulunun (EKK) Enfeksiyon Kontrol Programı gereği rutin olarak yapılan sürveyans verileri kullanılmıştır. Hastane enfeksiyonları tanısı Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanı kriterlerine göre konulmaktadır. Hematolojik hastalarda sürveyans kapsamında pnömoni (Akciğer mantar enfeksiyonları dahil), kan dolaşımı enfeksiyonları, kateter enfeksiyonları ve *C. difficile* enterokoliti takip edilmektedir.

Bulgular

2020-2024 yılları arasında toplamda hematolojide 2011 hasta, KİT ünitesinde de 3924 hasta takip edilmiştir, sürveyans kapsamında hematolojide takip edilen hastaların 209 'unda, KİT ünitesinde de 542'sinde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon gelişmiştir. Hematoloji ve KİT ünitelerinde 1000 hasta gününde enfeksiyon hızlarının yıllar içinde arttığı görülmüştür (Tablo 1). Santral venöz katater (SVK) kullanım oranları ünitelerde değişkenlik göstermese de kateter ilişkili enfeksiyon hızlarında dalgalanmalar görülmüştür (Tablo 1). En sık görülen enfeksiyonlar kan dolaşım enfeksiyonları ve pnömonilerdir. Kan dolaşım enfeksiyonlarında büyük çoğunluğunu mukozal bariyer hasarlı enfeksiyonlar oluşturmaktadır (Tablo 2). Etken mikroorganizmalardan da Gr(-)'ler arasında en sık *K. pneumonia* ve *E. coli* yer almaktadır. Direnç durumları Tablo 3.1 de verilmiştir. Karbapenem direnci *K. pneumonia* da %69.2, *E. coli* içinde %28.5 'e kadar artmıştır (Tablo 3.2). Gram pozitif etkenler arasında ise en sık *C. difficile* ve *Enterokoklar* görülmektedir (Tablo 4). *S. aureus* 'da metisilin direnci %17.2 iken enterokoklarda vankomisin direnci %44.8 bulunmuştur (Tablo 4.1). Enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkan mantar türlerinde ise en sık *Aspergillus* olmakla birlikte diğer candida türleri de görülebilmektedir (Tablo 5).

Sonuç

Nötropenik hasta grubunun takip ve tedavilerinin yapıldığı kliniklerin olası enfeksiyon etkenlerinin türü, yaygınlığı ve antibiyotik direnç paternlerinin iyi bilinmesi ampirik tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır. Gelişen enfeksiyonların daha çok dirençli bakterilerden kaynaklanması, ampirik tedaviyi belirlerken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir bulgudur.

Tablo 1. Hematoloji ve KİT Üniteleri 2020-2024 Yılları Arası Enfeksiyon Oranları

	2020	2021	2022	2023	2024
Hematoloji Ünitesi					
Enfeksiyon hız/1000 hasta gün	8.1	11.7	10.1	10.7	14.2
Santral venöz kateter (SVK) kullanım oranı	0.62	0.64	0.55	0.60	0.71
SVK ilişkili bakteriyemi /1000 kateter gün	5.2	7.7	7.9	9.3	5.6
KİT Üniteleri					
Enfeksiyon hız/1000 hasta gün	9.5	12.2	7.3	10.7	13.5
SVK kullanım oranı	0.76	0.79	0.81	0.74	0.75
SVK ilişkili bakteriyemi /1000 kateter gün	7.1	8.2	5.8	7.3	9.6

Tablo 2. Hematoloji ve KİT Üniteleri 2020-2024 Yılları Arası Enfeksiyon Epizotlarının Dağılımı

	Hematoloji	KİT-1	KİT-2	KİT-3	KİT-4	KİT toplam
Pnömoni	96(68*)	46(29*)	58(37*)	44(27*)	38(24*)	186(117*)
Kan Dolaşım Enfeksiyonu (KDE)	118(67**)	95(52**)	80(50**)	83(45**)	79(45**)	337(192**)
Kateter ilişkili KDE	101(51**)	91(49**)	76(49**)	80(43**)	76(44**)	323(185**)
Primer KDE	17(16**)	4(3**)	4(1**)	3(2**)	3(1**)	14(7**)
C. difficile Enterokoliti	19	9	11	18	22	60
Kateter Enfeksiyonu	3	1	-	2	1	4
Toplam	236	151	149	147	140	587

* Akciğer Mantar Enfeksiyonu

**Mukozal bariyer hasarlı kan dolaşım enfeksiyonları

Tablo 3. Hematoloji ve KİT Üniteleri 2020-2024 Yılları Arası Enfeksiyonlardan Sorumlu Gr (-) Mikroorganizmaların Dağılımları

	Hematoloji Ünitesi	KİT-1	KİT-2	KİT-3	KİT-4	KİT Ünitesi Toplam
Gram negatif	105	66	53	67	64	250
<i>E.coli</i>	49(4*)	32(7*)	36(5*)	28(4*)	23(5*)	119
<i>K.pneumoniae</i>	27(13*)	13(8*)	9(7*)	16(8*)	20(10*)	58
<i>P.aeruginosa</i>	9	5	2	6	6	19
<i>A.baumannii</i>	6	4	3	1	2	10
<i>S.maltophilia</i>	4	-	-	3(1*)	6	9
<i>E.cloacae</i>	3	4	-	4	1	9
<i>K.oxytoca</i>	1	1	-	1*	1	3
<i>A.lwoffii</i>	-	1	-	2	-	3
<i>Achromabacter</i> spp.	-	-	1	1	1	3
<i>S.marcescens</i>	1	-	-	1	1*	2
<i>Enterebacter</i> spp.	-	-	-	2	-	2
<i>M.morganii</i>	-	1	-	-	1	2
Diğer gram (-) bakteriler	5	5	2	2	2	12

* Karbapenem direnci

Tablo 4. Hematoloji ve KİT Üniteleri 2020-2024 Yılları Arası Enfeksiyonlardan Sorumlu Gr (+) Mikroorganizmaların Dağılımları

	Hematoloji Ünitesi	KİT-1	KİT-2	KİT-3	KİT-4	KİT Ünitesi Toplam
<i>C.difficile</i>	19	9	11	18	22	60
<i>E.faecium</i>	13(5 VRE)	8(3 VRE)	12(1 VRE)	5(1 VRE)	13(3 VRE)	38
<i>E.faecalis</i>	4	2	-	1	-	3
<i>S.hominis</i>	1	6	6	3	7	22
<i>S.epidermidis</i>	4	4	3	7	5	19
<i>S.aureus</i>	13	7 (1 MRSA)	2 (1 MRSA)	5 (1 MRSA)	2	16
<i>Micrococcus</i> spp.	-	-	-	-	2	2
<i>KNS</i>	10	9	4	3	3	19
Diğer gram (+) bakteriler	1	4	2	4	1	11

Tablo 4.1 Hematoloji ve KİT Üniteleri 2020-2024 Yılları Arası Enfeksiyon Etkeni Gr (+) Mikroorganizmaların Antimikrobiyal Direnç Durumu

	S. aureus direnç/toplam %	Enterococcus spp. direnç/toplam %
Ampisilin	13/29 (44.8)	50/58 (86.2)
Ampisilin/sulbaktam	0/29 (0)	-
Metisilin	5/29 (17.2)	-
Teikoplanin	0/29 (0)	10/29 (34.5)
Vankomisin	0/29 (0)	13/29 (44.8)

Tablo 5. Hematoloji ve KİT Üniteleri 2020-2024 Yılları Arası Enfeksiyonlardan Sorumlu Mantarların Dağılımları

	Hematoloji Ünitesi	KİT-1	KİT-2	KİT-3	KİT-4	KİT Ünitesi Toplam
<i>C.auris</i>	-	1	1	-	-	2
<i>C.tropicalis</i>	1	1	-	-	-	1
<i>Aspergillus</i>	4	-	1	1	1	3
<i>C.glabrata</i>	1	-	1	1	-	2
<i>C.albicans</i>	2	-	2	-	1	3
<i>C.parapsilosis</i>	-	2	-	-	-	2
<i>Diğer mantarlar</i>	-	1	4	2	-	7
Toplam	178	120	102	117	121	460

B HÜCRELİ AKUT LENFEBLASTİK LÖSEMİDE İNDÜKSİYON TEDAVİ REJİMLERİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA¹, Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ¹

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) %85 B hücre kökenlidir. B-ALL tanısı ve sınıflandırması için immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik değerlendirmeler gereklidir. Geleneksel klinik prognostik kriterler, genetik alt tipin ve ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) prognostik etkisiyle desteklenmektedir. Birinci basamak tedavi yaklaşımları yaş grubu ve genetik alt tipe göre farklılık gösterir, ancak genellikle tedavi blokları, idame tedavisi ve merkezi sinir sistemi profilaksisini içerir.

Amaç: B-ALL hastalarında indüksiyon tedavi rejimleri ve tedavi yanıtlarını karşılaştırmaktır.

Method: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ekim 2022-Haziran 2025 tarihleri arasında B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. İndüksiyon tedavisini merkezimizde almayan, indüksiyon sonrası yanıt değerlendirmesi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Demografik ve klinik özellikler, tanıdaki lökosit sayısı, Philadelphia (Ph) kromozomu varlığı ve ek sitogenetik anomaliler kaydedildi. Hastaların aldıkları indüksiyon tedavi rejimleri, indüksiyon sırasındaki enfeksiyon durumu, indüksiyon bitimi remisyon ve minimal rezidüel hastalık (MRD) durumu (flowsitometrik veya moleküler olarak), allogeneik kök hücre nakli ile konsolide edilip edilmediği not edildi. Hastalar daha sonra Philadelphia pozitiflik ve negatifliğine göre gruplandırılmış ve bu değişkenler iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Merkezimizde genellikle kırk yaş ve altındaki hastalara BFM indüksiyon tedavisi, 40-55 yaş arasındaki hastalara Augmented Hyper-CVAD, >55 yaş üstündeki hastalara Hyper-CVAD rejimi verilmiştir. CD20 pozitifliği olan hastalara Hyper-CVAD yanına rituksimab eklenmiştir. Philadelphia pozitif hastalara imatinib 600 mg/gün başlanmıştır. Hyper-CVAD ve BFM alanların indüksiyon sonrası yanıt durumları karşılaştırılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya toplam 29 hasta dahil edildi ve hastaların çoğunluğu (%75.9) erkekti. Tanı anındaki ortalama yaş 31 (18-60 yaş) idi ve hastaların %62.1'inde geliş lökosit sayısı 30.000 / μ L ve altındaydı. Olguların %41.4'ü Ph+ B-ALL ve %58.6'sı Ph- B-ALL idi. Olguların %34.5'unda Ph dışı ek sitogenetik anomali saptandı (Tablo 1).

Kohortun %55.2'si hyper-CVAD bazlı tedavi alırken %44.8'i BFM indüksiyon tedavisi almıştı (Tablo 1). İndüksiyon sırasında hastaların %48'inde febril olay gelişti. İndüksiyon sonunda hastaların %72.4'ünde MRD negatif tam yanıt gelişti. Olguların %51.7'sine allotransplant yapıldı (Tablo 1). Yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, tanıdaki lökosit sayısı, ilk sıra tedavi, tedavi sonu yanıtlar ve allogeneik nakil ile konsolidasyon açısından Ph+ ve Ph- B-ALL grupları karşılaştırılabilir (Tablo 1).

BFM alanların tam yanıt oranı %84.6, MRD negatif tam yanıt oranı %61.5 idi. Öte yandan, Hyper-CVAD bazlı tedavi alanların yanıt oranı %100, MRD negatiflik oranı %81.25 idi.

Median takip süresi 11 aydı (2-36). Genel sağkalım oranı tüm kohortta %65.5, BFM alanlarda %69.2, hyper-CVAD bazlı tedavi alanlarda %62.5 idi. Genel sağkalım açısından iki grup arasında fark yoktu ($p=0.558$).

Allotransplant yapılanlarda genel sağkalım daha iyi görünmekle birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.056$).

Sonuç: Erişkin ALL tedavisinde tek bir standart indüksiyon rejimi bulunmamaktadır. Tolere edebilecek genç erişkin hastalarda pediatrik bazlı protokollerle sonuçlar daha iyidir. ALL’de indüksiyon rejimleri ile ana amaç hızlı hastalık kontrolünün yanısıra MRD negatifliği elde etmek ve uygun hastaların bu şekilde transplanta taşınmasını sağlamaktır. Kohortumuzda median takip süresinin kısa olması nedeniyle sağkalım üzerine etki edecek faktörlerin analizi yapılmamıştır. Daha uzun takip süresiyle sağkalım üzerine etki edebilecek diğer faktörlerle ilgili analizler ilerleyen dönemde planlanacaktır. Ayrıca, Ph-like ALL hastaları kötü prognozu ve ülkemizde tanı konulmasındaki zorluk nedeniyle ülkemiz için önemli bir sorundur.

Tablo 1. B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarının Demografik, Klinik, Sitogenetik Özellikleri, Aldıkları Tedaviler ve Tedavi Yanıtları

Özellikler	Tüm Kohort (n: 29)	Ph + B-ALL (n: 12)	Ph- B-ALL (n: 17)	P
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	7 (24.1)	5 (41.6)	2 (11.8)	0.08
Erkek	22 (75.9)	7 (58.3)	15 (88.2)	
Tanı yaşı, yıl				
Median (Aralık)	31 (18 – 60)	32.5 (18 – 60)	31 (20 – 60)	0.424
Yaş kategorisi, n (%)				
≤ 40 yaş	21 (72.4)	7 (58.3)	14 (82.3)	0.158
> 40 yaş	8 (27.6)	5 (41.6)	3 (17.6)	
ECOG, n (%)				
0-1	25 (86.2)	9 (75)	16 (94.1)	0.178
≥2	4 (13.8)	3 (25)	1 (5.9)	
Ek sitogenetik anomaliler, n (%)				
IKZF1	2 (6.9)	1 (8.3)	1 (5.9)	-
CDKN2A	3 (10.3)	1 (8.3)	2 (11.8)	
Kompleks karyotip	1 (3.4)	0	1 (5.9)	
Hipodiploidi	1 (3.4)	1 (8.3)	0	
Hiperdiploidi	1 (3.4)	0	1 (5.9)	
Diğer	2 (6.9)	0	2 (11.8)	
Tanıda WBC, n (%)				
≤ 30000 /μL	18 (62.1)	6 (50)	12 (70.6)	0.23
> 30000 /μL	11 (37.9)	6 (50)	5 (29.4)	
İlk sıra tedavi, n (%)				
Hyper-CVAD bazlı	16 (55.2)	8 (66.7)	8 (47.1)	0.254
BFM	13 (44.8)	4 (33.3)	9 (52.9)	
İndüksiyon sırasında enfeksiyon durumu, n (%)				
Var	14 (48.3)	6 (50)	8 (47.1)	0.587
Yok	15 (51.7)	6 (50)	9 (52.9)	
İndüksiyon bitimi remisyon durumu, n (%)				
Var	27 (93.1)	12 (100)	15 (88.2)	0.335
Yok	2 (6.9)	0	2 (11.8)	
İndüksiyon sonu MRD durumu, n (%)				
Pozitif	8 (27.6)	1 (8.3)	7 (41.2)	0.06
Negatif	21 (72.4)	11 (91.7)	10 (58.8)	
Allotransplant yapılan, n (%)	15 (51.7)	6 (50)	9 (52.9)	0.587

RİTUKSİMAB TEDAVİSİ ALAN ERİŞKİN REFRAKTER İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Sema SEÇİLMİŞ¹

¹*Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ ANKARA*

Giriş:

İmmün trombositopeni (ITP), trombosit yıkımı ve üretim bozukluğu ile karakterize, kanama riski taşıyan bir otoimmün hastalıktır (1). Erişkin olgularda klinik seyir genellikle kroniktir ve tedavi gerektiren hastalarda ilk basamakta kortikosteroidler ve intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanılmaktadır. Ancak olguların önemli bir kısmında bu tedavilere yanıtızsızlık veya erken relaps görülebilir (2). Birden fazla tedaviye yanıtızsız olgularda rituksimab, splenektomi ve trombopoietin reseptör agonistleri öncesi veya sonrasında kullanılabilir (3).

Amaç:

Bu çalışmada, merkezimizde çoklu tedaviye yanıtızsız erişkin ITP hastalarında rituksimab tedavisinin kısa ve orta dönem yanıt oranlarını ve izlem sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Literatürde rituksimabın etkinliği ile ilgili çeşitli sonuçlar bildirilmiş olup, özellikle ileri basamak tedavi alan hasta grubuna ait veriler sınırlıdır.

Yöntem:

Hastanemiz arşiv sisteminden 368 erişkin ITP hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerine uyan ve rituksimab (375 mg/m², haftada bir, 4 doz) tedavisi alan 12 hastanın klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, önceki tedavi basamakları, rituksimab öncesi trombosit değerleri, takip süreleri ve tedaviye yanıt durumları kaydedildi. Yanıt kriterleri: CR (Tam yanıt) $\geq 100 \times 10^9/L$, PR (Parsiyel yanıt) $30 - 100 \times 10^9/L$ ve ≥ 2 kat artış, NR (non-response: yanıtızsız) ise bu değerlerin altı olarak tanımlandı. Yanıt değerlendirmeleri 2. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda yapıldı.

Bulgular:

Hastaların ortanca yaşı 47 yıl (dağılım 28–69) olup, yalnızca bir hastaya rituksimab 3. basamakta ve eltrombopag kullanılmadan verilmiş, diğer tüm hastalarda ise 4. basamak tedavi olarak uygulanmıştı. Tedavi öncesi ortanca trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ idi. On bir hastada rituksimab öncesi tedavi sırası steroid, IVIG ve eltrombopag şeklindeyken, bir hastada steroid ve IVIG ile sınırlıydı. Ortanca takip süresi rituksimab başlangıcından itibaren 12.4 ay (2.6–85.1 ay) idi. İkinci haftada CR %16.7 (n=2), PR %25 (n=3) ve NR %58.3 (n=7) oranında yanıt elde edildi. Birinci ayda CR oranı %33.3 (n=4), PR oranı %8.3 (n=1) ve NR oranı %58.3 (n=7) idi.

Üçüncü ayda CR %25 (n=3), PR %33.3 (n=4) ve NR %41.7 (n=5) oranında saptandı; NR grubundaki beş hastanın dördüne rituksimab sonrası splenektomi uygulanmış, bunların ikisi dördüncü ayda, biri altıncı ayda ve biri birinci yılda yapılmıştı. Yanıt değerlendirmesinde rituksimab sonrası splenektomi uygulanan hastalar sansürlendiğinde, 6. ayda CR %44,4 (n=4), PR %22,2 (n=2) ve NR %33,3 (n=3) [N=9]; 1. yılda ise CR %37,5 (n=3), PR %37,5 (n=3) ve NR %25,0 (n=2) [N=8] olarak saptandı. Takip süresince ciddi advers olay izlenmedi.

Tartışma:

Çalışmamızda 1. yılda splenektomi hastaları sansürlendiğinde elde edilen CR oranı %37,5 olup, bu oran literatürde bildirilen değerlerin alt sınırında yer almaktadır. Patel ve arkadaşları (4) 1 yıl tedavisiz sürdürülebilir yanıt oranını %38 olarak, Marangon ve arkadaşları (5) uzun dönem CR

oranını %36 olarak bildirmiştir. Khellaf ve arkadaşları (6) ise 2 yıl sonunda %39 sürdürülebilir yanıt oranı saptamıştır. Bizim sonuçlarımızın nispeten düşük kalması, hasta grubumuzun çoğunun ileri basamak tedavi almış, uzun süre refrakter seyreden ve önemli bir kısmında splenektomi endikasyonu gelişmiş olgulardan oluşması ile açıklanabilir.

Sonuç:

Bu çalışma, ileri basamak tedavi alan ve çoklu tedaviye yanıtı olmayan erişkin ITP hastalarında rituksimabın belirli bir hasta grubunda anlamlı ve kalıcı yanıt sağlayabileceğini göstermektedir. Özellikle splenektomi öncesi köprü tedavi olarak rituksimabın güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür. Daha geniş hasta gruplarında ve uzun dönem izlemle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik	Değer
Median yaş (yıl)	47 (dağılım 28–69)
Cinsiyet	5 hasta:Erkek /7 hasta: Kadın
Tedavi öncesi median trombosit sayısı	$20 \times 10^9/L$
Ritüksimab öncesi alınan tedaviler	11 hasta: steroid + IVIG + eltrombopag; 1 hasta: steroid + IVIG
Rituximab sonrası median takip süresi (ay)	12.4 (2.6–85.1)

Ritüksimab Yanıt Oranları (*Splenektomi olan hastalar sansürlenmiştir*)

RTX sonrası süre	CR n (%)	PR n (%)	NR n (%)	Değerlendirilen (N)
2. hafta	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	12
1. ay	4 (33.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	12
3. ay	3 (25.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	12
6. ay	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	9
1. yıl	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	8

Referanslar:

1. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):620-632.
2. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, Vianelli N, Avvisati G, Rodeghiero F, Amendola A, Baronci C, Carbone C, Quattrin S, Fioritoni G, D'Alfonso G, Mandelli F; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Thrombocytopenia Working Party. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1401-7.
3. Dong Y, Yue M, Hu M. The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 6;2021:9992086.
4. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Kanter J, Neufeld E, Taube T, Ramenghi U, Shenoy S, Ward MJ, Mihatov N, Patel VL, Bierling P, Lesser M, Cooper N, Bussel JB. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5989-95.
5. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, Fattizzo B, Volpetti S, Lucchini E, Polverelli N, Carpenedo M, Isola M, Fanin R, Zaja F. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017 Apr;98(4):371-377.
6. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, Graveleau J, Slama B, Audia S, Ebbo M, Le Guenno G, Cluquennois M, Salles G, Bonmati C, Teillet F, Galicier L, Hot A, Lambotte O, Lefrère F, Sacko S, Kengue DK, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Michel M, Godeau B. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3228-36.

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA (DAHA İLERİ SPESİFİYE EDİLEMEYEN, NOS) CD30, BCL-2 VE C-MYC PROTEİN EKSPRESYONLARI İLE BCL-2 VE C-MYC TRANSLOKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hülya KAÇAR¹

¹Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Çanakkale, Türkiye

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma sınıflaması son on yılda 4. and 5. ‘WHO hematolenfoid tümörler’ sınıflamasında iki kez güncellenmiştir. Her ne kadar homojenize edilmeye çalışılsa da ‘DLBCL, NOS’ günümüzde hala oldukça heterojen bir vaka grubudur.

Gereç-Yöntem

Çalışmamızda 2018-2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı’nda DLBCL tanısı almış vakalar taranmıştır. Histolojik olarak diffüz büyük B hücreli lenfoma morfolojisine sahip olgularda BCL2, BCL6, MYC gen anormallikleri FISH ile değerlendirilmiştir. 3 vakada DLBCL-MYC/BCL2/BCL6 ve DLBCL-MYC/BCL6 dual ve triple rearrangement saptanmış olup homojenizasyon açısından vaka serimizden dışlanmıştır. ‘DLBCL, NOS’ kategorisine alınan 45 olgu Hans algoritmasına göre GCB (15 olgu) ve Non-GCB (30 olgu) olmak üzere moleküler alt tiplere ayrılmıştır. Bu olgularda CD30, BCL2, BCL6, MYC protein ekspresyonları, double ekspresyon durumu değerlendirilmiş ve FISH ile saptanan gen anormallikleri arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki araştırılmıştır.

Bulgular

FISH ile saptanan BCL2, BCL6, MYC gen anormallikleri ile protein ekspresyonları arasında korelasyon araştırılmış, ancak literatürde de belirtildiği gibi anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p>0,05$). BCL2 SP66 klonu ile, BCL2 clone 124’ün negatif olduğu iki vakada daha pozitiflik saptanmış, ancak sensitivite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Nodal orjinli lenfomalarda BCL2 ekspresyon sıklığı ve Non-GCB tipte BCL2 ve double ekspresyon sıklığı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). CD30 ekspresyonu olan olgularda MYC gen anormallikleri daha nadir gözlenmiştir ($p>0,05$). MYC translokasyon ve kopya sayısı artışı olan olgularda Ann-Arbor evre ve LDH düzeyi yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). BCL2, BCL6 ve MYC kopya sayısı artışlarında sıklıkla birliktelik görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (NOS) vakaları histolojik, immünohistokimyasal, moleküler ve klinik özellikleriyle oldukça heterojen bir antite olduğundan, günlük pratikte olgularda bu faktörlerin bilinmesinin prognozun öngörülebilirliği ve tedavi planlaması açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

NON-HODGKİN LENFOMADA KLİNİK PRATİKTE RİTUKSİMAB-LENALİDOMİD (R²): TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Mürüvvet Seda AYDIN¹, Dr. Ufuk SAĞLIK², Dr. Funda CERAN¹, Dr. Simten DAĞDAŞ¹, Dr. Gülsüm ÖZET¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Ünitesi, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Giriş ve amaç: Yaşlı yetişkinlerde ve önemli komorbiditeleri olanlarda kemoterapi ile iyileştire potansiyel düşüktür. Bu hastalarda, kanserin bağışıklık sistemini baskılaya yeteneğinin üstesinden gelmek önemli bir tedavi stratejisidir (1). Lenalidomid, oral bir immünomodülatör ajandır. Özellikle NF-κB sinyalleri üzerinden hem doğrudan hem de dolaylı yollarla Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hücreleri üzerinde çalışır (2). Relaps refrakter durumda, hem indolent lenfomalarda (3,4) hem de diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) (5) rituksimab ile kombinasyonunun (R²) etkinliği gösterilmiştir. Tolere edilebilirliği, çalışmalar arasında tutarlı olmuştur ve çoğu istenmeyen olay öngörülebilir ve yönetilebilir niteliktedir (6). Biz de, kendi merkezimizde R² tedavisi uygulanan relaps/refrakter NHL tanılı hastaların gerçek yaşam verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Kliniğimizde yaklaşık 200 NHL tanılı hasta izlenmekteydi. Bu hastalardan R² uygulanan relaps/refrakter NHL tanılı hastaların klinik ve demografik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Relaps/refrakter NHL tanısı ile R² kullanılan ve R² sonrası ortalama izlem süresi 6 (1-41) ay olan 8 hasta değerlendirildi. Ortalama tanı yaşı 77 (36-86) olan hastaların 3'ü kadın, 5'i erkekti. Hastaların tanıları 4 marjinal zon lenfoma (MZL), 3 DBBHL (non-germinal) ve 1 mantle hücreli lenfoma (MHL) olarak dağılmaktaydı. Tanı tarihleri 02.03.2010-23.01.2025 arasında idi. Hastaların 6'sında geçirilmiş Hepatit B (anti-HBc total pozitifliği), 4 hastada kardiyovasküler morbidite, 1 hastada da romatoid artrit mevcuttu. Tanıdan R²'ye kadar geçen süre ortalama 19 (5-182) aydı. DBBHL'da ilk basamak tedavi 2 hastada R-CHOP, 1 hastada ise R-bendamustin idi. R², ilk 2 hastada dördüncü sıra ve R-bendamustin alan hastada ise ikinci sırada tercih edilmişti. MZL tanılı 1 hastada ilk basamak tedavi R-bendamustin olup bu hastada R² dördüncü sırada tercih edilmiştir. Diğer 3 MZL tanılı ve 1 MHL tanılı hastada ilk basamak R-CVP rejimi sonrası R² ikinci sırada tercih edilmiştir. Hastalarda R² başlanmadan önce nüks evreleri 2 hastada evre 2, 2 hastada evre 3 ve 4 hastada evre 4 iken 4 hastada kemik iliği tutulumu da gösterilmiştir. Hastaların bazal tahmini GFR düzeyleri 1 hasta hariç >60 ml/dk olup, lenalidomid dozu 3 hastada 10 mg, 4 hastada 15 mg, 1 hastada ise 20 mg olarak tercih edilmiştir. Tedavi sırasında 2 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, 3 hastada pnömoni, 1 hastada ürtiker, 2 hastada gastrointestinal yan etki ve 2 hastada idrar yolu enfeksiyonu izlenmiştir. Bu yan etkilerden idrar yolu enfeksiyonu ve ileus nedeni ile bir hastada tedavi tamamen sonlandırılmıştır. Yanıt değerlendirmeye uygun 4 hastanın, yanıt değerlendirmesine kadar geçen süre ortalama 10 (5-37) ay iken; bu hastalardan ikisi tedaviyi tamamlamıştır ve biri tam remisyonda izlenmektedir; ikinci hasta ise stabil hastalık yanıtıdır. Ancak bu hastada B semptomlarının yeniden ortaya çıkması nedeni ile yeni tedaviye geçilmiştir. Diğer 2 hastada ise kısmi yanıt mevcuttur ve tedavi devam etmektedir.

Tartışma: Bu çalışmada protokolünün kliniğimiz pratiğinde çok yakın dönemde yer ettiğini ve özellikle indolent lenfomalarda tercih edildiğini görmekteyiz. Hastaların sayısı ve çok yakın zamanlı tedavi uygulanması nedeniyle yanıtlarının diğer çalışmalarla kıyaslanması mümkün değildir. Ancak değerlendirmeye uygun hastalarda yanıtların yüz güldürücü olduğunu söyleyebiliriz.

Referanslar:

1. Barraclough A, Hawkes E, Sehn LH, Smith SM. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2024 Nov;42(6):e3202.
2. Alfaifi A, Bahashwan S, Alsaadi M, Ageel AH, Ahmed HH, Fatima K, Malhan H, Qadri I, Almehdar H. Advancements in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: From Signaling Pathways to Targeted Therapies. *Adv Hematol*. 2024 Nov 12;2024:5948170.
3. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, Zhang H, Offner F, Scheliga A, Nowakowski GS, Pinto A, Re F, Fogliatto LM, Scheinberg P, Flinn IW, Moreira C, Cabeçadas J, Liu D, Kalambakas S, Fustier P, Wu C, Gribben JG; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199.
4. Cassanello G, Drill E, Rivas-Delgado A, Okwali M, Isgor I, Caron PC, Epstein-Peterson Z, Ghione P, Hamlin P, Lue J, Horwitz SM, Intlekofer AM, Johnson W, Kumar A, Moskowitz A, Noy A, Owens C, Palomba LM, Torka P, Galera P, Zelenetz AD, Salles G, Falchi L. Rituximab and lenalidomide for the treatment of relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: real-life experience. *Haematologica*. 2025 Feb 1;110(2):439-447.
5. Lee YP, Hong JY, Yoon SE, Cho J, Shim JH, Bang Y, Kim WS, Kim SJ. Real-World, Single-Center Data for Lenalidomide Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Transformed Follicular Lymphoma. *Cancer Manag Res*. 2021 May 28;13:4241-4250.
6. Cheson BD, Morschhauser F, Martin P. Management of Adverse Events From the Combination of Rituximab and Lenalidomide in the Treatment of Patients With Follicular and Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Sep;20(9):563-571.

AKIM SİTOMETRİK AKTİVASYON TESTLERİ VE OPTİMİZASYONU STRATEJİLERİ

Dr. Sevil ŞİMŞEK¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Akım sitometrik test optimizasyon protokolleri oluşturmak tespit edilmek istenen hastalık profilinin belirlenmesinde büyük önem arz etmektedir. Bu uygulamanın ilk adımı kalibre (FL 1-5 kanallarının) bir akım sitometri cihazına sahip olmaktır. Sonrasında gönderilen örneklerin kan veya vücut sıvısı ise örneklerin canlı kalabilmesi için 24 saatten daha fazla bekletilmeden çalışma yapılmasıdır. Aynı zamanda kullanılacak uyarıcı ajanlarında kullanım talimatları iyi bilinmeli ve belirli saat aralıklarında inkübasyon süreleri kullanılarak ölçüm yapılmalıdır. Sonuç olarak, örneklerin canlılık sürelerinin ve uyarıcı ajan özelliklerinin bilinerek akım sitometri ile doğru tanımlamalar yapılması daha optimize test metodları oluşturabilmeyi sağlar.

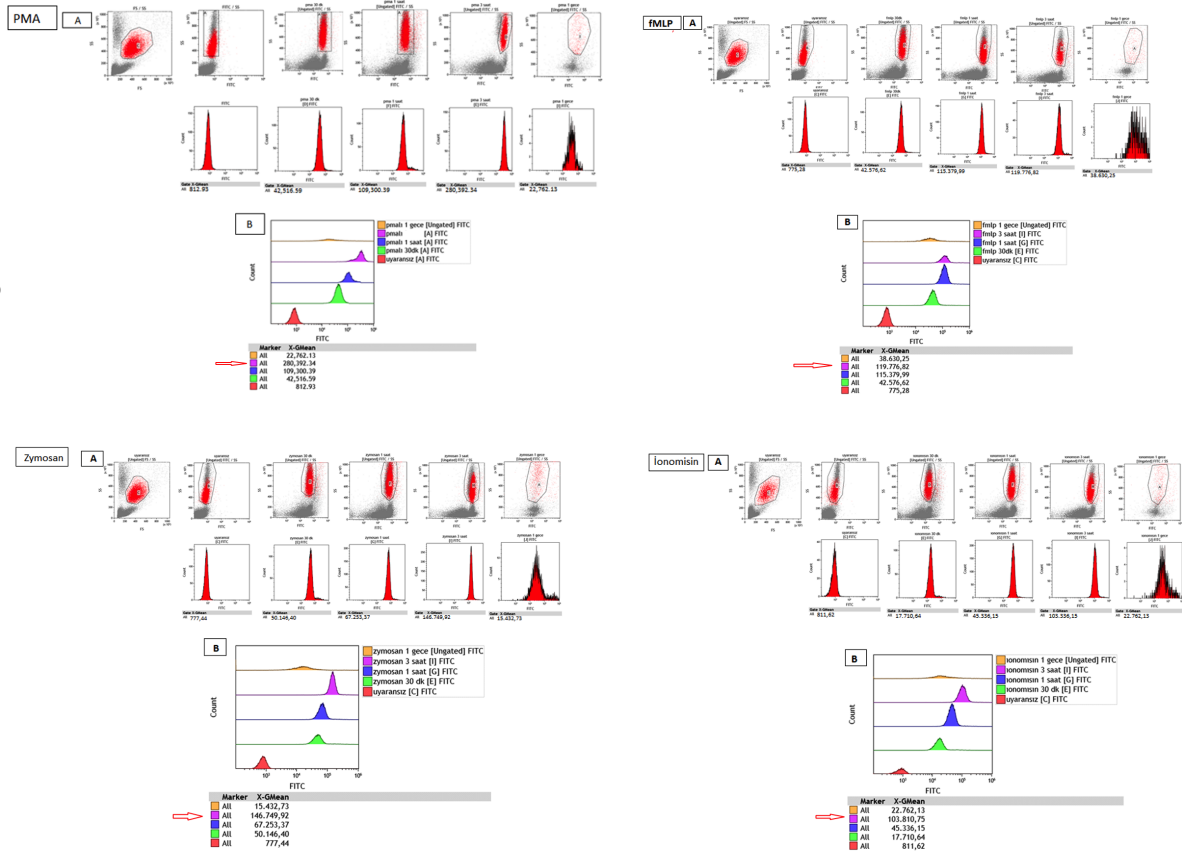
Giriş

Akım (flow) sitometri, süspansiyon halindeki hücreleri veya partikülleri sıvı bir sistem içerisinde tek tek geçerken fiziksel ve/veya kimyasal özellikleri ile analiz eden bir cihazdır (1). Akım sitometrik aktivasyon testleri ise hedef hücreye özgü belirli uyarıcı ajanlar kullanılarak o hücrenin aktive olabilme durumu ölçmek için kullanılan testlerdir. PMA, FMLP, zymosan, ionomisin stimülanlar genellikle nötrofiller, T hücre ve bozofil gibi hücre gruplarını uyarabilirler. e.coli ve staff aureus bakterileri ise bazı immün yetmezlik vakalarında tanıyı kolaylaştıran ve kilit rol alan bakterilerdir(2).

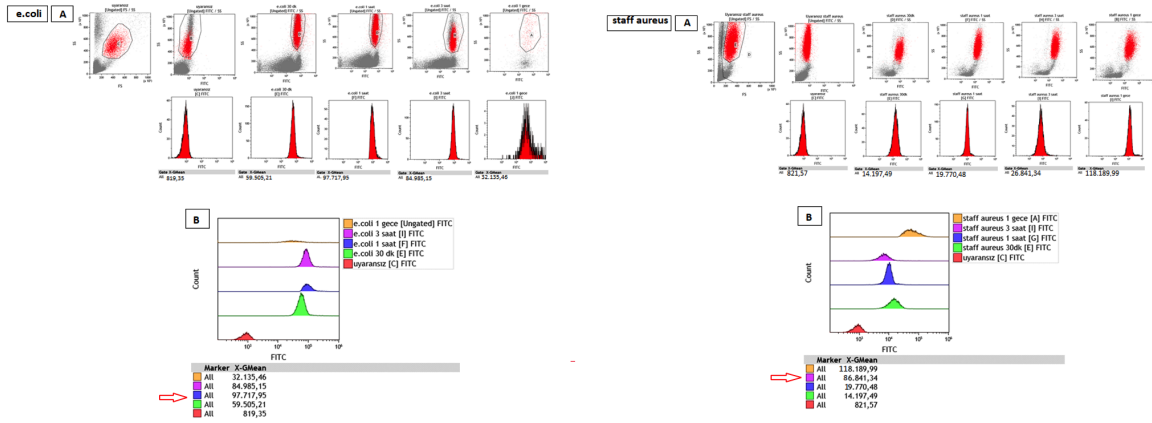
Bu çalışma ile akım sitometrik aktivasyon testlerinin bir çok immün yetmezlik hastalığının ön tanısında yardımcı olabilecek uygulanabilir yöntemler arasına ekleyebilmeyi amaçladık.

Materyal- Metod

Bu çalışma ile fMLP, e.coli, zymosan, ionomisin ve staff aureus gibi bazı stimülanların ve bakterilerin dilüe solisyon halleri 5 ayrı tüpe eklendi ve 37°de sırasıyla 15dk, 30dk ,1 saat ve 1gece olacak şekilde bekletildikten sonra akım sitometride yeni oluşturulan protokole analiz edildi. Stimülan testi protokolü açıldı ve FL 1-5 kanalları da protokole eklenerek analizler yapıldı ve uygulanan stimülanların inkübasyon süresine göre aktivasyon gösterme durumlarının farklı olduğu anlaşıldı(şekil 1)



Şekil 1. Sağlıklı kan örneğinde uyartım testi ile eklenen PMA, fMLP, zymosan ve ionomisin stimulanlarından zamana karşı elde edilen akım sitometri görüntüsü



Şekil 1. Sağlıklı kan örneğinde uyartım testi ile eklenen e.coli ve staff aureus bakterisinin zamana karşı elde edilen akım sitometri görüntüsü

Sonuç

PMA ile 37 °C de 15 dakikadan daha uzun süre beklendiğinde nötrofilerin bir kısmının fonksiyonunu kaybettiği görüldü. Ancak fMLP, E.coli, zimosan, ionomisin ve S. aureus stimulanlarının 1 gece inkübasyon sonrası nötrofilerin nerdeyse tamamının fonksiyonunu kaybettiği görüldü. Ayrıca, akım sitometre cihazı analize hazırlanırken örneklerin oda ısısında 15-20 dakika

daha beklemesinin sonuçlar üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı ve 37 °C yerine 22 °C lik oda ısısında inkübasyonda kısmi bir stimülasyonun olduğu ancak PMA stimülanı için daha 14 dakikadan daha uzun bir süreye gerek duyulduğu ve PMA için hariç diğer stimülanların 6 saatten daha daha uzun bir süreye gerek duyulduğu gözlemlendi. FMLP,zimosan,ionomisin uyarımları için en uygun inkübasyon süresinin 3 saat olduğu görüldü(şekil 1). E.coli bakterisi için en uygun inkübasyon süresinin 1 saat, s.aureus bakterisinin en uygun inkübasyon süresinin 3 saat olduğu gözlemlendi (şekil 2).

Tartışma ve Sonuçlar

Çalışma sonuçlarımız ile PMA ve fMLP içeren uyarım testleri öncelikli olarak protein kinaz C yolağı üzerinden defekleri yakalamada yardımcı olabilir ve ilişkili hastalık patogenezinin araştırılmasında kullanılabileceğini düşünüyoruz. Zimosan ve ionomisin içeren uyarım testleri özellikle TLR2/ TLR4 üzerinden MyD88-bağılı sinyal aktivasyonu ile NF-κB transkripsiyon faktörünün aktivasyonu, hücre çoğalması, farklılaşması ve uyarımı gibi durumlardaki etki mekanizmalarının ilişkili hastalık gruplarında ve patogenezi araştırılmasında katkı sağlayabilini tespit ettik. Escherichia coli (E. coli) ve Staphylococcus aureus (S. aureus) içeren uyarım testleri hücre aktivasyonunu MyD88- bağımlı sinyal yolağı üzerinden, IRAK-4 ve NF-κB gibi hücre içi sinyal iletişim mekanizmalarının hastalık patogenezinde kullanılabileceğini gözlemledik. Bu çalışmanın verileri kullanılarak, PMA uyarımı ile DHR testine alternatif olarak yeni uyarımların (fMLP, zimosan, ionomisin stimülanları ve E.coli, S. aureus) fonksiyonel akım sitometrik analizde kullanılabileceği ve daha geniş spektrumda doğal immün yetmezlik taraması paneli oluşturabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Ormerod MG. Flow Cytometry – A Basic Introduction 2008.Available at: <http://www.coulter.flow.com/bci.flow/practical.php>. Erişim tarihi 13 Şubat 2013 (Accessed February 13, 2013)
2. Sevil Şimşek. Nötrofil Aktivasyon Bozukluğunda Etkilenen İmmünolojik Yolakların Akım Sitometrik Uyarım Testleri İle Araştırılması. doktora tezi. [Erişim Tarihi: 1208.2025].Ocak 2023.ss,71-74.

İKİ FARKLI VAKADA HÜCRE (NF-κB VE MYD88) SİNYAL YOLAKLARININ AKIM SİTOMETRİK 5'Lİ STİMÜLASYON TESTİ İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Sevil ŞİMŞEK¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve MyD88, inflamatuvar yanıtlar, doğuştan ve adaptif bağışıklık ile hücrel farklılaşma, çoğalma ve hayatta kalma süreçlerinde merkezi rol oynayan sinyal yollarıdır. Bu çalışma, farklı immün yetmezlik hasta gruplarında (CGD, TLR3 defekti) etkilenen immünolojik yolların işleyişini anlamak için akım sitometri temelli yeni fonksiyonel testler geliştirilerek, moleküler testlere ek konfirme test metodları üretmeyi amaçlamıştır. Periferik kan örnekleri, fMLP, E. coli, zymosan, ionomisin ve S. aureus gibi stimulanlarla inkübe edilerek analiz edilmiştir. Ayrıca, NF-κB ve MyD88 antikorları kullanılarak yolak antikor çalışmaları yapılmış; FS/SS kapılı hücrelerin FITC ve PE kanallarındaki ekspresyon düzeyleri, Kaluza yazılımı ile SI (stimülasyon indeksi) ve MFI (ortalama floresan yoğunluğu) değerleri olarak hesaplanmıştır (100.000 hücre). Çalışma, CGD ve TLR3 defektli hastalarda sinyal yollarında fonksiyon kaybı olduğu göstermiştir. Bu testler, immün yetmezlik hastalıklarının fenotipik ve fonksiyonel değerlendirilmesinde önemli bir katkı sağlayabilir. **Anahtar Kelimeler:** NF-κB, MyD88, akım sitometri, immün yetmezlik, sinyal yolları.

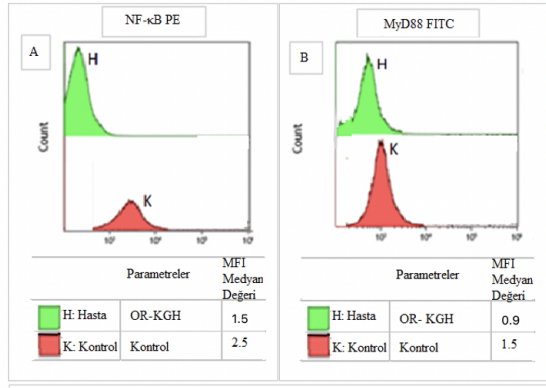
Giriş

Nükleer faktör kappa B (NF-κB), çok hücreli organizmalarda inflamatuvar yanıtları, doğuştan ve adaptif bağışıklığı, hücrel farklılaşmayı, çoğalmayı ve hayatta kalmayı koordine eden bir dimerik transkripsiyon faktörleri ailesidir (Hoffmann ve Baltimore, 2006). MyD88, inflamatuvar yanıtlarda merkezi bir sinyal adaptörü olarak görev yapar ve plazma membranında veya endozomlarda bulunan reseptörlerden sinyalleşmeyi indükler (Oda ve Kitano, 2006). MyD88 sinyali, pro- veya anti-inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra tip I interferonların üretimine yol açabilir (Akira, 2003). İmmün yetmezlik hastalarında sinyal yollarındaki defektlerin belirlenmesi, hastalığın tanısı ve tedavisi için kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, akım sitometri temelli 5'li stimulan testi ve yolak antikor analizleriyle NF-κB ve MyD88 sinyal yollarının fonksiyonel değerlendirmesini amaçlamaktadır.

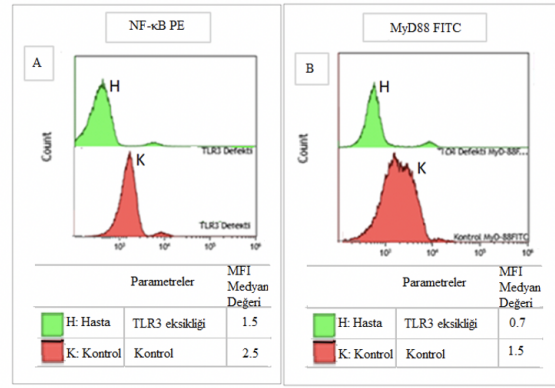
Materyal ve Metotlar

Çalışma, primer immün yetmezlik tanılı dört hasta (1 CGD, 1 TLR3 defekti) üzerinde yürütülmüştür. Periferik kan örnekleri, hastaların tanı günü tek seferde toplanmıştır. Kan örnekleri, fMLP, E. coli, zymosan, ionomisin ve S. aureus stimulanlarıyla 1 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. Yolak antikor çalışmaları için NF-κB -PE, MyD88-FITC antikorları kullanılmıştır. FS/SS kapılı hücrelerin FITC ve PE kanallarındaki ekspresyon düzeyleri, Kaluza yazılımı ile SI ve MFI değerleri olarak hesaplanmış ve 100.000 hücre analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler, Kaluza yazılımı ile gerçekleştirilmiştir (şekil 1-2).

KGH

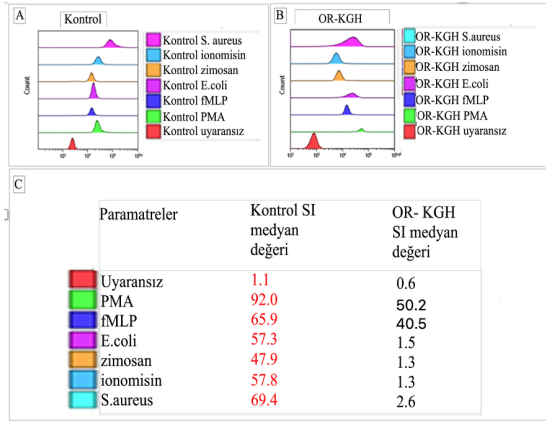


TLR3 defekti

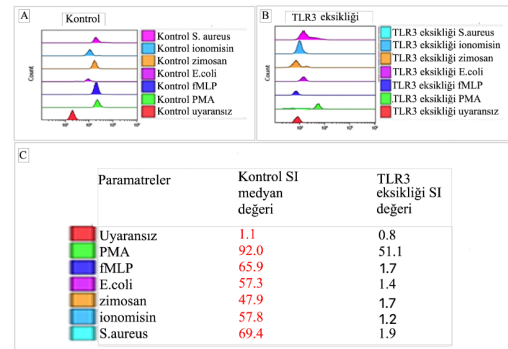


Şekil 1;Kontrol, KGH ve TLR3 defekti olan hastanın NF-κB /MyD88 antikor ekspresyonlarının akım sitometrik histogram grafikleri analiz sonucu.

KGH



TLR3 defekti



Şekil 2 ; Kontrol, CGD, TLR3 defekti olan hasta grubunun akım sitometrik 5'li stimulan testi ile karşılaştırmalı analiz sonucu

Bulgular

Çalışmada, CGD ve TLR3 defektli hastalarda 5'li stimulan testi ve yolak antikor analizleri, sinyal yolaklarında belirgin fonksiyon kaybı olduğunu göstermiştir (Şekil 2). Buna karşılık, hastalarda hücre fonksiyonu korunmuş ve sinyal iletiminde belirgin bir defekt gözlenmemiştir (Şekil 1). Tablo 1, hasta gruplarının MFI ve SI değerlerini özetlemektedir. CGD hastasında bazı stimulanlara yanıt olarak MFI değerleri kontrol grubuna kıyasla oldukça düşük bulunmuştur (örn. E.coli için 1.5 vs. 57.3). TLR3 defektli hastada PMA stimülasyon hariç diğer sitümulanlarda belirgin düşük MFI ve SI değerleri gözlenmiştir. Yolak antikor analizleri, NF-κB ve MyD88 ekspresyonunun CGD ve TLR3 defektli hastalarda ekspresyon düzeylerinin kontrollere kıyasla daha düşük çıktığı ve bu proteinlerde defekt olabileceği gösterilmiştir (Tablo 1-2).

Tablo 1. Akım Sitometrik 5'li Stimulan Testi ile Yolak Antikoru Analiz Sonuçları (NF-κB MFI Değerleri)

Antikor	KGH		TLR3 defekti	
	Kontrol MFI	Hasta MFI	Kontrol MFI	Hasta MFI
NF- κ B	2.5	1.5	2.5	1.5
MyD88	1.5	0.9	1.5	0.7

Tablo 2. Akım Sitometrik 5’li Stimulan Testi Analiz Sonuçları (MFI ve SI Değerleri, 100.000 hücre)

Hasta	Uyaransız Kontrol	Uyaransız Hasta	PMA	fMLP	E.coli	Zymosan	İonomisin	S. aureus
KGH	1.1	0.6	50.2	40.5	1.5	1.3	1.3	2.6
TLR3 defekti	1.1	0.8	51.1	1.7	1.4	1.7	1.2	1.9

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamız, CGD ve TLR3 defektli hastalarda 5’li stimulan testi ve yolak antikor analizlerinin, sinyal yollarındaki fonksiyon kaybını tespit etmede etkili olduğunu göstermiştir (Şekil 1-2). Bu bulgular, NF- κ B ve MyD88 sinyal yollarının immün yanıtın anahtar düzenleyicileri olduğunu ve bu yollarındaki defektlerin hücre fonksiyonunu ciddi şekilde bozduğunu doğrulamaktadır. Hem CGD hemde TLR3 defekti olan hastalarda, nötrofil fonksiyonunda görev yapan sinyal yollarında belirgin bir defekt gözlenmiştir. Akım sitometrik 5’li stimulan ve yolak antikor ekspresyon testlerinin optimize edilip standardize edilmesi ile, immün yetmezlik hastalıklarının tanısında moleküler testlere tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu testler, tanımlanamayan immün yetmezliklerin fenotipik ve fonksiyonel değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Teşekkür: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi BAP TDK-2021-10937 tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

Referanslar

1. Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor κ B signaling. Immunol Rev, 2006, 210:171–186.
2. Oda K, Kitano H. A comprehensive map of the toll-like receptor signaling network. Mol Syst Biol, 2006, 2:2006-0015.
3. Akira S. Toll-like receptor signaling. J Biol Chem, 2003, 278:38105-38108.

STAFF AUREUS ENFEKSİYONU OLAN PEDIATRİK OLGUDA NF-KB SİNYAL YOLUNUN AKIM SİTOMETRİK 5'Lİ STİMÜLAN TESTİ İLE TARANMASI

Dr. Sevil ŞİMŞEK¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), sağlıklı insan ve hayvanları kolonize eden gram pozitif, katalaz pozitif, fakültatif anaerobik bir bakteridir. Nötrofiller, doğuştan bağışıklık sisteminin temel fagositik hücreleri olup, enfeksiyon bölgelerinde bakteri ve mantarları yok etmede etkilidir. Nötropeni veya nötrofil fonksiyon bozuklukları, özellikle *S. aureus* kaynaklı tekrarlayan enfeksiyonlara yol açar. Bu çalışma, *S. aureus* enfeksiyonu olan üç pediatrik olguda nötrofil kaynaklı immün yetmezliklerin sinyal yolaklarını belirlemek ve akım sitometrik 5'li stimülan testi (fMLP, *E. coli*, zymosan, ionomisin, *S. aureus*) ile hastalık ön tanısına katkı sağlayacak bir yöntem geliştirmeyi amaçlamıştır. Periferik kan örnekleri, stimülanlarla 1 saat 37°C'de inkübe edilmiş ve NF-κB -PE antikoru kullanılarak yolak antikor analizleri yapılmıştır. FS/SS kapılı hücrelerin ekspresyon düzeyleri, Kaluza yazılımı ile SI (stimülasyon indeksi) ve MFI (ortalama floresan yoğunluğu) değerleri olarak hesaplanmıştır (100.000 hücre). Sonuçlar, *S. aureus* enfeksiyonlu hastalarda nötrofil fonksiyonunda belirgin bir kayıp olmadığını ve NF-κB sinyal yolağının sağlıklı kontrollere benzer düzeyde çalıştığını göstermiştir. Bu testler, immün yetmezliklerin tanısında tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir.

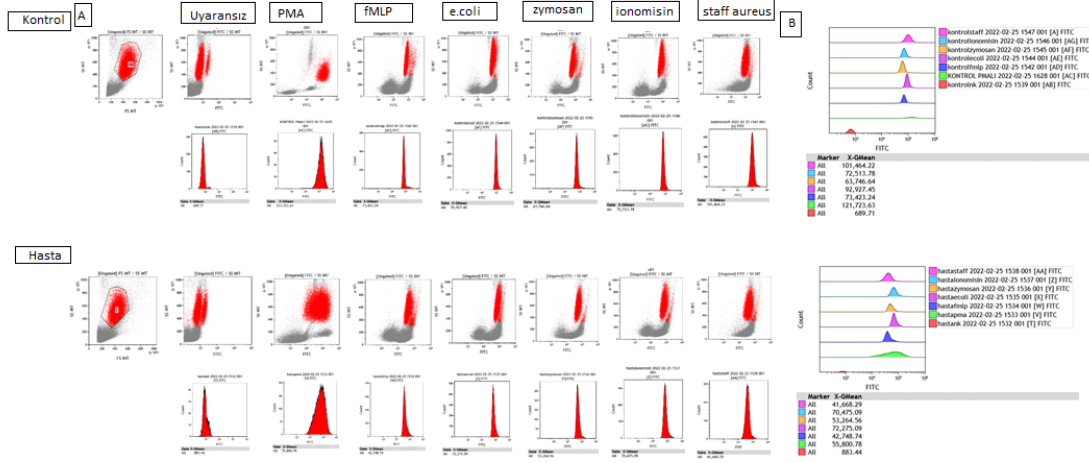
Anahtar Kelimeler: *S. aureus*, NF-κB , akım sitometri, immün yetmezlik.

Giriş

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), sağlıklı insan ve hayvanları kolonize eden gram pozitif, katalaz pozitif, fakültatif anaerobik bir bakteridir (Newson, 2008). Nötrofiller, doğuştan bağışıklık sisteminin en bol hücreleri olup, enfeksiyon veya yaralanma bölgelerine hızla ulaşarak bakteri ve mantarları fagositik yolla yok eder. Nötropeni veya kalıtsal nötrofil bozuklukları olan bireylerde, özellikle *S. aureus* kaynaklı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar sık görülür, bu da nötrofillerin konak savunmasındaki kritik rolünü vurgular (Holland ve Gallin, 2020). NF-κB immün yanıtın düzenlenmesinde merkezi sinyal yolaklarıdır ve nötrofil fonksiyonlarında önemli roller oynar. Bu çalışma, *S. aureus* enfeksiyonu olan pediatrik olguda NF-κB sinyal yolunun akım sitometrik 5'li stimülan testi ile değerlendirilmesini ve nötrofil kaynaklı immün yetmezliklerin tanısına katkı sağlayacak bir yöntemin geliştirilmesini amaçlamaktadır.

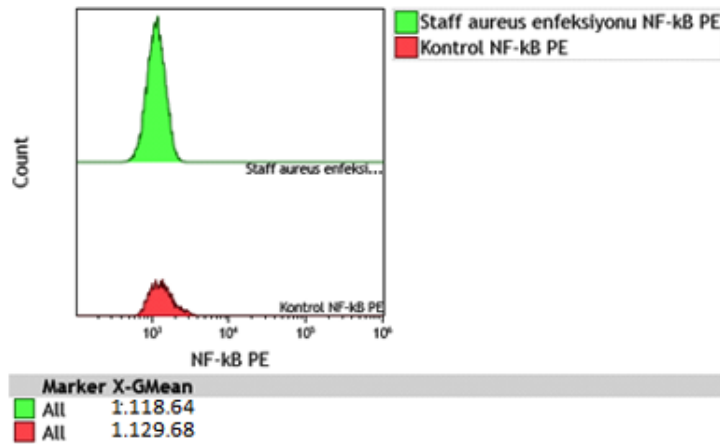
Materyal-Metod

Çalışma, *S. aureus* enfeksiyonu tanısı konmuş pediatrik hasta üzerinde yürütülmüştür. Periferik kan örnekleri, hastaların tanı günü tek seferde toplanmıştır. Kan örnekleri, fMLP, *E. coli*, zymosan, ionomisin ve *S. aureus* stimülanlarıyla 1 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. Yolak antikor çalışmaları için NF-κB -PE antikor kullanılmıştır. FS/SS kapılı hücrelerin FITC ve PE kanallarındaki ekspresyon düzeyleri, Kaluza yazılımı ile SI ve MFI değerleri olarak hesaplanmış ve 100.000 hücre analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler, Kaluza yazılımı ile gerçekleştirilmiştir (şekil 1).



Şekil

1; Kontrol ve Staff aureus enfeksiyonu olan hastanın akım sitometrik 5'li stimulan testi ile karşılaştırmalı analiz sonucu ve örnek histogram analiz grafiği.



Şekil 2 ; Kontrol ve Staff aureus enfeksiyonu olan hastanın NF-κB yolak antikorunun örnek histogram grafiği analiz sonucu.:

Bulgular

Çalışmada, *S. aureus* enfeksiyonu olan üç pediatrik hastada akım sitometrik 5'li stimulan testi ve yolak antikor analizleri yapılmıştır. Sonuçlar, nötrofil fonksiyonunda belirgin bir kayıp olmadığını ve NF-κB sinyal yolunun sağlıklı kontrol grubuna benzer düzeyde çalıştığını göstermiştir (Şekil 1). Tablo 1, 5'li stimulan testinin SI değerlerini özetlemektedir. Tablo 2, NF-κB antikorunun MFI değerlerini göstermektedir; tüm hastalarda bu değerler kontrol grubuna yakın bulunmuştur (ör. NF-κB için K1: 1.18, H1: 1.11). Bu bulgular, *S. aureus* enfeksiyonunun sinyal yollarında belirgin bir defekte yol açmadığını düşündürmektedir.

Tablo 1. Akım Sitometrik 5'li Stimulan Testi: SI Değerleri (100.000 hücre)

	Ölçüm	Uyaransız	PMA	fMLP	e.coli	zymosan	ionomisin	s.aureus
Kontrol	SI	0.689	121.723	73.423	92.927	63.746	72.513	101.464
Hasta	SI	0.883	55.800	42.748	72.275	53.264	70.475	41.668

Tablo 2. Yolak Antikor Analiz Sonuçları: NF-κB MFI Değerleri

Hasta	NF-κB MFI
K1	1.18
H1	1.11

Tartışma-Sonuçlar ve Sonuç

Çalışmamız, *S. aureus* enfeksiyonu olan üç pediatrik olguda akım sitometrik 5’li stimulan testi ve yolak antikor analizlerinin, nötrofil fonksiyonunda belirgin bir kayıp olmadığını gösterdi (Şekil 1). NF-κB sinyal yolak ekspresyon düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna benzer bulunmuştur (Tablo 2). Bu durum, *S. aureus* enfeksiyonunun bu hastalarda sinyal yollarında doğrudan bir defekte yol açmadığını düşündürmektedir. Bulgular, nötrofil fonksiyon bozukluğunun *S. aureus* enfeksiyonlarının klinik seyrinde ana etken olmayabileceğini öne sürmektedir. Ancak, örnek sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu sonuçların daha geniş hasta popülasyonlarında doğrulanması gerekmektedir. Akım sitometrik 5’li stimulan testi, immün yetmezliklerin tanısında moleküler testlere tamamlayıcı bir yöntem olarak potansiyel taşımaktadır ve daha geniş çalışmalarla optimize edilebilir.

Teşekkür: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi BAP TDK-2021-10937 tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

Referanslar

1. Newson V. Ogston’s coccus. *J Hosp Infect*, 2008, 70:369–372.
2. Holland SM, Gallin JI. Evaluation of the patient with suspected immunodeficiency. In: *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*, edited by Bennett JE, Dolin R, and Blaser MJ. Ninth ed, Vol. 1, Philadelphia: Elsevier, Inc., 2020, pp. 142–153.

HEMATOPATOLOJİDE YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARI: CHATGPT TABANLI İKİ TANI SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Serkan Güven¹

¹Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç

Bu çalışmada, periferik kan yayması (PBS) örneklerinin değerlendirilmesinde ChatGPT tabanlı iki büyük dil modeli sisteminin (MEDLeg ve Pathology Images Analysis) tanısal performansları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

- Tasarım: Retrospektif tanısal doğruluk çalışması
- Veri Kaynağı: Anderson's Hematology Atlas'tan seçilen 117 vaka
- AI Sistemleri:
 - MEDLeg
 - Pathology Images Analysis
- Sınıflandırma:
 - 0: Yanlış tanı
 - 1: Doğru tanı
 - 2: Kısmen doğru tanı
- Analiz:
 - Tanı doğruluğu
 - Duyarlılık, özgüllük
 - ROC eğrisi ve AUC hesaplamaları
 - SPSS v30 ile istatistiksel analiz

Bulgular

Performans Göstergesi	MEDLeg Pathology Images Analysis	
Doğru Tanı	21.4%	20.5%
Kısmen Doğru Tanı	17.9%	14.5%
Toplam Doğru/Kısmen Doğru	39.3%	35.0%
Duyarlılık (Malignite)	44.6%	42.9%
Özgüllük (Benignite)	90.1%	88.7%
AUC (ROC)	0.274	0.296

Şekil: ROC Eğrileri – Her iki modelin ayırt ediciliği zayıf düzeyde bulundu.

Tartışma

Her iki sistemin özgüllüğü yüksek olmakla birlikte, duyarlılık değerleri düşüktür. Klinik pratikte tek başına tanı aracı olarak kullanılmaları uygun değildir. MEDLeg, sınırlı da olsa daha iyi performans göstermiştir. Kısmi doğruluk oranları, modellerin bazı hücresel özellikleri tanıyabildiğini göstermektedir.

Sonuç

Yapay zeka tabanlı bu sistemler, hematopatolojide yardımcı karar destek aracı olarak umut vericidir. Bununla birlikte daha büyük ve dengeli veri setleri, klinik ve laboratuvar verilerle entegre modeller ve prospektif validasyon çalışmaları gereklidir.

Kaynaklar

1. Topol EJ. *Nat Med*, 2019.
2. Matek C et al. *Nat Mach Intell*, 2019.
3. Campanella G et al. *Nat Med*, 2019.
4. Wang H et al. *IEEE Trans Med Imaging*, 2023.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ALL İLE İLİŞKİLİ t(1;19) TRANSLOKASYONU: NADİR VE YÜKSEK RİSKLİ BİR OLGU

Dr. Songül BESKİSİZ DÖNEN¹, Dr. Abdullah KARAKUŞ¹, Dr.Orhan AYYILDIZ¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Diyarbakır/TÜRKİYE

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), erişkinlerde en sık görülen akut lösemi olup genetik ve moleküler heterojenite ile karakterizedir. Prognoz ve tedavi yanıtı, eşlik eden sitogenetik ve moleküler değişikliklerle yakından ilişkilidir. Sık görülen translokasyonlar arasında t(8;21), inv(16) ve t(15;17) yer alırken, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile ilişkili t(1;19)(p13;p13.1) translokasyonu AML’de son derece nadirdir. E2A-PBX1 füzyonu ile hücre proliferasyonunu artıran bu anomali, kötü prognoz ile ilişkilendirilir ve hastayı yüksek risk grubuna taşır. Bu bildiride, NPM1 pozitifliğine eşlik eden t(1;19) translokasyonu saptanan ve yüksek risk olarak değerlendirilen bir AML olgusu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Otuz beş yaşında kadın hasta, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Başvuru laboratuvar bulguları: lökosit 16.980/μL (4.000–10.000/μL), hemoglobin 6,1 g/dL (12–16 g/dL), hematokrit %19,2 (36–46), trombosit 22.000/μL (150.000–450.000/μL), monosit 3.630/μL (200–1.000/μL). Periferik yaymada miyeloblast hücreler izlendi. Abdomen ultrasonografisinde hepatomegali (163 mm) mevcuttu.

Kemik iliği aspirasyonu “dry tap” olduğundan biyopsi yapıldı ve hiperselüler, miyeloproliferatif neoplazm ile uyumlu kemik iliği izlendi. Periferik kandan yapılan akım sitometrisinde blast popülasyonu CD13, CD33, CD117 ve MPO pozitif; lenfoid markerlardan CD19 zayıf pozitif saptandı. Moleküler incelemede FLT3, IDH1/2, C-KIT, inv(16) negatif; NPM1 pozitif bulundu. Karyotip analizinde t(8;21) ve t(15;17) negatif, ALL ile ilişkili t(1;19)(p13;p13.1) pozitif saptandı.

Yüksek risk kabul edilerek 7+3 indüksiyon kemoterapisi başlandı. İndüksiyon sonrası kemik iliğinde remisyon bulguları izlendi ve birinci konsolidasyon olarak yüksek doz sitarabin (HIDAC) uygulandı. HLA tam uyumlu kardeş donör tespit edilerek hasta allojenik kök hücre nakli amacıyla ileri merkeze yönlendirildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

t(1;19) translokasyonu AML’de nadir ancak klinik seyri belirgin şekilde etkileyen bir genetik anomalidir. Genellikle çocukluk çağı ve genç erişkin ALL olgularında tanımlanan bu translokasyon, E2A-PBX1 füzyonu aracılığıyla lökomogenezde rol oynar ve yüksek nüks riski ile kötü prognozla ilişkilidir. Literatür, t(1;19) pozitif AML olgularında erken dönemde allojenik kök hücre naklinin güçlü şekilde önerildiğini göstermektedir.

Sunulan olguda, NPM1 pozitifliği genellikle iyi prognoz göstergesi olsa da eşlik eden t(1;19) varlığı yüksek risk profilini baskın hale getirmiştir. Bu nedenle yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinin ardından erken nakil planlanması uygun bulunmuştur.

Bu vaka, AML tanısında ALL’ye özgü translokasyonların da araştırılmasının önemini vurgulamaktadır. Nadir genetik anomalilerin saptanması, risk sınıflamasını doğrudan etkileyerek daha agresif ve hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarının zamanında uygulanmasını sağlar.

Sonuç olarak, t(1;19) pozitifliği saptanan AML olguları, deneyimli merkezlerde multidisipliner yaklaşımla yönetilmeli ve tedavi sürecinde erken dönemde nakil stratejileri planlanmalıdır. Bu tür olguların bildirilmesi, klinik farkındalığı artıracak ve literatüre katkı sağlayacaktır.

LENFOPLAZMASİTİK İNFİLTRASYON İLE KARAKTERİZE IGG4 İLİŞKİLİ SİSTEMİK AMİLOİDOZ: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Dr. Şerife EMRE ÜNSAL¹, Dr. Mihriban YILDIRIM¹, Dr. Hacı Ahmet ASLANER¹, Dr. Tuğba SEVİL YÜKSEL¹, Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI¹, Dr. Gülşah POLAT AKYOL¹, Prof. Dr. Muzaffer KEKLİK¹, Prof. Dr. Ali ÜNAL¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

İmmünoglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalık, son 10–15 yılda tanımlanmış olup daha önce literatürde farklı adlar altında otoimmün bir bozukluk olarak bilinmekteydi. Hastalık spektrumu oldukça geniştir. Tek organ tutulumu olabileceği gibi, otoimmün pankreatit, Mikulicz sendromu, Küttner tümörü (kronik sklerozan siyaladenit), sklerozan kolanjit ve retroperitoneal fibrozis gibi aynı anda birden fazla organ tutulumu ile de seyredebilir (1). En sık 50 yaş üzerindeki erkeklerde görülmektedir.

Bu olgu sunumunda, sistemik amiloidoz ile başvuran ve IgG4 ilişkili hastalık tanısı konan bir hasta nadir bir vaka olması sebebiyle sunulmuştur.

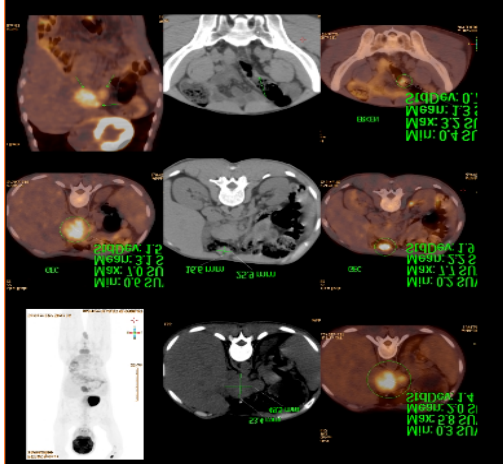
OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşında erkek hasta, karın ağrısı ve kabızlık şikayetleri ile hastaneye başvurduğunda ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Ağrı, uykudan uyandıracak kadar şiddetliydi ve gaz ve dışkılama ile kısmen rahatlıyordu. Bulantı ve kusma yoktu. Hastanın bilinen kronik hastalık öyküsü yoktu, ancak karaciğer kist hidatiği ve ileusa yönelik geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttu. Düzenli ilaç kullanımı yoktu. Yirmi paket-yıl sigara içme öyküsü vardı, alkol kullanmıyordu.

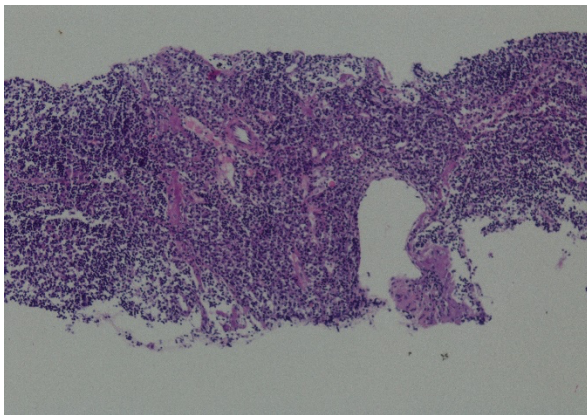
Abdominal ultrasonografi ve ayrıntılı tetkikler sonrasında demir eksikliği anemisi ve yüksek akut faz reaktanları tespit edildi. Ultrasonografide karaciğer uzunluğu 25 cm, dalak uzunluğu 20 cm olarak ölçüldü. Epigastrik bölgede 5×4 cm'lik kitle saptandı. Bunun üzerine hasta malignite taraması amacıyla gastroenteroloji servisine yatırıldı ve abdominal BT çekildi. BT'de mide ile pankreas arasında, epigastrik bölgede 62×55 mm boyutlarında hipodens kitle lezyonu tespit edildi. Endoskopik işlem yapılarak peripankreatik lenf nodundan tru-cut biyopsi alındı. Biyopside plazma hücrelerinde artış görüldü, ancak monoklonalite saptanmadı. Daha sonra kolonoskopi sırasında biyopsiler alındı, fakat patolojik bulgu tespit edilmedi. Malignite taraması amacıyla yapılan PET-BT'de, çölyak trunkus düzeyinde çok sayıda hipermetabolik lenf nodu izlendi (Resim-1). PET-BT sonucuna göre peripankreatik lenf nodundan alınan tru-cut biyopsi amiloidoz olarak raporlandı, monoklonalite izlenmedi. İmmünohistokimyada yaygın CD138 pozitifliği, kappa ve lambda pozitifliği vardı. Kongo Kırmızısı ile potizif boyanma olup HHV8 negatifliği saptandı (Resim-2, 3 ve 4).

Amiloidoz nedeniyle taburcu edilen hasta hematoloji bölümüne yönlendirildi. Multipl miyelom şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi dahil tetkikler istendi. Tetkiklerde IgG düzeyi 3256 mg/dL, beta-2 mikroglobulin 2,85 mg/L, albümin 3,59 g/dL, total protein 8,59 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 65 mm/s bulundu ve serbest kappa ile lambda zincirleri yüksek

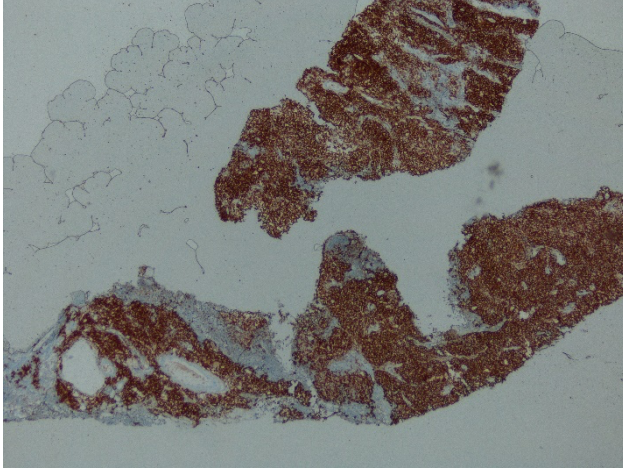
saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda akım sitometrisi ile %0,6 plazma hücresi tutulumu tespit edildi (Resim-5). Bu dönemde kreatinin düzeyi normal iken, ilerleyen süreçte böbrek yetmezliği ve hiperkalemi gelişti. Nefroloji kliniğine yönlendirilen hastaya böbrek biyopsisi yapıldı ve haftada iki kez rutin hemodiyaliz programına alındı. Biyopside AA amiloid pozitifliği saptandı ve nefroloji kliniğinde kemik iliği aspirasyon biyopsisi tekrarlandı. Osteolitik lezyon araştırması amacıyla PET-BT istendi, osteolitik lezyon veya plazmasitom izlenmedi. Kemik iliği biyopsisinde %7–8 oranında CD38 ve CD138 pozitifliği izlendi. Kappa ve Lambda ile poliklonal boyanma görüldü, AA amiloid, IgG ve IgG4 ile anlamlı arka plan boyanması ve özellikle plazma hücrelerinde pozitiflik izlendi (Resim-6, 7 ve 8). Serum immünfiksasyonunda monoklonalite saptanmadı. Lenfoplazmasitik lenfoma ön tanısı ile servikal ve aksiller lenf nodlarından eksizyonel biyopsi planlandı. Sol aksiller lenf nodunun eksizyonel biyopsisi amiloidoz olarak raporlandı (Resim-9 ve 10). Hasta, sekonder amiloidoz nedenlerinin araştırılması amacıyla romatoloji kliniğine yönlendirildi. IgG alt grupları çalışıldı ve IgG4 düzeyi 700 mg/dL olarak bulundu. Hastaya 1 mg/kg dozunda kortikosteroid tedavisi başlandı.



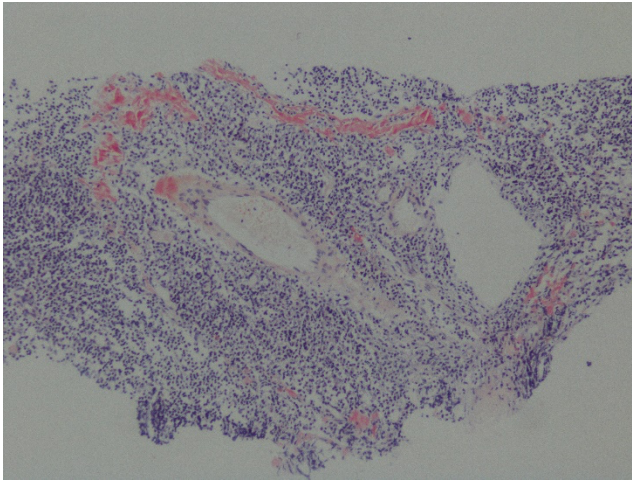
Resim-1: Malignite taraması amacıyla çekilen PET BT görüntüsü



Resim-2: Supra paraaortik lenf nodu tru-cut biyopsi materyali: Olgun lenfosit hakimiyeti görülen lenf nodu

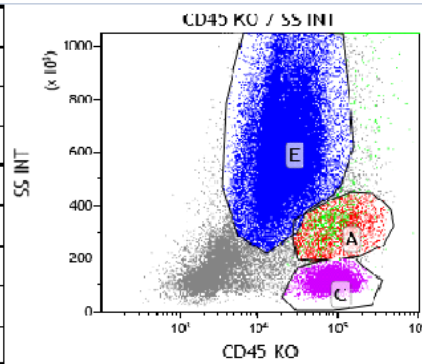


Resim-3: Supra paraaortik lenf nodu tru-cut biyopsi materyali: CD138 ile diffüz boyanma

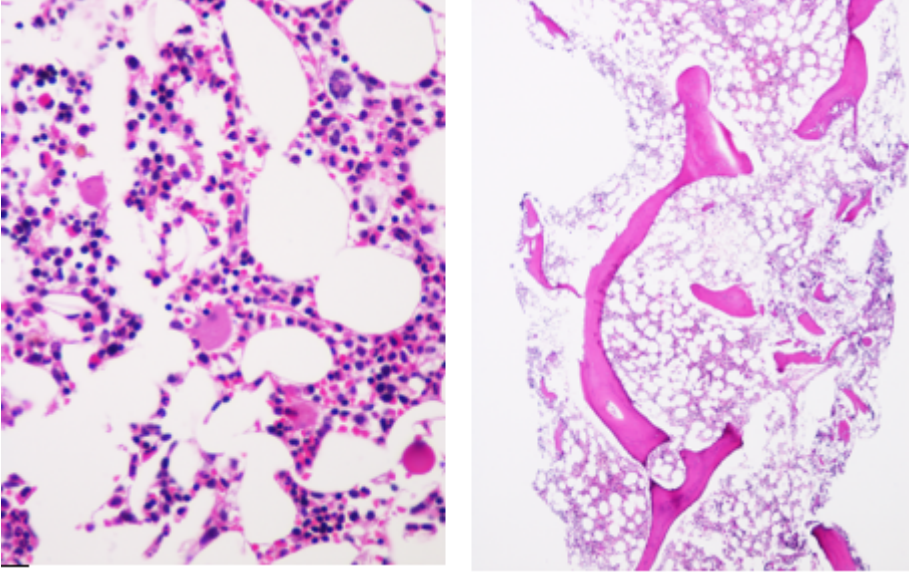


Resim-4: Supra paraaortik lenf nodu tru-cut biyopsi materyali: Kongo-Kırmızısı ile pozitif boyanma

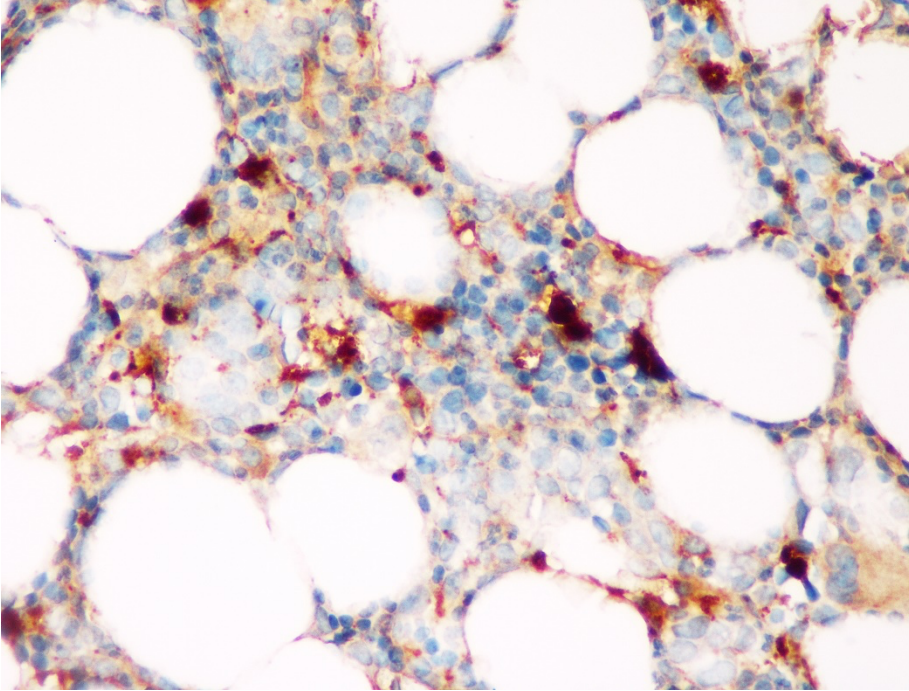
PLAZMA HÜCRESİ	%	CD45 NEGATİF
	YERLEŞİMİ	
PARAMETRELER		
CD38-CD138+	%2	
CD38+CD56+	%2	
CD19-	%2	
CD56+	%2	
LAMBDA	pozitif	
KAPPA	negatif	



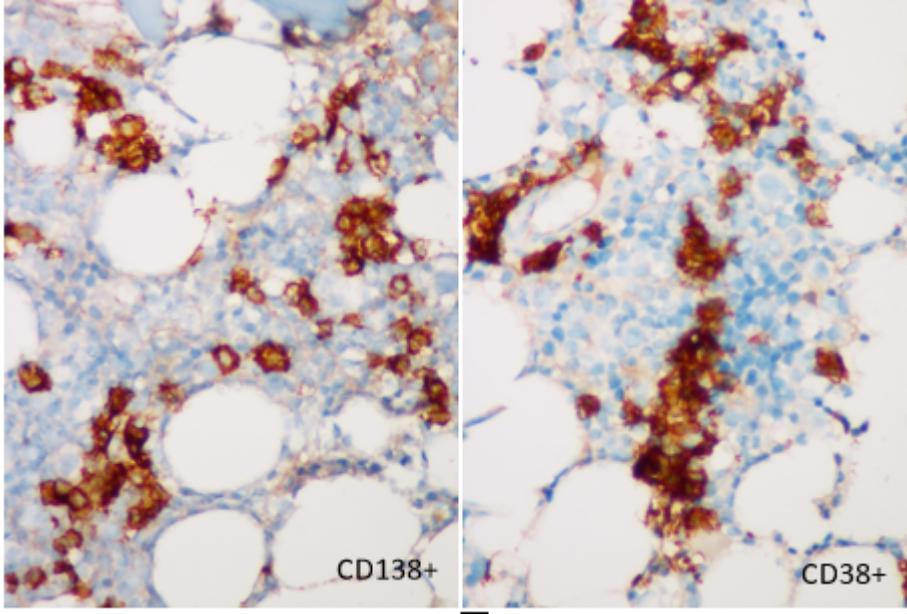
Resim-5: Kemik iliği aspirasyonu akım sitometrisi sonucu



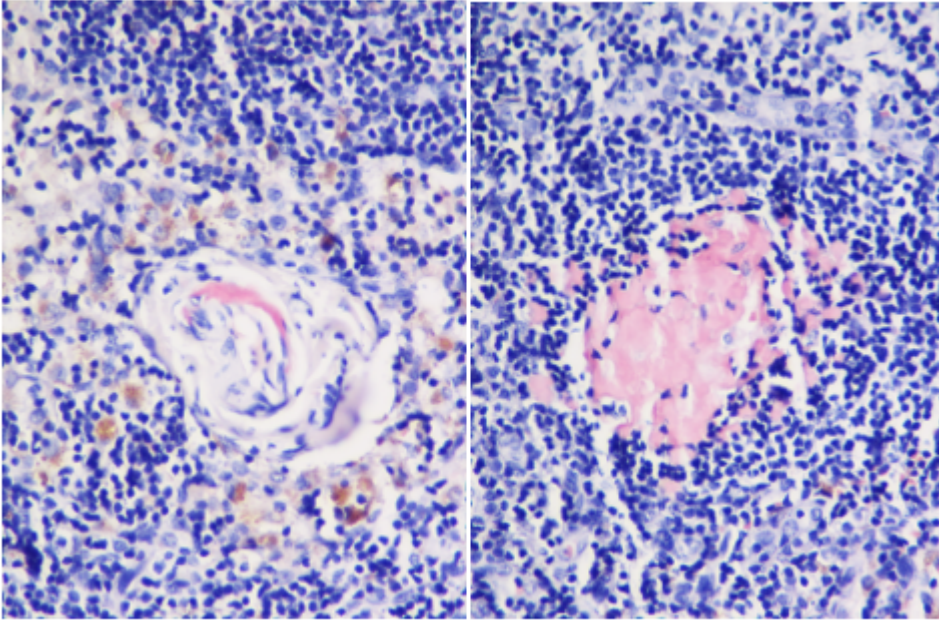
Resim-6: Hiposelüler kemik iliği biyopsi materyali görüntüsü



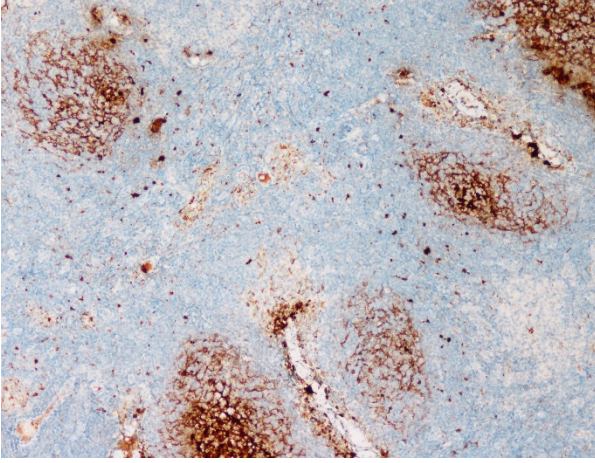
Resim-7: Kemik iliği biyopsisinde Amyloid AA ile pozitif boyanma (kahverengi alanlar)



Resim-8: Kemik iliği biyopsi materyalinde CD38 ve CD138 ile pozitif boyanma



Resim-9: Sol aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi materyali: Kongo Kırmızısı ile pozitif boyanma (pembe alanlar)



Resim-10: Sol aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi materyali: Amyloid AA ile pozitif boyanma

TARTIŞMA VE SONUÇ

IgG4 ilişkili hastalık, aynı anda veya farklı zamanlarda herhangi bir organı etkileyebilen fibroinflamatuvar bir durumdur. Tüm organları tutabilen sistemik bir hastalık olup, sıklıkla maligniteyi taklit eden organomegali ile kendini gösterebilir. Hastalığın immünopatogenezi henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Tanıda en kritik basamak, etkilenen organın histopatolojik değerlendirilmesidir. Hastalığı ayırt ettiren histopatolojik özellikler arasında, IgG4-pozitif plazma hücrelerinin baskın olduğu yoğun lenfoplazmasitik infiltrasyon, storiform fibrozis ve obliteratif flebit yer alır (2).

IgG4 ilişkili hastalık için spesifik tanı testleri bulunmamakta olup ayırıcı tanı oldukça önemlidir. Hastalık için ilk kapsamlı tanı kriterleri 2011 yılında belirlenmiş, 2019 yılında ise yeni sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Serum IgG4 düzeyinin ≥ 135 mg/dL olması tanı açısından önemlidir.

IgG4 ilişkili hastalığın birincil tedavisi kortikosteroidlerdir ve genellikle tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların çoğu 4 hafta içinde tedaviye yanıt gösterir. Tedavi ile hastalarda semptomların azalması, etkilenen organlardaki kitlelerin küçülmesi, organ fonksiyonlarında iyileşme ve serum IgG4 düzeylerinde haftalar içinde belirgin azalma gözlenir. Başlangıç yanıtının ardından dozun remisyonu sürdürmek amacıyla kademeli olarak azaltılması önerilir; ideal olarak en düşük etkili dozda 3–6 ay devam edilmelidir. Bununla birlikte nüksler görülebilir ve dirençli veya tekrarlayan hastalık durumlarında rituksimab ve diğer immünsüpresif ajanlar gibi ek tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Bu ajanlar arasında azatiyoprin (2 mg/kg/gün), mikofenolat mofetil (1–1,5 g/gün) ve siklofosfamid (50–100 mg/gün) yer almaktadır (3). Dirençli olgularda infliksimab, tosilizumab, kalsinörin inhibitörleri ve bortezomib gibi biyolojik ajanlar kullanılabilir (4,5). IgG4 ilişkili hastalık tedavisinde abatacept, inebilizumab ve elotuzumab gibi monoklonal ajanların etkinliğini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur (6). Erken tanı ve uygun tedavi, hastalığın kontrol altına alınması ve komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- 1- Satman İ. Nadir Hastalıklar Raporu. Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü. 2019.
- 2- Guma Monica, and Gary S. Firestein. "IgG4-related diseases." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012: 425-38. doi.org/10.1016/j.berh.2012.07.001.
- 3- Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:52-60. doi:10.1093 / rheumatology / key227.
- 4- Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tacrolimus on IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2019; 29:892. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tacrolimus on IgG4- related disease. *Mod Rheumatol*. 2019; 29:892-4. doi.org/10.1080/ 14397595.2018.1532560.
- 5- Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2010; 10: 217-9. doi: 10.3816/CLML.2010.n.034.
- 6- Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:702-14. doi: 10.1038/s41584-020-0500-7.

BAZOFİL AKTİVASYON TESTİ KEMOTERAPÖTİK AJANLARA BAĞLI TİP1 HİPERSENSİTİVİTE RAEKSİYONLARINI ÖNCEDEN TAHMİN EDEBİLİR Mİ ?

Dr. Tuğba RIHTIM¹, Dr. Mustafa Yavuz KÖKER¹, Dr. Sevil ŞİMŞEK¹, Dr. İnsu YILMAZ²

¹İmmünoloji Anabilim Dalı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Göğüs Hastalıkları İmmünoloji Alerji Anabilim Dalı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İAHR'ler), tüm advers ilaç reaksiyonlarının (ADR'ler) yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar öngörülemez, tekrarlanabilir, genellikle şiddetlidir ve hem immünolojik hem de immünolojik olmayan çeşitli mekanizmalarla tetiklenebilir. İAHR'ler, klinik pratikte hem sağlık çalışanları hem de hastalar için ciddi tanı ve yönetim zorlukları oluşturan, iatrojenik kaynaklı karmaşık hastalık tablolarını temsil eder. Bu reaksiyonların zamanlaması, süresi ve klinik belirtileri değişkenlik gösterebilir; bu da doğru tanının konulmasını çoğu zaman güçleştirir. Biyolojik ajanlar ve kemoterapötik ilaçlar, İAHR'lerin önemli tetikleyicileri arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar arasında özellikle monoklonal antikorlar (mAb'ler), akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla en sık ilişkilendirilen ajanlardandır. Rituksimab, infliksimab ve trastuzumab gibi mAb'ler, sırasıyla %5–10, %3–22 ve %0,6–5 oranlarında aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Reaksiyonlar, tedavinin herhangi bir aşamasında, sıklıkla da ilk infüzyon sırasında meydana gelebilir. Klinik olarak bu reaksiyonlar; infüzyon reaksiyonları, sitokin salınım sendromu, IgE aracılı tip I reaksiyonlar ile ani başlayan karma tepkiler ya da gecikmiş tip III–IV reaksiyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Bazofil aktivasyon testi (BAT), özellikle IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan, noninvaziv, duyarlı ve özgül bir in vitro testtir. BAT, hastadan alınan taze kanda yer alan bazofillerin şüpheli ilaca karşı verdiği yanıtı, CD63 ve CD203c gibi aktivasyon marker'ları üzerinden akım sitometrisi ile ölçer. BAT, yalnızca antibiyotikler ve NSAİİ'ler gibi geleneksel ilaçlara karşı değil, aynı zamanda kemoterapötikler ve biyolojik ajanlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında da giderek artan bir rol oynamaktadır. Onkoloji alanında BAT, yalnızca hipersensitivite reaksiyonlarını saptamakla kalmayıp, aynı zamanda desensitizasyon uygulamalarının etkinliğini izlemek, tolerans gelişimini değerlendirmek ve immünoterapi temelli yeni tedavilerin güvenliğini öngörmek için de umut vadeden bir araç olarak değerlendirilmektedir.

Bunun yanında BAT, yalnızca onkolojik kullanımla sınırlı kalmayıp, alerji ve immünoloji pratiğinde de farklı hastalıkların izlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Özellikle kronik spontan ürtiker (KSÜ) gibi otoimmün kökenli hastalıklarda alt tip ayrımı yapmak, omalizumab ve siklosporin gibi biyolojik ajanlara tedavi yanıtını öngörmek amacıyla da başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Metaryal- Metod

Çalışmamızda çeşitli ilaç gruplarıyla (Beta laktam, lokal anestezi, NSAİD) ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan 18 yaş üstü 5 hasta bazofil aktivasyon testi ile değerlendirildi. Periferik kan örnekleri (toplamda bir kez, hastalar için teşhis günü) toplandı. BAT'ta toplanan kan örnekleri fMLP, IL3, anti-IgE, CD203c, CD63 içeren stimulan ve antikorlarla 30dk 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda akım sitometri ile değerlendirildi. FS/SS kapılı hücrelerin FITC ve PE kanallarındaki ekspresyon düzeylerinin değerleri yüzde cinsinden ölçüldü. CD63 ekspresyonu %5'in üzerinde olan hastaların bazofil aktivasyon testleri pozitif olarak değerlendirildi.

Tartışma ve Sonuç

Anafilaksinin yaşamı tehdit eden doğası göz önüne alındığında, BAT İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan hastalarda risk değerlendirmesi için değerli bir araçtır. Beta laktam alerjilerinde, lokal anesteziklerde, yeni biyolojik ajanların kullanımında, özellikle uygun bir alternatifi olmayan onkolojik hastalarda ilaç desensitizasyonu ile ilk veya sonraki tedavi kararını kolaylaştırmaya yardımcı olabilmektedir. Bu tür durumlarda BAT uygulanması hasta güvenliğini artırır ve klinik uygulamada tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesine katkıda bulunur.

KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILMIŞ X-KGH TANILI HASTANIN KİMERİZM TAKİBİNDE DHR TESTİNİN KULLANIMI

Dr. Tuğba RIHTİM¹, Dr. Rana ERBAY SIR¹, Dr. Rabia NAYİR¹, Dr. Sevil ŞİMŞEK¹, Dr. Musa KARAKÜKÇÜ², Dr. Mustafa Yavuz KÖKER¹

¹İmmünoloji Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Hematoloji bilim dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), fagositer hücrelerin bakterileri ve mantarları öldürme yetisinde bozulmaya neden olan nadir bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. KGH, NADPH oksidaz enziminin bileşeninden herhangi birinde meydana gelen bir defekt sonucu ortaya çıkar. Bu bileşenlerin başlıcaları; gp91-phox, p22-phox, p47-phox ve p67-phox olup, sırasıyla X-bağlı CYBB geni ve otozomal CYBA, NCF1 ve NCF2 genleri tarafından kodlanmaktadır. KGH hastalarının yaklaşık %65'inde CYBB geninde mutasyon sonu annenin taşıyıcı olduğu X-KGH formu oluşur.

Yöntemler

Hastadan venöz kan örneği alınarak nötrofillerin reaktif oksijen türleri (ROS) üretme kapasitesi dihydrorhodamin-123 (DHR) testi ile değerlendirilmiştir. Nötrofiller, dihidrorodamin ile inkübe edilmiş, ardından PMA ile uyarılmış ve akım sitometri ile oluşan reaksiyon analiz edilmiştir.

Bulgular

X-CGD tanılı erkek hastada (c.1328 G>A) hemizigot mutasyon tespit edilmiş ve Temmuz 2023' de başarılı bir kemik iliği nakli geçirmiştir. Nakil öncesinde nötrofil fonksiyon testinde DHR stimülasyon indeksi (SI) 3.4 olarak ölçülmüştür. Nakil sonrasında SI değeri nötrofil içini 90'a yükselmiştir. Hastanın kimerizm durumu DHR testi ile belirli aralıklarla takip edilmiştir. Bu test kullanılarak normal ve hastalıklı nötrofil popülasyonu ayırt edilmiştir. Takip sürecinin birinci ve ikinci dört aylık döneminde hastanın sağlıklı nötrofil oranının %90 ve üzeri olduğu DHR testi ile belirlenmiştir. Ancak üçüncü dört aylık dönemde bu oran %77'ye düşmüştür. Bu düşüş sonrası iki aylık takibe alınan hastanın dördüncü takip sonucunda normal nötrofil oranı %63'e gerilemiştir. İkişer ay aralıklarla yapılan diğer ölçümlerinde bu oran sabit kalmıştır.

Sonuç

DHR testi, nakil sonrası X-KGH ve OR-KGH hastalarında kimerizm takibinde bir fonksiyonel belirteç olarak kullanılabilir. Genetik kimerizm verileri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği için nakil sonrası izlemde değerli hızlı ve doğru sonuç veren bir yöntemdir.

TAM KAN SAYIMI SKOR MODELİNİN HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA PROGNOSTİK ÖNEMİ: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Dr. Salih Sertaç DURUSOY¹, Dr. Deniz MIHÇIOĞLU², Dr. Pınar GÜNEL³, Dr. Sema KÖSE²,
Dr. Mehmet YILMAZ⁴

¹Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa

²Sanko Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gaziantep

³Sanko Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep

⁴Sanko Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Giriş

Hodgkin lenfoma (HL), belirgin inflamatuvar mikroçevreye sahip bir B-hücreli malignitedir. Tam kan sayımından (CBC) elde edilen inflamasyon ilişkili hematolojik indekslerin çeşitli solid tümörlerde prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir. Ancak HL'deki kullanımları yeterince araştırılmamıştır.

Amaç

Tanı anında NLR, PLR, SII ve SIRI parametrelerini içeren Tam Kan Sayımı Skor Modeli'nin (CBCSM) Hodgkin lenfoma hastalarındaki prognostik önemini değerlendirmek.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya HL tanısı almış 74 hasta dahil edildi. Her bir CBC indeksine ait optimal cut-off değerler ROC analizi ile belirlendi. Kaplan-Meier analizi ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) değerlendirildi. Hastalar, kümülatif CBCSM skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrıldı.

Bulgular

Yüksek NLR ($>4,22$), PLR ($>160,55$), SII ($>1162,33$) ve SIRI ($>2,4$) düzeyleri anlamlı olarak daha kısa PFS ve OS ile ilişkili bulundu ($p < 0,05$). CBCSM, üç farklı prognostik risk grubunu etkin biçimde ayırt etti.

Sonuç

CBC'den türetilen inflamatuvar indeksler ve CBCSM, HL'de risk sınıflandırması için ulaşılabilir ve maliyet etkin prognostik araçlar sunmaktadır. Bu biyobelirteçler, geleneksel prognostik sistemleri tamamlayabilir ve bireyselleştirilmiş klinik karar verme süreçlerine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler

Hodgkin lenfoma, CBC Skor Modeli, inflamasyon, prognoz, NLR, PLR, SII, SIRI, sağkalım analizi

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TİROZİN KİNAZ İNİHİTÖRLERİNİN TEDAVİ YANITLARI İLE TAM KAN SAYIM SKOR MODELİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Salih Sertac DURUSOY², Dr. Şevval ERENDOR¹, Dr. Deniz MIHÇIOĞLU³,
Dr. Pınar GÜNEL⁴

¹Sanko Üniversitesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı

²Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa

³Sanko Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gaziantep

⁴Sanko Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep

Giriş: Kronik Myeloid Lösemi (KML), tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile etkin şekilde tedavi edilebilen bir hematolojik malignite olmasına rağmen, tedaviye yetersiz yanıt verecek hastaların erken dönemde belirlenmesi hâlen önemli bir klinik gereksinimdir.

Amaç: Bu bağlamda, inflamatuvar belirteçler olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), sistemik inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) gibi tam kan sayımına dayalı parametrelerin, TKİ tedavisine verilen erken ve nihai moleküler yanıtları ayırt etme gücünü değerlendirmek amacıyla bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Yöntem: Birinci veya ikinci nesil TKİ ile tedavi edilen 43 kronik evre KML hastasının verileri retrospektif olarak analiz edilmiş ve tanı anındaki tam kan sayımına dayalı bu parametreler kullanılmıştır. Tedavi yanıtları 3., 6., 12. aylar ve 12. ay sonrası takip döneminde (son ölçüm) değerlendirilmiş; ROC analizi ile inflamatuvar parametrelerin ayırt ediciliği araştırılmıştır.

Bulgular: NLO ($p=0,0112$) ve SIRI ($p=0,0066$) 3. ayda anlamlı ayırt edici parametreler olarak öne çıkarken (AUC sırasıyla 0,725 ve 0,743), SIRI ($p=0,0332$) 6. ayda da ayırt edici özelliğini korumuştur. 12. Ayda hiçbir parametre anlamlı bir değer göstermemiştir. PLO ($p=0,0013$) ve SIRI ($p=0,0066$) ise son tedavi yanıtının ayırt edilmesinde anlamlı bulunmuştur (AUC sırasıyla 0,756 ve 0,731). Yüksek tam kan sayım parametreleri, erken dönemde zayıf tedavi yanıtı ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$). Yapılan analizlerde bağımsız bir ayırt edici olarak kalmıştır.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar, Tam kan sayımı parametreleri; KML hastalarında tedaviye yetersiz yanıt riskini öngörmede kolay erişilebilir, düşük maliyetli ve pratik bir araç olarak klinik kararlara katkı sunabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi; Tirozin Kinaz İnhibitörü; İnflamatuvar Belirteçler

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GELİŞEN AKCİĞER TUTULUMLU KRONİK GVHH'NİN KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi,
KAYSERİ

Amaç:

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakil (Allo-HKHN) başarısını başlıca nakil ilişkili mortalite, morbidite ve hastalık nüksü belirler. Nakil ilişkili mortalite ve morbiditenin başında kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) gelmektedir. KGVHH allo-KKHN' nin geç döneminde ortaya çıkabilen %30-70 oranında görülebilen birçok organ sistemini tutabilen inflamatuvar bir hastalıktır. KGVHH' nin akciğer tutulumu için bu oran %10 gibi daha düşük bir orandır. Nadir olması ile birlikte akciğer tutulumu ile seyreden kGVHH tanı ve tedavisi zordur. Bu çalışmamızda E.Ü.T.F. Kemik İliği Transplantasyon ünitemizde kGVHH tanısı alan hastalarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem:

E.Ü.T.F. Kemik İliği Transplantasyon Ünitemizde 2016-2024 yılları arasında Allo-HKHN yapılan ve akciğer tutulumlu kGVHH tanısı alan 14 hasta değerlendirildi. Nakil tipi, TBI kullanılıp kullanılmaması, akciğer kGVHH NIH kriterlerine göre sınıflaması, uygulanan tedavi içeriği, akciğer tutulumlu GVHH' nın başlama zamanı, tedavi yanıt değerlendirilmesi, hastaların genel sağkalımı kayıt altına alındı.

Bulgular:

Median yaş 47.5(22-68), olup 7 hasta kadın 7 hasta erkekti.%14.3(2 hasta) ALL, %64.3(9 hasta) AML, %14.3(2 hasta) lenfoma ve %7.1(1 hasta) MF tanısı ile takipliydi. %85.7 (12 hasta) miyeloablatif, %14.3(2 hasta) RIC rejimi ile nakil oldu. %7.1(1 hasta) dışında diğer hastalar complet remisyondaydı.%78.6(11 hasta) tam uyumlu nakil, %14.3(2 hasta) tam uyumlu akraba dışı nakil, 1 hasta (%7.1) haploidentik nakil oldu. Akciğer GVHH median gelişme ayı 13 ay (5-79 ay). NIH sft scor 0: 3 hasta(%21.4) , sft skor 1: 6 hasta (%42.9), sft scor 2: 4 hasta (%28.6), sft scor 3: 1 hasta(%7.1), Nih semptom scoru 1: 3 hasta (%21.4), semptom skoru 2 olan 3 hasta (%21.4), semptom skoru 3 olan 8 hasta (%58.1). OS: median 27 ay (84.5-238 ay). 1.yıl değerlendirmesinde 1 ve üzeri semptom puanı iyileşmesi 13 hasta(%92.9) ve en az 1 skor NIH sft skorunda düzelme 5 hastada (%35.7) görüldü. Tüm hastalar uzun etkili bronkodil+azitro+düşükdoz steroid tedavisine ek olarak, 4 hasta sadece bu 3' lü tedaviyi, 2 hasta bu 3'lü tedaviye ek csa, 1 hasta bu 3'lü tedaviye ek mmf, 1 hasta 3 lü tedviye ek csa+mmf, 1 hasta 3'lü tedaviye imatinib+mmf, 2 hasta 3 'lü tedaviye ek jak+csa, 1 hasta 3'lü tedaviye ek jak+mmf, 1 hasta 3 'lü tedaviye ek jak+mmf+csa, 1 hasta 3'lü tedaviye ek jak+fotoferez tedavisi aldı. Sadece 1 hastada %7.1 ölüm gözlemlendi.

Tartışma:

KGVHH patofizyolojisinin eksik anlaşılması ve sağlam verilerin eksikliği, bu komplikasyonun uzun yıllar etkili bir şekilde önlenmesini ve tedavisini sınırlamıştır. Son zamanlarda,

biyolojisinin ve kGVHH gelişiminde yer alan yolların daha iyi anlaşılması, yeni terapötik yaklaşımlara ve tedavi için yeni hedeflere katkıda bulunsada nadir görülme sıklığı nedeniyle bu konu üzerine yapılan çalışmalar çok kıymetlidir. Zira çalışmaların çoğu vaka serileri şeklindedir. Akciğer GVHH için bir bakım standardı yoktur ve konvansiyonel immünosupresyon merkezler arasında değişiklik gösterir ve genellikle kortikosteroidlerden (inhale ve/veya sistemik) oluşur, bazen azitromisin ve/veya montelukast ile birlikte kullanılır. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) cGvHD tedavisi için birden fazla ilacı onaylamasıyla tedavi alanı genişlemiş olsa da, bu yeni ilaçların akciğer GVHH üzerindeki etkisi hakkında şu anda çok az şey bilinmektedir. Bizim hastalarımızın da tamamında düşük doz prednol (fizyolojik), uzun etkili bronkodil veazitromisin tedavisine ek olarak, %28.6 hasta sadece 3'lü kombinasyon tedavisi ile, %28.5 hasta beraberinde ek olarak tekli veya 2'li immünsupresif tedavisi ile (csa ve/veyammf), %35.5 gibi daha yüksek oranda bir hasta gurubu da bu tedaviye ek olarak kombinasyon şeklinde jak-2 inhibisyon tedavisi kullanılmıştır.

Akciğer SFT'lerdeki değişim oranı tek bir değerlendirmenin yapıldığı durumlarda bile sağkalımı öngörebilmektedir. Chien ve arkadaşları, FEV1'de nakil öncesinden nakil sonrası 1 yıla kadar olan düşük düzey bir azalmanın bile daha düşük sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Dudeketal. SFT'lerdeki iyileşme veya stabilitenin sağ kalımda iyileşmeyle ilişkili olduğunu ve SFT'lerdeki kötüleşmenin önemli ölçüde daha kötü bir sağ kalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda %92.9 hastada semptom skorunda düzelme vardı ayrıca %35.7 hastada sft skorunda düzelme vardı. Sft skorunda düzelme olmayan 9 hastanın 3 ünde sft skoru sıfır olduğu için aslında iyi olan bir sft skoru düzelme yok gibi kodlanmıştır. Bu nedenle sadece 1 hastada (%7.1) düşük oranda ölüm gerçekleşti.

Sonuç:

Allo-HKHN yapılan hastalarda Nih Semptom puanı ve sft skorunun yakın takip edilip olası bozulma durumunda akciğer GVHH tanısının erken teşhis edilip tanısının konulması ve tedavisinin erken dönemde başlanması komplikasyonunun erken dönemde ilerlemeden önüne geçilmesinde çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: allojenik hematopoetik kök hücre nakli, akciğer graft versus host hastalığı, NIH akciğer semptom skoru, NIH akciğer SFT skoru.

PENTOKSİFİLİN VE SİLOSTAZOL'ÜN BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞTİRİLEN RAD MODELİNDE BÖBREK PERFÜZYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Dr. Faruk Metin ÇOMU¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut Böbrek yetmezliği sık karşılaşılan hastalıklardan olup tedavisine yönelik oldukça fazla çalışmalar vardır. Böbrekler birim doku başına vücutta en fazla kan alan organlardır. Bu yönüyle böbrekler kan akımı değişimlerine oldukça duyarlıdır. Kanın hemoreolojik özelliklerine olumlu katkı sağlayan, Pentoksifilin ve Silostazol doku kanlanmasında yetersizlik durumunda tedavi amacıyla kullanılan ajanlardır. Çalışmamızda, deneysel olarak (rabdomiyoliz) böbrek yetmezliği geliştirilen Rad modelinde, Pentoksifilin ve Silostazol'ün eritrosit deformabilite indeksleri ve böbrek perfüzyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Deney hayvanlarına cisplatin, adriamisin, gentamisin, amikasin gibi böbrek tübülleri üzerine toksik maddeler verilmesi yada kas içi gliserol enjeksiyonu ile rabdomiyoliz sonucu böbrek yetmezliği modelleri oluşturulmaktadır.

Pentoksifilin (oxpentifilin) serebral ve periferik damar yataklarında perfüzyonu arttıran bir ajan olup , özellikle eritrositlerin deformabilite ve fleksibilite niteliğinde olumlu etkisi olmaktadır. Bunun yanında perfüzyonu artırırken, antiagregan, plasma viskozitesi ve fibrinojen düzeyinde azaltma gibi birçok özelliğe de sahiptir. Pentoksifilin mikrosirkülasyonda bozulma ile giden serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık gibi birçok hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Silostazol ise hücredeki cAMP'yi parçalayan Fosfodiesteraz III (PDE3) enzimini inhibe etmektedir. Fosfodiesteraz III inhibisyonu hücre içi cAMP düzeyinde artmaya bu ise damar düz kas hücre kontraksiyonunu bloke ederek vazodilatasyona neden olur. Bunun yanında Silostazol'ün antiagregan özelliği de bulunmaktadır. Sonuç olarak, silostazol periferik damarlarda dilatasyon yaparak bu damarlarda kan akışında olumlu etki sağlayan periferik arter hastalığında kullanılan önemli ajanlardan birisidir.

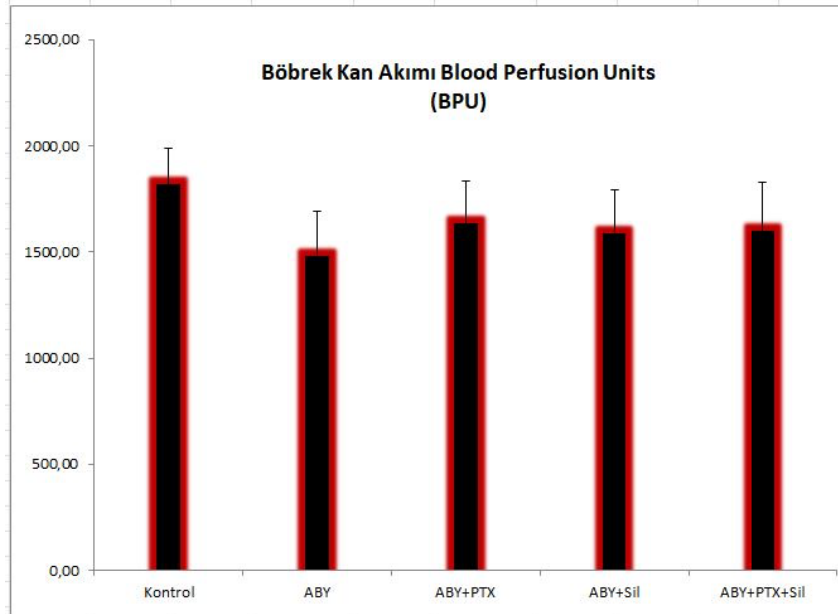
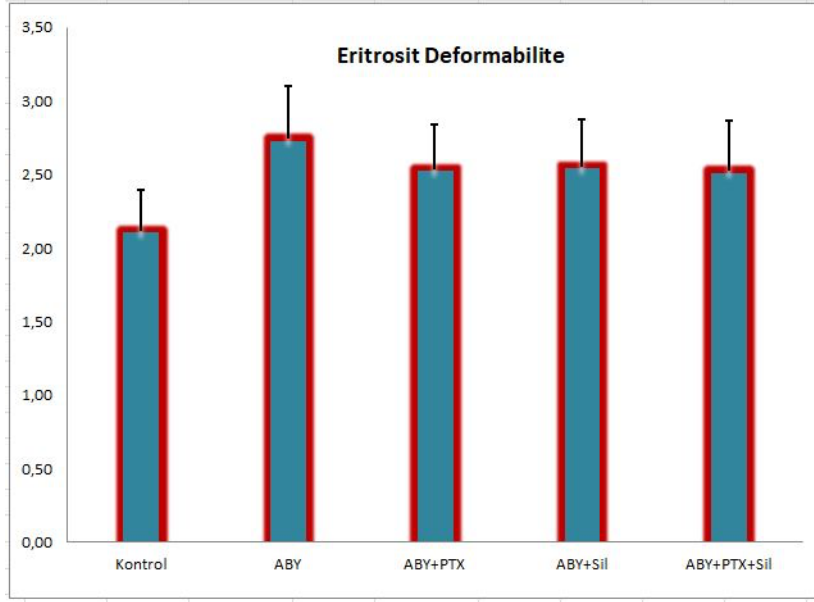
Deney protokolü; Kontrol (n=10), Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) geliştirilen grup (n=10), ABY+Pentoksifilin verilen (n=10), ABY+Silostazol verilen (n=10), ABY sonrası Pentoksifilin + Silostazol verilen grup (n=10) olacak şekilde beş grup oluşturuldu. Hayvanlarda Akut Böbrek Yetmezliği geliştirmek için (ABY) 12 saat susuzluğun ardından, 10 ml/kg, % 50 gliserol (serum fizyolojik içinde) hayvanın uyluğundan kas içine enjekte edilmiştir. Bu şekilde çizgili kaslarda rabdomiyoliz ardından Miyoglobini ile miyoglobinin, böbrek tübüllerinde presipite olarak obstrüksiyon ve sonuçta da böbrek yetmezliği geliştirilmesi amaçlanmıştır. Gliserol enjeksiyonundan 1 saat sonra;

Pentoksifilin 45 mg/kg intraperitoneal (ip), Silostazol 20 mg/kg ip yine Pentoksifilin + Silostazol ip. aynı dozlarda uygulanmıştır.

Eritrosit deformabilite indeksleri, sabit akım (1,5ml/dak) filtrometre yöntemiyle ölçülmüştür. Böbrek korteksinin perfüzyonu, microvascular perfusion monitor (Oxilab, Harvard ABD) cihazı kullanılarak kortikal bölgeden ölçümler yapılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubuna göre böbrek yetmezliği geliştirilen grupta eritrosit deformabilite indeksleri ve perfüzyon değerlerinde belirgin azalma bulunmuştur ($p<0,05$). ABY+Pentoksifilin grubunda eritrosit deformabilite indeksleri olumlu değiştiği beraberinde perfüzyon değerlerinde artış ölçülmüştür ($p<0,05$). ABY+Silostazol grubunda ise eritrosit deformabilite indeksleri olumlu değiştiği ($p<0,05$) ancak perfüzyon değerlerinde istatistiksel artış ölçülmemiştir ($p>0,05$). ABY ardından Pentoksifilin+Silostazol verilen gruplarında,

eritrosit deformabilite indekslerinde olumlu artış ile perfüzyon değerlerinde de artma bulunmuştur ($p<0,05$).



Tartışma ve Sonuç: Böbrek yetmezliği gelişen grupta, eritrosit deformabilitesinin bozulduğu ve böbrek korteksinde kan akımında azalma olduğu bulunmuştur. ABY ardından Pentoksifilin uygulanması, eritrosit deformabilite yeteneğinde artma ile kortikal bölge perfüzyonunda da artma sağladığı bulunmuştur. ABY ardından Silostazol verilen grupta deformabilite indekslerinde olumlu değişim olmakla birlikte kortikal bölge kan akımında istatistiksel artış ölçülmemiştir. ABY ardından Pentoksifilin+Silostazol uygulandığı grupta ise deformabilite ve perfüzyon ölçümlerinde olumlu etkisi olmuş ancak tek tek ilaç verilen

gruplara oranla iki ilacın aynı anda verilmesi, değerlerde istatistiksel olarak daha fazla bir artış sağlamadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; bu iki ajanın eritrositlerin deformabilite kabiliyetini artırdığı bulunmuştur. Pentoksifilin ve Pentoksifilin+Silostazol böbrek kortikal bölge perfüzyonunda da artış yapıyor olması böbrek yetmezliği tedavisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Ancak konunun klinik çalışmalara ihtiyacı vardır.

Anahtar kelimeler: Böbrek Yetmezliği, Pentoksifilin, Silostazol, Eritrosit deformabilite

Kaynaklar:

- 1- Effect of iloprost on erythrocyte deformability in rat's lowerextremity undergoing an ischemia reperfusion injury DOI: 10.4149/BLL_2013_040
- 2- Quercetin ve Pentoksifilin'in Akut Böbrek Yetmezliğine Etkileri, Dr. Mehmet Fatih ANDIÇ 2008 Uzmanlık Tezi
- 3- Sıçanlarda Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Modelinde Silostazol ve Rivoroksaban Koruyucu Etkisinin Karşılaştırılması Ceren Sayarer 2023 Uzmanlık Tezi
- 4- Nephroprotective effects of pentoxifylline in experimental myoglobinuric acute renal failure
DOI: 10.1016/s0369-8114(02)00323-1
- 5- Protective effect of cilostazol and rosuvastatin on acute kidney injury-induced lung injury using TNF-a and HIF-1a immunoreactivities DOI: 10.9739/tjvs.2018.185
- 6- Investigation of the effects of propofol and vitamin C administration on erythrocyte deformability in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus DOI: 10.4149/BLL_2014_0079
- 7- Protective effect of cilostazol on vascular injury in rats with acute ischemic stroke complicated with chronic renal failure DOI: 10.1007/s43188-023-00217
- 8- The evaluation of effects of lornoxicam on blood flow and erythrocyte deformability in comparison with iv paracetamol in rats DOI: 10.4149/BLL_2012_048
- 9- The Protective Role Of Pentoxifylline In The Peripheral System During Extracorporeal Circulation 2000;8:687-9
- 10- Effect of Melatonin on Erythrocyte Deformability in Mice With Ischemia-Reperfusion Injury in Skeletal Muscle DOI: 10.26502/jsr.10020080