



**KAN ve KEMİK
İLİĞİ NAKLİ
DERNEĞİ**
www.kanvekemikiliginaklidemegi.org

10.

Ulusal Kan ve Kemik İliğı Nakli Kongresi

**10-12
Nisan
2025**

**Cratos Premium Hotel
K.K.T.C.**

BİLDİRİ KİTABI



FORTUNA
EVENTS

İÇİNDEKİLER

Dernek Yönetim Kurulu	1
Bilimsel Program	2
Poster Bildiriler	10
Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçeklerinin Hematolojik Kanser Hastalarında Psikometrik Özelliklerinin İncelenmesi Uzm. Dr. Serkan GÜVEN	11
Relaps/Refrakter T-LGL Lösemisinde Ruxolitinib Deneyimi Uzm. Dr. Meral ILGAZ	12
IKZF1 Mutasyonu, Hodgkin Lenfoma ve İmmun Yetmezlik Birlikteliğinin Başarılı Yönetimi; Vaka Sunumu Uzm. Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ	14
Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu Sonrasında Dissemine İntravasküler Koagülopati Gelişen Talasemi Olgusu Dr. Öğrt. Üys. Atakan TURGUTKAYA	17
Oküler Adneksal Marjinal Zon Lenfomasında Radyoterapi ve Rituksimab Uygulaması İle Tam Remisyon Sağlanan Olgu Dr. Öğrt. Üys. Naciye GÜDÜK	19
Mantle Hücreli Lenfoma ve Soğuk Aglütinin Hastalığı: Atipik Bir Prezantasyon Uzm. Dr. Gülay MART	22
Gaucher Hastalığının Eşlik Ettiği KML Zemininde Gelişen B-ALL, Nadir Bir Birliktelik Arş. Gör. Başak SAYINALP ARSLAN	24
Philadelphia Kromozomu Pozitif Akut Lenfoblastik Lösemi Vakasında Düşük Yoğunluklu Kemoterapi İle Birlikte Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımına Tam Yanıt Uzm. Dr. Bera Ömer UĞURLU	26
Nadir Görülen Biklonal Gamopatili Miyelom Vakası Uzm. Dr. Elmir İSRAFiLOV	28
Allojenik Nakilli Hastada Siklosporinle İndüklenen Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu Uzm. Dr. Burçak DEMİR	30
Alfa-Talasemi ve Orak Hücre Taşıyıcılık Birlikteliğinde Mikrositoza Bağlı Yanlış Yüksek Trombosit Sayımı Dr. Öğrt. Üys. Naciye GÜDÜK	32
Osteoblastik Kemik Metastazlarına Bağlı Kemik İliği Biyopsisi Gerçekleştirilemeyen Bir Olgu Dr. Öğrt. Üys. Naciye GÜDÜK	34
İmatinib Tedavisine Dramatik Yanıt Alınan Akselere Kronik Nötrofilik Lösemi Vakası Uzm. Dr. Mehmet ERGİN	36
Meme, Karaciğer, Pankreas, Kemik Tutulumuyla Tanı Almış İzleminde Santral Sinir Sistemi Nüksü Saptanan Burkitt Lenfoma Olgu Sunumu Uzm. Dr. Hakan ORAL	38

Kemik İliği Biyopsisi ile Tani Alan Eş Zamanlı Bruselloz ve Prostat Adenokarsinomlu Nadir Bir Olgu Uzm. Dr. Aysu TİMURÖĞLU	41
Remisyonda Akut Miyeloid Lösemi Tanılı Bir Olguda Fatal Seyreden Bir Dirençli Rino-Orbital Mantar Enfeksiyonu Uzm. Dr. Kamilt ZARNİSHANOV	43
Kronik Miyelomonositik Lösemide Spesifik Bir Deri Tutulumu Olarak Leukemia Cutis Uzm. Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ	45
Sözel Bildiriler	47
Chatgpt Periferik Yayma Görüntüleri Üzerinden Hematolojik Hastalıkları Tanıyabilir Mi? Uzm. Dr. Serkan GÜVEN	48
Primer İmmun Yetmezlikli Çocuklarda Hematopoietik Kök Hücre Nakli: Tek Merkez Deneyimi Dr. Nurgül YÖNYÜL	49
Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Tanı Anındaki Kemik İliği Fibrozisinin Allojenik Kök Hücre Nakli Sonuçlarına Etkisi: Tek Merkez Deneyimi Uzm. Dr. Ebru KILIÇ GÜNEŞ	50
Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda CMV Reaktivasyonu Sıklığının Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyimi Uzm. Dr. Alkım YOLCU	54
Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multipl Myelomlu Hastalarda Sitomegalovirus Enfeksiyonu Sıklığının Gösterilmesi, Nüks ve Mortalite ile İlişkisi Uzm. Dr. Selin KIR	56
Erdheim-Chester Hastalığı ve Kladribin Tedavisi: Üç Vaka Serisi Uzm. Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ	60
Hematoloji Konsultasyonları ile Trombositopenik Gebelerin Değerlendirilmesi Prof. Dr. Can BOĞA	63
Hematoloji Konsultasyonları ile Trombositopenik Gebelerin Değerlendirilmesi Uzm. Dr. Uğur KALAN	64
Posttransplant Siklofosfamid Temelli Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi ile Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Alternatif Donörlerde ilk 100 Günde Sitomegalovirus ve Bk Virus Sıklığı Uzm. Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA	65
Allojenik Kök Hücre Nakli Hastalarında Klinik ve Biyobelirteç Temelli Skorelama Sistemlerinin Sağkalımı Öngörmedeki Rolü Uzm. Dr. Emine Merve SAVAŞ	69

DERNEK YÖNETİM KURULU

Dernek Başkanı

Prof. Dr. Hakan GÖKER

Başkan Yardımcıları

Prof. Dr. Haluk DEMİROĞLU

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Genel Sekreter

Prof. Dr. Engin KELKİTLİ

Araştırma Sekreteri

Prof. Dr. Ümit Yavuz MALKAN

Sayman

Doç. Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ

Üyeler

Prof. Dr. Ali ÜNAL

Prof. Dr. Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK

Doç. Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK

10 NİSAN 2025, PERŞEMBE

13:30 - 14:40

KİD DESTEK TEDAVİ SÜRECİNDE SORUNLAR VE ÇÖZÜMLERİ

Oturum Başkanları: Dr. Ali ÜNAL, Dr. Mehmet YILMAZ

13:30 - 13:50

Hematolojik Malignitelerde Kemik İliği Nakli Sonrası Minimal Reziduel Hastalığın Moleküler Değerlendirilmesi

Konuşmacı: Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI

13:50 - 14:10

Kemik İliği Naklinde Harvesting ile Kök Hücre Toplama

Konuşmacı: Dr. Ferit AVCU

14:10 - 14:30

Kemik İliği Rejimlerinde ve Destek Tedavide Kullanılan İlaç Etkileşimleri

Konuşmacı: Ecz. Mahmut Sami TUNCEL

14:30 - 14:40

Tartışma

14:40 - 15:40

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Hayri ÖZSAN, Dr. Can BOĞA

14:40 - 14:50

Olgu Sunumu: Akut GvHD

Konuşmacı: Dr. Hakan ORAL

14:50 - 15:10

Steroid Tedavisinde Dirençli Akut GvHD Hastalarında Güncel Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Leylagül KAYNAR

15:10 - 15:30

Kronik GvHD'de Güncel Tedavi Yaklaşımı

Konuşmacı: Dr. Engin KELKİTLİ

15:30 - 15:40

Tartışma

15:40 - 15:50

Kahve Molası



15:50 - 16:50

HAZIRLAMA REJİMLERİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Ayşe Tülin TUĞLULAR, Dr. Engin KELKİTLİ

15:50 - 16:00

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Meral ILGAZ

16:00 - 16:20

Multiple Myeloma'da OKİT'te Hazırlama Rejimleri

Konuşmacı: Dr. Murat YILDIRIM

16:20 - 16:40

Allojenik ve Haploidentik KHN'de Yeni Ajanların Yeri

Konuşmacı: Dr. İlknur NİZAM ÖZEN

16:40 - 16:50

Tartışma

16:50 - 17:50

KÖK HÜCRE NAKLİNDE DESTEK TEDAVİLER

Oturum Başkanları: Dr. İlhami KİKİ, Dr. Hasan KAYA

16:50 - 17:00

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ

17:00 - 17:20

HKHN'de Demir Birikimi ve Demir Şelasyonu

Konuşmacı: Dr. Cem SELİM

17:20 - 17:40

Allojenik HKHN, GvHD'de Antifungal Profilaksi

Konuşmacı: Dr. Hilmi Erdem GÖZDEN

17:40 - 17:50

Tartışma

11 NİSAN 2025, CUMA

08:45 - 09:00

KONGRE AÇILIŞI

09:00 - 10:10

KÖK HÜCRE NAKLİNDE KOMPLİKASYON OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Ayhan Gülsan SUCAK, Dr. Salih AKSU

09:00 - 09:20

Transplant ilişkili Trombotik Mikroanjiopati

Konuşmacı: Dr. Ümit Yavuz MALKAN

09:20 - 09:40

VOD Profilaksisi ve Tedavisi

Konuşmacı: Dr. Ünal ATAŞ

09:40 - 10:00

Engrafman Yetmezliği Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK

10:00 - 10:10

Tartışma

10:10 - 10:20

Kahve Molası



10:20 - 12:00

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Filiz VURAL, Dr. Meltem AYLI

10:20 - 10:30

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Sercan ÜNAL

10:30 - 10:50

Relap / Refrakter FLT – 3 (+) AML' de Tedavi Yönetimi

Konuşmacı: Dr. İbrahim Ethem PINAR

10:50 - 11:10

İleri Yaş AML Olgularında Allojenik Nakil Öncesi Optimal İndüksiyon Tedavisi Nasıl Olmalı? Yüksek İntensiteli mi? Düşük İntensiteli mi?

Konuşmacı: Dr. Volkan KARAKUŞ

11:10 - 11:30

FLT – 3 (+) AML' de Allojenik Nakil Sonrası İdame Tedavisi

Konuşmacı: Dr. Mesut TİĞLIOĞLU

11:30 - 11:50

AML' de Nakil Sonrası MRD Nüksü ve Yönetimi

Konuşmacı: Dr. İnci ALACACIOĞLU

11:50 - 12:00

Tartışma

12:00 - 13:00

Öğle Yemeği



13:00 - 14:00

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Fatih DEMİRKAN, Dr. Mehmet SÖNMEZ

13:00 - 13:10

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Alkım YOLCU

13:10 - 13:30

Relaps Refrakter ALL' de Allojenik Kök Hücre Nakline Köprüleme Monoklonal Antikor Tedavileri

Konuşmacı: Dr. Nergiz ERKUT

13:30 - 13:50

PH (+) ALL'de Güncel Tedavi Yaklaşımı

Konuşmacı: Dr. Özlen BALTA

13:50 - 14:00

Tartışma

14:00 - 15:20

MULTİPLE MYELOMA VE PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ

Oturum Başkanları: Dr. Oral NEVRUZ, Dr. Haluk DEMİROĞLU

14:00 - 14:10

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Ayşe AVŞAR KARATAŞ

14:10 - 14:30

Nakile Uygun Hastada Güncel İndüksiyon Tedavi Yaklaşımı

Konuşmacı: Dr. Senem MARAL

14:30 - 14:50

Myelom Tedavisinde İdame Tedavisinin Rolü

Konuşmacı: Dr. Derda GÖKÇE

14:50 - 15:10

Relaps Refrakter Myeloma' da Monoklonal Antikorların Yeri

Konuşmacı: Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ

15:10 - 15:20

Tartışma

15:20 - 16:20

RELAPS REFRAKTER MUTİPLE MYELOM'DA BİSPESİFİKLERİN ROLÜ

Oturum Başkanları: Dr. Erdal KURTOĞLU, Dr. Mehmet TURGUT

15:20 - 15:30

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Elmir İSRAFİLOV

15:30 - 15:50

Relaps Refrakter Multiple Myelom'da Bispesifik Antikorlar

Konuşmacı: Dr. Tayfur TOPTAŞ

15:50 - 16:10

Relaps Refrakter Multiple Myelom'da Monoklonal Antikor ve Hücresel Tedavi Dışı Yenilikçi Tedaviler

Konuşmacı: Dr. Sinan MERSİN

16:10 - 16:20

Tartışma

16:20 - 16:30

Kahve Molası



16:30 - 17:50

KRONİK MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR VE MİYELODİSPLASTİK SENDROM OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa YILMAZ, Dr. Fuat ERDEM, Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

16:30 - 16:40

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Olgu Erkin ÇINAR

16:40 - 17:00

Myelofibrozis'de Allojenik Nakil Kararı: Allojenik Nakil Kime Yapalım? Hangi Risk Belirleme Sistemini Kullanalım?

Konuşmacı: Dr. Özgür MEHTAP

17:00 - 17:20

Myelofibrozis'de Transplant Öncesi Optimal Tedavi Yaklaşımları: JAK İnhibitörleri? Splenektomi?

Konuşmacı: Dr. Abdülkerim YILDIZ

17:20 - 17:40

Yüksek Riskli MDS' de Allojenik Kök Hücre Nakil Öncesi Tedavi Seçenekleri

Konuşmacı: Dr. Ahmet ŞEYHANLI

17:40 - 17:50

Tartışma

12 NİSAN 2025, CUMARTESİ

09:00 - 09:40

OPTİMAL MOBİLİZASYON STRATEJİLERİ

Oturum Başkanları: Dr. Osman İLHAN, Dr. Zafer GÜLBAŞ, Dr. Zahit BOLAMAN

09:00 - 09:10

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Bera Ömer UĞURLU

09:10 - 09:30

Yeterli Kök Hücre Toplama Hedefinde Optimal Mobilizasyon Stratejileri

Konuşmacı: Dr. Merih KIZIL ÇAKAR

09:30 - 09:40

Tartışma

09:40 - 11:00

LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Dr. Mahmut YERAL,
Dr. İrfan YAVAŞOĞLU

09:40 - 09:50

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Gülay MART

09:50 - 10:10

Relaps DBBHL' da OKİT' in Yeri ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Konuşmacı: Dr. Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU

10:10 - 10:30

OKİT Sonrası Nüks Hodgkin Lenfoma'da Tedavi Seçenekleri

Konuşmacı: Dr. Serkan ÜNAL

10:30 - 10:50

Relaps Refrakter Mantle Lenfoma'da Hücresel Tedaviler

Konuşmacı: Dr. Deniz GÖREN

10:50 - 11:00

Tartışma

11:00 - 11:10

Kahve Molası



11:10 - 12:00

KSBMT - TSBMT JOINT SESSION

Oturum Başkanları: Dr. Hakan GÖKER, Dr. Haluk DEMİROĞLU,
Dr. Elifcan ALADAĞ KARAKULAK

11:10 - 11:30

New Considerations of Immuno-Therapeutics and CAR-T cell Therapy in Adult All

Konuşmacı: Dr. Jae-Ho YOON

11:30 - 11:50

Real-World Data of CAR-T cell Therapy in Refractory Lymphoma in Korea

Konuşmacı: Dr. Gi June MIN

11:50 - 12:00

Tartışma

12:00 - 13:00

APLASTİK ANEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Osman İlhami ÖZCEBE, Dr. Simten DAĞDAŞ

12:00 - 12:10

Nakil Sonrası İlik Yetmezliğinde Trombomimetik Ajanların Rolü

Konuşmacı: Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA

12:10 - 12:30

Aplastik Anemi'de Trombomimetik Ajanlar ve Güncel Tedaviler Yaklaşımı

Konuşmacı: Dr. Pınar TIĞLIOĞLU

12:30 - 12:50

Aplastik Anemi Akraba Dışı ve Haploidentik Nakillerin Yeri

Konuşmacı: Dr. Orhan Kemal YÜCEL

12:50 - 13:00

Tartışma

13:00 - 14:00

Öğle Yemeği



14:00 - 15:00

SSS ve T-HÜCRELİ LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Nilgün SAYINALP, Dr. Zeynep Şahika AKI

14:00 - 14:10

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Ufuk GÖRDÜK

14:10 - 14:30

T-Hücreli Lenfomalarda Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Nüks Yönetimi

Konuşmacı: Dr. Utku İLTAR

14:30 - 14:50

SSS Lenfomalarında Güncel Hazırlama Rejimleri

Konuşmacı: Dr. Sude Hatun AKTİMUR

14:50 - 15:00

Tartışma

15:00 - 15:10

Kahve Molası



15:10 - 16:10

HODGKIN LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Burhan FERHANOĞLU, Dr. Mustafa ÇETİNER

15:10 - 15:20

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Başak SAYINALP

15:20 - 15:40

Hodgkin Lenfoma'da Monoklonal Antikorlar

Konuşmacı: Dr. Fatoş Dilan KÖSEOĞLU

15:40 - 16:00

Hodgkin Lenfoma'da Otolog Kök Hücre Nakli

Konuşmacı: Dr. Buğra SAĞLAM

16:00 - 16:10

Tartışma

16:10 - 17:10

PNH VE TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA, Dr. Muzaffer KEKLİK

16:10 - 16:20

Olgu Sunumu

Konuşmacı: Dr. Derya DENİZ KÜREKÇİ

16:20 - 16:40

PNH Tedavisinde Güncel Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Öznur AYDIN

16:40 - 17:00

İlik Naklinde Kalsinörin İnhibitör Toksisiteleri ve Güncel Tedavi Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Tuba BULDUK

17:00 - 17:10

Tartışma

17:10 - 18:50

SÖZEL BİLDİRİLER OTURUMU

Oturum Başkanları : Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ, Dr. Ümit Yavuz MALKAN

17:10 - 17:20	SB - 01	Dr. Serkan GÜVEN
17:20 - 17:30	SB - 02	Dr. Nurgül YÖNYÜL
17:30 - 17:40	SB - 03	Dr. Ebru KILIÇ GÜNEŞ
17:40 - 17:50	SB - 04	Dr. Alkım YOLCU
17:50 - 18:00	SB - 05	Dr. Selin KIR
18:00 - 18:10	SB - 06	Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ
18:10 - 18:20	SB - 07	Dr. Can BOĞA
18:20 - 18:30	SB - 08	Dr. Uğur KALAN
18:30 - 18:40	SB - 09	Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA
18:40 - 18:50	SB - 10	Dr. Emine Merve SAVAŞ 

18:50 - 19:20

PANEL: HEMATOLOJİDE 2025 GÜNCEL GELİŞMELER

Panelistler: Dr. Ebru KILIÇ GÜNEŞ, Dr. Kamil ZARNİSHANOV, Dr. Mehmet ERGİN,
Dr. Taha Ulutan KARS, Dr. Salih Sertaç DURUSOY, Dr. Fatma AYKAŞ,
Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ

Poster Bildiriler

DEPRESYON ANKSİYETE VE STRES ÖLÇEKLERİNİN HEMATOLOJİK KANSER HASTALARINDA PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dr. Serkan GÜVEN¹

¹*Hematoloji Bilim Dalı, Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Çanakkale*

Hematolojik kanser hastaları hastalığın doğası gereği uzun süreli ve yoğun tedavi süreçlerinden geçmekte, sık hastane yatışları yaşamakta ve yaşam kalitelerini etkileyen ciddi yan etkilerle mücadele etmektedir. Bu nedenle, sıklıkla depresyon, kaygı ve stres belirtisi yaşayabilmektedir. Ancak, hematolojik kanser hastalarında depresyon, kaygı ve stres belirtilerini eş zamanlı olarak ölçebilecek literatürde sınırlı sayıda ölçme aracı mevcuttur ve bu ölçme araçlarının hematolojik kanser hastaları için geçerliliği ve güvenilirliği hakkında sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bu ilk kapsamlı araştırmanın amacı hematolojik kanser hastalarında Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçeklerinin (DASS-42, DASS-21) yapı, eşdeğer ve aykırı ölçekler geçerliliği ve güvenilirliğinin incelemektir. Bu amaçla toplamda üç farklı çalışmada 452 hematolojik kanser hastasından veri toplanmıştır. Araştırma sonuçları hem DASS-42, hem de DASS-21 de teorik üç faktörlü model ve bifaktör modelin hematolojik kanser hastalarında ölçeğin faktör yapısını açıklamada yeterli modeller olduğunu göstermiştir. Ayrıca hem ilişkili üç faktör model hem de bifaktör yapının DASS-42 ve DASS-21 de cinsiyete göre ölçüm değişmezliğine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, eş değer ve aykırı ölçekler geçerliliği analizi sonuçları ölçeklerin beklenildiği gibi olumlu psikolojik nitelikleri ölçen değişkenlerle (mutluluk, iyi oluş, yaşam doyumu) düşük ila yüksek düzeyde değişen negatif, benzer nitelikleri ölçen depresyon, kaygı ve stres değişkenleriyle yüksek düzeyde pozitif yönde ilişkiye sahip olduğunu göstererek ölçeklerin eş değer ve aykırı ölçekler geçerliğini desteklemiştir. Ölçeklerin güvenirlik analizleri sonuçları da her iki ölçeğin de hematolojik kanser hastalarında kullanılabilecek güvenilir ölçme araçları olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, DASS-42 ve DASS-21'in Türk hematolojik kanser hastalarında kullanılabilecek psikometrik açıdan sağlam ölçme araçları olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hematolojik kanser hastaları, DASS-42, DASS-21, geçerlilik, güvenirlik, Türkiye.

RELAPS/REFRAKTER T-LGL LÖSEMİSİNDE RUXOLİTİNİB DENEYİMİ

Uzm. Dr. Meral ILGAZ¹, Bera Ömer UĞURLU¹, Osman İlhami ÖZCEBE¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş

T hücre büyük granüler lenfositik lösemi (T-LGL), nadir görülen bir hematolojik malignite olup klonal T veya NK hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Klinik olarak anemi, nötropeni, splenomegali ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Hastalığın patogenezinde JAK/STAT yolağının kronik aktivasyonu ve STAT3 mutasyonları önemlidir (1,2). Geleneksel immünsupresif tedavilere dirençli vakalarda hedefe yönelik ajanlara ihtiyaç duyulmakta olup, JAK1/2 inhibitörü ruxolitinib umut vadetmektedir (3).

Vaka sunumu:

Bilinen kronik hastalığı olmayan 56 yaşındaki kadın hasta, son 3-4 aydır halsizlik, çabuk yorulma ve ciltte solukluk şikayetleri ile başvurdu. Anemi ve nötropeni saptanan hastada hemoglobin düzeyi 7 g/dL'nin altında seyrettiğinden 3 aydır haftada bir eritrosit süspansiyonu gerektiren transfüzyon ihtiyacı oluşmuştu. Dış merkezde yapılan kemik iliği biyopsisinde hiposelüler ilik ve hemofagositoz düşündürülen bulgular izlendi. Tarafımıza başvuran hastada B semptomları yoktu, lenfadenopati saptanmadı, dalak kot altında 2 cm palpe edildi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 5.6 g/dL, WBC 3200/mm³, nötrofil 500/mm³, PLT 312.000/mm³ olarak ölçüldü. Otoimmün ve romatolojik markerlarda pozitiflik saptanmadı, hemoliz markerları normaldi. PNH FLAER testinde klonal süreç izlenmedi. T hücre gen rearrajman testinde önemi anlaşılamayan bant tespit edildi. Serum elektroforezde IgG kappa monoklonalite ve M proteini 0.24 g/dL bulundu. Kemik iliği biyopsisinde normoselüler ilik, retikülün liflerinde 1-2/3 artış, CD3 ile %25 pozitiflik ve CD138 ile %10 plazma hücresi izlendi. Eritroid seri azalmış, lenfoid hücreler artmıştı. Bulgular T hücre büyük granüllü Lenfositik Lösemi (T-LGL) tanısını destekledi. Konvansiyonel sitogenetik 46,XX[20] olup moleküler sitogenetik tetkiklerinde pozitif sonuç izlenmedi. Akım sitometri tetkikinde CD3, CD5, CD8 pozitif, CD56 negatif, CD57 pozitif, TCR alfa beta %99 olarak tespit edildi. Tanı doğrulanarak siklofosfamid 50 mg/gün başlandı ve 100 mg/gün'e çıkarılması planlandı. Ancak nötropeni derinleştiği ve transfüzyon sıklığı azalmadığı için tedavi değiştirildi. Sık transfüzyonlar nedeniyle karaciğerde demir birikimi saptandı, ferritin 1300 ng/mL ölçüldü ve deferasiroks başlandı. Siklosporin tedavisi metotreksat ile değiştirildi, metilprednizolon eklendi ancak transfüzyon ihtiyacı azalmadı, karaciğer fonksiyonları bozulunca metotreksat kesildi. Siklosporin başlanıp böbrek fonksiyonları bozulunca ilaç kesildi. Belirtilen tedavilerle yaklaşık 1 yıldır takip edilen hastanın yenilenen kemik iliği değerlendirmesinde fibrozis 2/3 seviyesine yükseldi, diğer bulguları T-LGL'yi desteklemekteydi.. Siklofosfamid 100 mg/gün tekrar başlandı ancak nötropenik ateş nedeniyle hospitalizasyon gerekti. Yeterli yanıt alınamayınca JAK/STAT yolağı inhibisyonu planlandı ve 2x10 mg ruxolitinib (Jakavi) başlandı. Jakavi ile transfüzyon ihtiyacı 4 haftada 1'e geriledi, hastanın genel durumu belirgin şekilde iyileşti, mevcut tedavi ile hasta 10 aydır takip edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Ruxolitinib, STAT3 mutasyonu taşıyan hastalarda belirgin klinik yanıt sağlamaktadır (2). Relaps/refrakter hastalarda genel yanıt oranları %55-85 arasında olup, STAT3 mutasyonu

taşıyanlarda daha yüksek yanıt görülmüştür. Bu mutasyon tedavi yanıtını öngörmede biyobelirteç olarak değerlendirilmelidir. JAK/STAT yolağının inhibisyonu hematolojik parametrelerde iyileşme sağlamaktadır (3).Tedavi genellikle iyi tolere edilirken, nadiren febril nötropeni (%13) ve herpes zoster (%4) gibi yan etkiler görülmüştür (1). Uzun süreli kullanımda klonal gerileme ve kemik iliği infiltrasyonunda azalma rapor edilmiştir. Ruxolitinib, immünsupresif ajanlara dirençli hastalar için umut vadeden bir seçenektir ancak daha geniş çapta prospektif çalışmalar gerekmektedir (2).

Kaynaklar

1. Marchand T, Pastoret C, Damaj G, et al. Efficacy of ruxolitinib in the treatment of relapsed/refractory large granular lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2024 Sep;205(3):915-923. doi: 10.1111/bjh.19476. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639192.
2. Alison Moskowitz, Jahan Rahman, Nivetha Ganesan, et al. Ruxolitinib Promotes Clinical Responses in Large Granular Lymphocytic Leukemia Via Suppression of JAK/STAT-Dependent Inflammatory Cascades. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 183. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181922>
3. Moignet, A., Pastoret, C., Cartron, G., Coppo, P. and Lamy, T. (2021), Ruxolitinib for refractory large granular lymphocyte leukemia. *Am J Hematol*, 96: E368-E370. <https://doi.org/10.1002/ajh.26275>

IKZF1 MUTASYONU, HODGKİN LENFOMA VE İMMÜN YETMEZLİK BİRLİKTELİĞİNİN BAŞARILI YÖNETİMİ; VAKA SUNUMU

Uzm. Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK¹, Yahya BÜYÜÜŞİK¹, Haluk DEMİROĞLU¹, Hakan GÖKER¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

IKZF1 (Ikaros family zinc finger protein-1) geni, 7. kromozomda bulunan ve İkaros ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür. IKZF1'in immün sistemin gelişiminde ve işlevinde önemli rolü olan B hücrelerinin ve CD4+T hücrelerinin diferansiyasyonunda kritik bir işlevi vardır. IKZF1 mutasyonları, çeşitli hematolojik malignitelerle ve immün yetmezlik sendromlarıyla ilişkilidir. En yaygın olarak Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Kronik Myeloid Lösemi (KML) gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmekle beraber nadiren diğer hematolojik malignitelerle de birliktelik gösterebilir. Biz burada IKZF1 mutasyonu saptanan Nodüler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma(HL) ve eşlik eden immün yetmezlik sendromu olan bir hastamızı sunmaktayız.

VAKA SUNUMU

34 yaşında kadın, bilinen hastalığı yokken, 2018'de supraklavikuler bölgede sert, mobil bir kitle fark etmiş. Dış merkezde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi enfeksiyöz olarak değerlendirilen kitlelerde antibiyotik tedavileri sonrası küçülme olmaması ve sağ boyun bölgesinde de çıkması üzerine Temmuz 2019'da kliniğimize başvurdu. Hastanın muayenesinde bilateral servikal, aksiller ve supraklavikuler lenf nodları saptandı. Ateş yüksekliği, gece terlemesi ve kilo kaybı yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; Lökosit; $8,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, Lenfosit; $2,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hemoglobin; 12,6gr/dl, Trombosit; $299 \times 10^3/\mu\text{L}$, Beta-2-Mikroglobulin; 1391ng/mL, Kreatinin; 0,45 mg/dL, Total Kalsiyum; 9,58 mg/dL, LDH; 197 U/L saptandı. Periferik yaymada belirgin atipik hücre saptanmadı.

Boyun ultrasonografisinde(USG), her iki servikal zincir ve supraklavikuler sahalarda çok sayıda, büyüklüğü sağda 24x12 mm ve solda ise 18x9 mm boyutlarında olan konglomere lenfadenopatiler izlendi. Sağ servikal lenf nodundan yapılan eksiyonel biyopside; CD30 ile diffüz, PAX-5 ile zayıf pozitif boyanan, CD15, LMP-1, CD20, CD3, EMA ve ALK negatif Klasik Nodüler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma(HL) saptandı. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi normosellüler olarak değerlendirildi. Temmuz 2019'da PET-CT'de bilateral servikal(22x16mm, SUVmaks; 7.7), supraklavikuler, aksiller(17x21mm, SUVmaks; 4,8), peripektoral ve mediastende (18x27mm, SUVmaks; 4,3), aortokaval (8x8 mm, SUVmaks; 2,4) ve dalak hilusunda(9x10 mm, SUVmaks; 2,4) primer hastalık tutulumu ile uyumlu lenf nodları saptandı. E3A HL tanısı ile 6 kür ABVD protokolü ile tedavi verildi ve PET-CT kontrolü tam metabolik yanıt olarak değerlendirildi.

Tedaviden 2 ay sonra sağ kulak arkasında tekrar kitle gelişince çekilen USG'de servikal zincirde birkaç adet reaktif lenf nodu ve 11.5x15mm ve 11.x13.5mm lenfadenopatiler izlendi. Bu lenf nodunun eksizyonel biyopsisi; atipik hücreler CD30 ve PAX-5 ile pozitif; CD15, LMP-1, CD20, CD3, EMA ve ALK ile negatif, zemini ise CD3 ile pozitif küçük lenfositlerden zengin Klasik HL interfolliküler tutulum paterni olarak sonuçlandı. PET-CT'de yeni gelişmiş ve FDG tutulumu artmış lenf nodları relaps HL olarak değerlendirildi. 2 kür Brentuksimab-DHAP

tedavisi verildi. Sonrasında kısmi metabolik yanıtı olan hastaya 21.07.2020'de BEAM protokolü ile Otolog Kök Hücre Nakli(OKHN) yapıldı.

OKHN sonrası 2. Ayda PET-CT'de sağ servikal ve supraklaviküler lenf nodlarının boyutları azalmış, FDG tutulumu kaybolmuş, mediastende tutulum saptanmamış. Bilateral servikal seviyede lenf nodlarında boyutları stabil lenf nodlarında FDG tutulumu yeni(SUVmax;3,1), dalakta artmış FDG tutulumu(SUVmax;3,9) yeni saptandı reaktif ve hastalık tutulumu açısından şüpheli saptanması üzerine Brentuksimab tedavisi başlandı. 5 kür Brentuksimab tedavisi sonrasında yapılan PET-CT'de; aksiller (11x22 mm, SUVmax:20.96), birkaç adet abdominal, eksternal iliak, inguinal lenf nodlarında, ileoçekal bölgede, servikal ve dalakta rölatif artmış FDG tutulumları metabolik aktif hastalık ile uyumlu saptandı. Sağ aksiller lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı; florid folliküler hiperplazi ile karakterize lenfoid proliferasyon, tingle body makrofajlar da içeren, öncelikle reaktif folliküler hiperplazi olarak değerlendirildi. Kromojenik in-situ hibridizasyon çalışmasında EBER ile negatif sonuçlandı. Kesitlerde HL düşündüren bulgu saptanmadı. Bu sonuçlar ışığında hasta immunaberasyonlar açısından değerlendirilmek üzere immünolojiye danışıldı.

İmmünoloji değerlendirmesinde; hastane yatışı gerektiren enfeksiyon öyküsü yok. Çocukken gluteal bölgede sulu lezyonlar zona açısından şüpheli değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde; Lenfosit subsetleri CD3;%72, CD4;%29, CD8;%42, CD16+56 (NK);%12, CD19;%14, TCR alfa beta +/CD4-/CD8;-1, TCR alfa beta;69 saptandı. CD4/CD8 oranı tersine dönmüş olarak değerlendirildi. IgA;342mg/dL, IgG;920mg/dL, IgM; 67,2 mg/dL, Total IgE;18,1 UI/mL, EBV DNA negatif, CMV virüs yükü negatif saptandı. 2020'de yapılan lenf nodu biyopside EBER pozitif saptandı, Naif-T hücre düşük, effectör memory yüksek, Trec normal, aktivasyon normal, IgM Düşük, IgA yüksek, efektor-B yüksek, Naif-B yüksek, yüksek doz kemoterapi öyküsü ve çocukken zona öyküsü olması nedeniyle primer immun yetmezlikler açısından takibe alındı. CD70 antikor olmadığından tetkik yapılamadı. WES taraması yapılan hastada IKZF1 heterozigot mut.(OD) c.247del c/p R83fs*10, KCNK-1(HL genleri ile ilgili) saptandı. Haziran 2023'te immünoloji tarafından, antikor üretim bozukluğunun görüldüğü primer immün yetmezlik tanısıyla ayda bir 400-500 mg/kg'dan IVIG tedavisi başlandı.

Hastamızın kliniğimizde yapılan son kontrolünde Aralık 2024 PET CT'de sol eksternal iliak lenf nodunda belirgin azalmış FDG(SUVmax;2.55), sağ aksiller düşük FDG tutulumu(SUVmax;2,1),

Hemogloblin;13,3gr/dl,Lökosit;7,43x10³/µl,Lenfosit;1,69x10³/µl,Monosit;0,60x10³/µl,Nötrofil;4,87x10³/µl,Eozinofil;0,22x10³/µl,Trombosit;169x10³/µl, IgA;2,63g/L, IgG;11,9g/L, IgM;0,817g/L saptandı. Hasta erişkin hematoloji/immünoloji/nakil konseyinde değerlendirildi. IKZF1 mutasyonu pozitif HL tanılı ve remisyonda takip edilen hastanın mevcut kliniğiyle aylık IVIG tedavisi ile takibi planlandı. Hastamız halen hematoloji polikliniğinde yakın takip edilmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

IKZF1, normal lenfoid gelişiminde önemli olan IKAROS transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır, aynı zamanda bu faktör eritroid ve miyeloid serinin farklılaşmasında da görev alır. Granülositler, B hücreleri, CD4 ve CD8 T hücreleri ve NK hücrelerinde yüksek oranda, eritroblast megakaryositler ve monositlerde daha az oranda bulunmaktadır. TRNT1, NFKB1, NFKB2, IKZF1 ve RAC2 genlerindeki mutasyonların, B hücreli lenfopeni ile görülen CVID benzeri bir fenotipe yol açabileceği görülmüştür.¹ Gende olan delesyon veya mutasyonların BCR-ABL negatif, pediatrik öncü B-ALL'de kötü prognoz ile karakterize olduğu düşünülmektedir.² IKZF1 delesyonları, BCR-ABL pozitif B-ALLde %70, BCR-ABL1 negatif grupta ise %40 ilişkilidir ve her iki grupta da artmış nüks riski ve azalmış yaşam ömrü ile karakterizedir.² IKZF1 mutasyonunun daha çok pediatrik ALL hastalarında rastlanmakla

beraber lenfoid farklılaşma üzerine etkili bir protein olduğundan, lenfoid kökenli maligniteler açısından da risk teşkil ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bizim vakamız da uzun süredir reaktif lenf nodlarına yönelik antibiyoterapi kullanmasına rağmen geçmeyen lenfadenopati tetkik edilirken HL tanısı aldı. Relaps sonrası OKHN ve Brentiksumab tedavisi sonrası remisyonda takip edilirken geçmeyen reaktif nodları varlığı nedeniyle immünolojik değerlendirme yapıldı ve primer antikor üretim bozukluğu ile ilişkili immün yetmezlik tanısıyla IVIG tedavisi başlandı. Tetkiklerinde IKZF1 mutasyonu saptandı. Yetişkinlerde de bu gen mutasyonunun ALL, KML ve NHL vakalarında görülebilmekle beraber nadiren HL ile birlikte görülebileceği de göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748970; PMCID: PMC9244088.
2. Akın Balı, D. F. (2019). Pediatrik öncü B-ALL'ye Moleküler Yaklaşım. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*,50(2),91-101. <https://doi.org/10.16948/zktipb.425982>

AKUT HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU SONRASINDA DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLOPATİ GELİŞEN TALASEMİ OLGUSU

Dr. Öğrt. Üyesi Atakan TURGUTKAYA¹, Ayşe Hilal EROĞLU KÜÇÜKDİLER¹, İrfan YAVAŞOĞLU¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Giriş

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR), çoklu transfüzyon alan hastalarda alloantikor gelişimine bağlı olarak gelişebilir(1). ABO ve Rh uyumlu olsa da eritrosit antijenlerine dikkat edilmeden yapılan ve çapraz karşılaştırma uygunsuz transfüzyonlar, alloantikor gelişim riskini arttırmaktadır. Beta talasemi intermedia ve majör tanıli bireylerde bu duruma günlük pratikte sıkça rastlanmaktadır. AHTR, yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) gelişimine yol açabilmektedir (2). Burada, subgrup uyuşmazlığına bağlı AHTR ve DİK gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz altı yaşında bilinen beta-talasemi intermedia tanıli ve splenektomi geçmişi olan olgu, hematoloji polikliğine çarpıntı, yorgunluk ve yaygın vücut ağrısı sebebiyle başvurdu. Daha önceden çoklu transfüzyon öyküsü mevcuttu. Kan grubu A Rh pozitif olan olgunun önceki transfüzyonlarında ÇK testleri uygun olmadığı için eritrosit antijenleri bakılmıştı ve C ve e antijenleri pozitif olarak saptanmıştı. Daha önceden ÇK uyumsuz transfüzyonlarında herhangi bir reaksiyon öyküsü yoktu. Laboratuvar değerlerinde lökosit:7.500/mkrL, hemoglobin:7,6 gr/dL, hematokrit:26,5% ve trombosit:623.000/mkrL olarak sonuçlandı. Laktat dehidrogenaz (LDH): 196 IU/L, retikülosit indeksi:1,84, total bilirubin 1,4 mg/dL, direkt bilirubin 0,63 mg/dL ve direkt coombs testi negatif idi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT) testleri normaldi. Anemi parametrelerinde demir eksikliği dahil nutrisyonel eksikliği destekleyen herhangi bir laboratuvar sonucu yoktu. Olgunun anemiye bağlı semptomları göz önüne alınarak transfüzyon yapılmasına karar verildi ancak ÇK ve altgrup uyumlu eritrosit süspansiyonu (ES) temin edilemediği için yakın gözlemlerle ABO-Rh uyumlu transfüzyon yapılmasına karar verildi. Transfüzyon esnasında ürperme, titreme, ateş(38,5 C) ve idrar renginde koyulaşma gelişen hastada transfüzyon hemen durduruldu ve kan merkezine bildirildi. Acilen parenteral hidrasyon ve diüretik tedavi başlanılan olguda lökosit: 36.150/mkrL, nötrofil:34.450/mkrL, hemoglobin:6 gr/dL ve trombosit:357.000/mkrL, LDH:744 IU/L, indirekt bilirubin: 3,87 mg/dL, haptoglobulin <0,01 g/L, direkt coombs testi negatif şeklinde laboratuvar değerleri elde edildi. Hastanın takiplerinde PT: 17,3 sn (8-13,5), aPTT: 36,1 (25,4-38,4), fibrinojen:122 mg/dL (284-580) olduğu tespit edildi. Böbrek fonksiyon testleri normal olarak izlendi. Herhangi bir kanama bulgusu olmadığı ve trombosit değerleri>100.000/mkrL şeklinde seyrettiği için hemoliz ve koagülasyon parametreleri yakın takiple ve spesifik bir tedavi verilmeden izlendi ve hemoliz parametrelerinin birkaç gün içinde yatıştığı ve fibrinojen ve PT değerlerinin normale döndüğü görüldü. Tekrar eritrosit antijenleri analizinde, ek olarak Kell antijenine karşı da antikor geliştiği saptandı. Tekrar transfüzyon yapmanın yeni bir AHTR'nu tetikleyebileceği ön görülerek başka bir ES transfüzyonu

yapılmadı ve hastanın genel durumunun stabil olması üzerine, eritrosit antijeni uyumlu kan transfüzyonu alabileceği bir merkeze yönlendirildi.

Sonuç

Transfüzyon öyküsü sık olan hastalarda ES transfüzyon endikasyonu iyi belirlenmeli ve önceden reaksiyon öyküsü olmasa dahi subgrup uyumsuzluğuna bağlı AHTR ve DİK gelişebileceği akılda tutulmalı ve gerekli tedbirler alınarak transfüzyon yapılmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. Blood. 2019 Apr 25;133(17):1821-1830. doi: 10.1182/blood-2018-08-833962.
- 2- Fiorellino J, Elahie AL, Warkentin TE. Acute haemolysis, DIC and renal failure after transfusion of uncross-matched blood during trauma resuscitation: illustrative case and literature review. Transfus Med. 2018 Aug;28(4):319-325. doi: 10.1111/tme.12513.

OKÜLER ADNEKSAL MARJİNAL ZON LENFOMASINDA RADYOTERAPİ VE RİTUKSİMAB UYGULAMASI İLE TAM REMİSYON SAĞLANAN OLGU

Dr. Naciye GÜDÜK¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK, Hakan GÖKER²

¹*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

²*Hematoloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

Giriş

İzole göz marjinal zon lenfoması, oküler adneksal lenfomalar (OAL) arasında en sık görülen ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma (EMZL) alt tipidir ve nadir görülür. OAL'ler, oküler adnekslerin tümörlerinin yaklaşık %55'ini oluşturur ve genellikle konjonktiva, göz kapağı, lakrimal bez ve orbita gibi dokuları etkiler. Yavaş seyirli olması nedeniyle genellikle ağrısız kitle veya periorbital şişlik gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterir.

Tedavi yaklaşımı, hastalığın evresine ve yayılımına bağlıdır. Erken evre hastalıkta genellikle radyoterapi gibi lokal tedaviler tercih edilirken, ileri evrelerde veya sistemik tutulum varlığında kemoterapi ve immünoterapi uygulanmaktadır. Rituksimab, CD20 pozitif B hücreli lenfomalarda yaygın olarak kullanılan bir monoklonal antikor olup, özellikle düşük toksisite profili ve etkililiği nedeniyle izole göz marjinal zon lenfoması tedavisinde de önemli bir yere sahiptir.

Bu vaka sunumunda, izole göz marjinal zon lenfoması tanısı konulan ve multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilen bir olgu sunulacak, literatür ışığında tanı, tedavi ve izlem süreçleri tartışılacaktır.

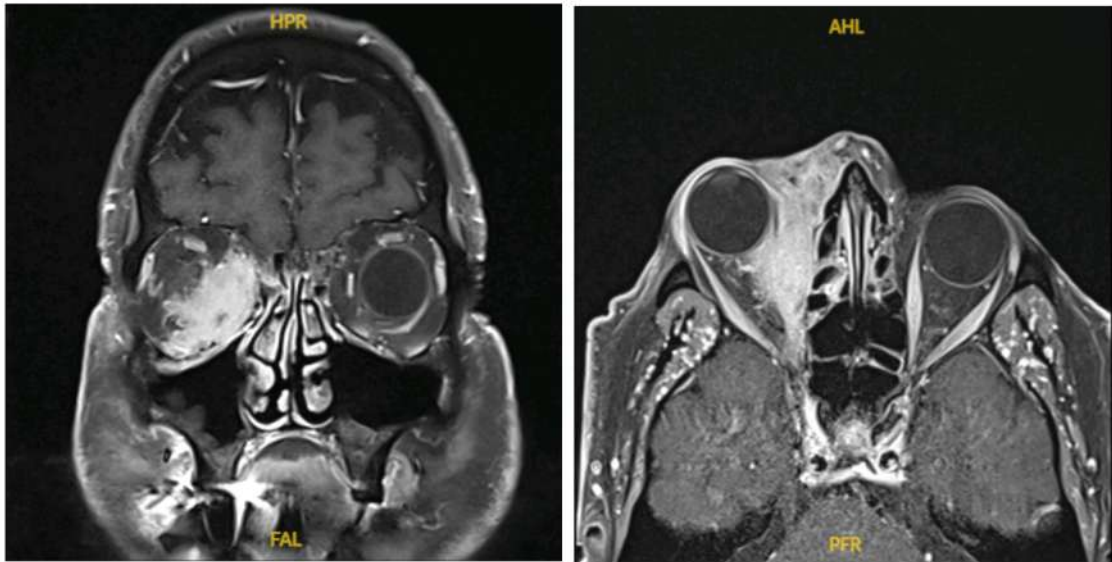
Olgu

66 yaşında KOAH, hipertansiyon, diabetes mellitus tanıları olan hasta, 5 ay önce başlayan sağ gözde şişlik şikayeti ile göz hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Orbita MR görüntülemesi “Orbitanın non- granüloamatöz inflamasyonu olan psödotümör orbita ön planda olup düşük olasılıkla da benzer radyolojik bulgular verebilen orbitanın lenfoproliferatif patolojileri dikkate alınmalıdır.” şeklinde raporlanmış. Hastanın yönlendirildiği Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesinde orbita MR görüntülemesi tekrarlanmış olup “Sağ orbita medyaline santralize, nazolabiyal oluk ve premaksiller cilt altında infiltrate, sağ inferior ve medyal rektus kaslarına invaze öncelikle lenfoma lehine değerlendirilen kitle” şeklinde raporlanmış. Sağ intraorbital bölge eksizyonel biyopsisinin patolojik incelemesi B hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma ile uyumlu tespit edilmiş. Hastalık tutulumu açısından yapılan PET-BT “Sağ orbita medyalinde premaksiller cilt altına infiltrate kitlede patolojik FDG tutulumu. Geri kalan alanlarda lenfoproliferatif hastalık tutulumunu düşündüren patolojik FDG tutulumu saptanmamıştır.” olarak raporlanmış. Hematoloji, radyasyon onkolojisi ve göz hastalıkları bölümlerince multidisipliner değerlendirilen hastada sağ intraorbital kitleye yönelik 12 seans

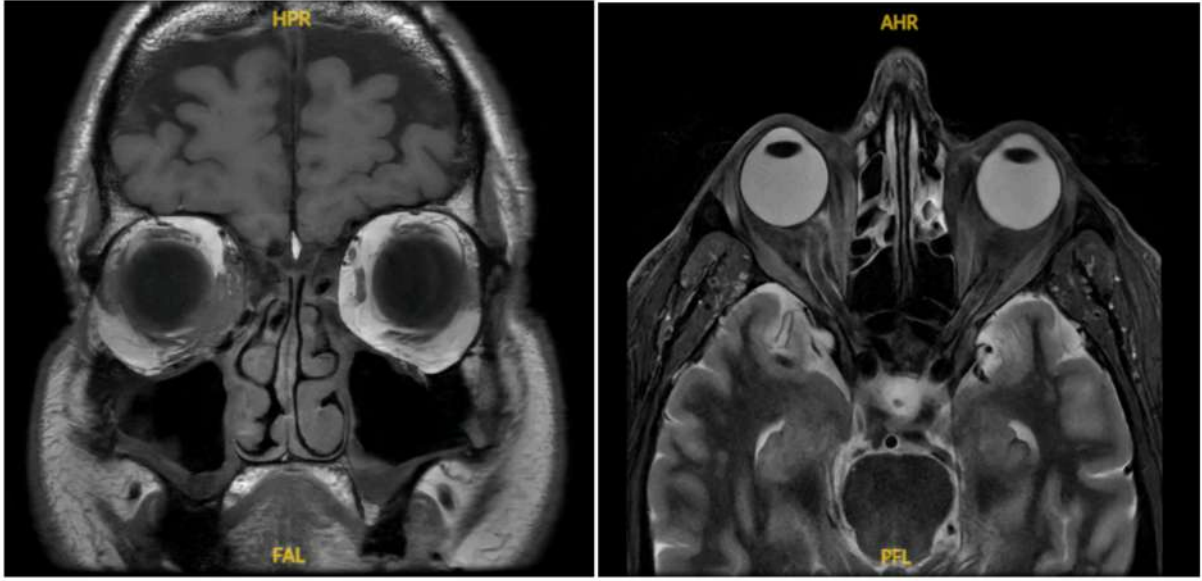
RT ve 4 kür Rituksimab uygulanmış. 3 ay sonra yapılan kontrol orbita MR görüntülemesinde sağ orbita mediyali inferiorunu ilgilendiren lezyonda gerileme, rezüdü difüzyon kısıtlılığı göstermeyen sinyal değişiklikleri ve kontrastlanma saptanmış. Tedavi sonrası remisyona giren hastanın multidisipliner takibine devam edilmektedir.

Sonuç

İzole göz marjinal zon lenfoması nadir görülen ancak doğru tanı ve uygun tedavi ile iyi prognoz sunan bir lenfoma alt tipidir. Tedavi seçiminde hastalığın evresi, hastanın yaşı, komorbiditeler ve tümörün biyolojik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Multidisipliner yaklaşım önemli olup tedavi planlaması bireyselleştirilmelidir. Erken evre hastalıkta düşük doz radyoterapi başta olmak üzere lokal tedaviler yüksek kontrol oranları sağlamak ve minimal yan etki profiliyle ön plana çıkmaktadır. Radyoterapinin yanı sıra, CD20 pozitif vakalarda rituksimab monoterapisi veya kombinasyon tedavileri de özellikle ileri evre ya da sistemik tutulum gösteren hastalıkta etkili bir seçenek kabul edilmektedir. Hastalığın prognozu genellikle iyidir, beş yıllık sağkalım oranları %85-95 arasında değişmekte olup lokalize hastalıkta bu oran daha da yüksektir. Ancak, tedavi edilmediğinde veya geç tanı konduğunda hem görme kaybı riski hem de sistemik yayılım potansiyeli nedeniyle yaşam kalitesini ve genel sağkalımı olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, izole göz marjinal zon lenfomasında erken tanı ve multidisipliner yaklaşım hastalığın prognozunu belirleyen önemli faktörlerdendir. İzlem sürecinde, lokal nüks ve sistemik progresyon riskleri dikkate alınarak düzenli oftalmolojik ve hematolojik kontroller önerilmektedir.



Şekil 1: Sağ orbita medyaline santralize, nazolabiyal oluk ve premaksiller cilt altında infiltrate, sağ inferior ve medyal rektus kaslarına invaze kitle



Şekil 2: RT ve rituksimab sonrası remisyon

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA VE SOĞUK AGLÜTİNİN HASTALIĞI: ATİPİK BİR PREZENTASYON

Uzm. Dr. Gülay MART¹, Ümit Yavuz MALKAN¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK¹, Haluk DEMİROĞLU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D, Ankara

Giriş: Soğuk agglütinin hastalığı (cold agglutinin disease, CAD), otoimmün hemolitik aneminin (OİHA) nadir bir formu olup, monoklonal soğuk agglütininlerin eritrosit yüzeyindeki I antijenine bağlanmasıyla meydana gelir. Bu bağlanma, eritrositlerin agglütinasyonuna ve kompleman aktivasyonuna yol açarak hemolize neden olur. (1) CAD hastalarının yaklaşık %75'inde altta yatan bir B hücreli lenfoproliferatif hastalık bulunur ve en sık lenfoplazmasitik lenfoma ile ilişkilidir. (2) Mantle hücreli lenfoma (MCL), matür B hücrelerinden köken alan agresif bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. MCL'nin kemik iliği ve lenf nodu tutulumu sık görülse de, otoimmün hemolitik anemi ile başvurusu oldukça nadirdir. MCL'ye bağlı gelişen OİHA vakalarında, çoğunlukla hastalık tanısı konduktan sonra hemolitik anemi gelişirken, çok daha nadir olarak hemolitik anemi ilk klinik bulgu olabilir. (3) Bu olgu sunumunda, anemi ile başvuran, soğuk agglütinin testi pozitif olan ve hemolitik anemi tablosu bulunan bir hastada, lenf nodu ve kemik iliği biyopsisinde MCL tutulumu saptanan nadir bir klinik tablo sunulmaktadır.

Olgu sunumu: Bilinen romatoid artrit tanısı olan 70 yaşındaki erkek hasta anemi etiyolojisi araştırılmak üzere danışıldı. Son 2 ayda 20 kg kaybı, nefes darlığı şikayeti ve gece terlemesi vardı. Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı normal, hemoglobin 10,6 g/dL (normal: 13,5-16 g/dL), trombosit sayısı 121.000/L (normal: 150-450.000), periferik kan yaymasında eritrositlerde agglütinasyon mevcuttu. Hemoliz parametreleri incelendiğinde retikülositopeni, LDH 456 U/L (normal aralık <248), total bilirubin normal aralıkta, haptogloblin tespit edilemeyecek kadar düşük saptandı. Soğuk agglütinin pozitifliği ve direkt Coombs testi C3 pozitif, ancak IgG antikorları negatif olarak saptandı. Akım sitometri incelemesinde CD5, FMC7, CD19, CD20 pozitif; CD23, CD200 negatif bulundu. Tanı amacıyla yapılan kemik iliği biyopsisinde, CD20, bcl-2 ve CD5 ile ilik mesafesindeki hücrelerin %70 i pozitif, CD23 negatif olup B hücreli lenfoma tutulumu ile uyumlu saptandı. Tanısal amaçlı yapılan aksiler lenf nodu biyopsisinde, CD5, CD20 ve siklin D1 ile yaygın SOX-11 ile yamasal pozitif, Ki-67 proliferasyon indeksi fokal alanlarda %15-20 civarına ulaşmış bulundu. Mantle hücreli lenfoma tanısı doğrulandı. PET-BT taramasında diyaframın hem üstünde hem de altında FDG tutan yaygın lenfadenopati ve dalak tutulumu tespit edildi. MCL tanısı doğrulandıktan sonra yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli planı ile R-CHOP/R-DHAP indüksiyon tedavisine başlandı. Kemoterapi sonrası hastanın anemisinde düzelme saptandı, soğuk agglütinin negatifleşti.

Tartışma: Mantle hücreli lenfoma, matür B hücrelerinden köken alan, agresif seyirli ancak belirli alt gruplarda indolent seyir gösterebilen nadir bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. MCL'nin kemik iliği ve lenf nodu tutulumu sık görülmesine rağmen, OİHA ile birlikteliği oldukça nadirdir. (3)

Sunulan vakadaki hasta, anemi etiyolojisi araştırılırken hemolitik anemi ile saptandı ve MCL tanısı aldı. Bu durum, literatürde de az sayıda bildirilen ve erken tanı koymayı zorlaştıran bir tabloyu yansıtmaktadır. CAD genellikle monoklonal IgM antikorlarının eritrositlere bağlanarak kompleman aktivasyonuna neden olması ile ortaya çıkar ve sıklıkla altta yatan bir B hücreli lenfoproliferatif hastalık ile ilişkilidir. (2) Literatürde, OİAH ile başvuran ve sonrasında MCL tanısı alan az sayıda vaka bildirilmiştir. Bu durum, MCL'nin atipik prezentasyonlarına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. Tedavi olarak R-CHOP ve R-DHAP dönüşümlü kemoterapi uygulanmıştır ve önceki vakalarda da bu tedavi şemasının etkili olduğu gösterilmiştir. (3)

Sonuç: Bu vaka, MCL'nin OİAH ile ilişkili nadir bir sunumunu sergilemektedir. Hastada anemi ve hemoliz bulgularının varlığı, altta yatan lenfoproliferatif hastalıkların araştırılmasını gerektirmiş ve sonuç olarak MCL tanısı konulmuştur. Soğuk aglütinin hastalığının MCL ile birlikte görülebileceği dikkate alındığında, OİAH bulguları olan hastalarda lenfoproliferatif hastalıkların dışlanması büyük önem taşımaktadır. C3 pozitif otoimmün hemolitik anemi ile başvuran hastalarda soğuk aglütinin hastalığı ve altta yatan hematolojik maligniteleri dışlamak için dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Mantle Hücreli Lenfoma, Soğuk Agglütinin

Kaynaklar:

1. Randen U, Trøen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K, Tjønnfjord GE, Berentsen S, Delabie J. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3):497-504. doi: 10.3324/haematol.2013.091702. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24143001; PMCID: PMC3943313.
2. Guenther, A., Tierens, A., Malecka, A., & Delabie, J. (2023). The Histopathology of Cold Agglutinin Disease–Associated B-Cell Lymphoproliferative Disease. *American Journal of Clinical Pathology*, 160(3), 229-237.
3. GARRAHY I, Rahimian S. Autoimmune hemolytic anemia: a rare presentation of mantle cell lymphoma. *Transformative Medicine*. 2024; 3(1):16-19. doi: <https://doi.org/10.54299/tmed/hcqwl127>.

GAUCHER HASTALIĞININ EŞLİK ETTİĞİ KML ZEMİNİNDE GELİŞEN B-ALL, NADİR BİR BİRLİKTELİK

Dr. Başak SAYINALP ARSLAN¹, Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK¹, Ümit Yavuz MALKAN¹, Yahya BÜYÜKAŞIK¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD

Giriş

Gaucher hastalığı (GH) nadir görülen, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Makrofajlarda substratı olan glukozilseramidin birikmesine yol açan lizozomal enzim glukoserebrosidaz eksikliğinden kaynaklanır. GH'de multipl myelom, lenfoma gibi hematolojik malignitelerin görülme ihtimali artmıştır; ancak GH ve kronik myeloid lösemi (KML) birlikteliği oldukça nadirdir. Bizler burada Gaucher hastalığı tanısıyla takip edilirken KML tanısı alan, izlemde akut lenfoid lösemi (ALL) transformasyonu gelişen ve dasatinib ilişkili plevral efüzyon ile komplike olan nadir bir vaka sunmaktayız.

Vaka Sunumu

Çocukluğunda GH tanısı almış olan 54 yaşında erkek hasta; yaklaşık 15 yıldır Cerezyme (Imiglucerase-β-glucocerebrosidase) kullanırken, rutin kontrolleri esnasında yapılan tetkiklerinde lökositoz ($26,15 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve lenfositoz ($6,17 \times 10^3/\mu\text{L}$) saptanması üzerine tarafımıza başvurdu. Yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde Gaucher hücreli histiositozis, eşlik eden lenfoproliferasyon ve %10-15 TdT pozitif hücre, myeloid/eritroid hücre oranında hafif artım gösteren hiperselülerite saptandı. Periferik kandan bakılan BCR-ABL pozitif, p210 IS-NCN: %96,97 ve FISH ile %80 oranında atipik t(9;22) saptanan hastaya KML tanısı konuldu. Hastaya imatinib 400 mg/gün başlandı. Tedavi ile lökositozu gerileyen hastanın 3 ay sonra periferik kandan bakılan p210 transkripti %2,72 saptandı ve iyi yanıt olarak yorumlandı. 6. ayda bakılan ise %2,16 oranında olup suboptimal yanıt ile uyumluydu.

Tanı sonrası yaklaşık 1. yılda hastanın yeniden lökositozu ($18,14 \times 10^3/\mu\text{L}$) ve lenfositozu ($12,0 \times 10^3/\mu\text{L}$) gelişti. Periferik yaymada %19 lenfoblast izlenmesi üzerine yapılan akım sitometrik incelemede CD10 %90, TdT %91, CD19 %97, CD20 %62, MPO %0 saptandı. Kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücreli histiositozis ve megakaryositlerde artış gösteren subkortikal kemik iliği izlendi. Periferik yayma ve akım sitometri bulguları ışığında B-ALL transformasyonu olarak değerlendirilen hastaya dasatinib 140 mg/gün ve EWALL protokolü başlandı.

İndüksiyon sonrasında periferik kandan yapılan FISH analizinde t(9;22) gözlenmedi ve MRD negatif (1×10^{-4}) saptandı. 1. konsolidasyon sonrasında yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi remisyon olarak değerlendirildi. 2. konsolidasyon sonrasında periferik kandan bakılan p210 transkripti %0,03 saptandı. 3. konsolidasyon sonrası nötropenik ateş gelişen hastanın toraks BT incelemesinde invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) lehine konsolidasyon ve nodüler opasiteler ve masif plevral efüzyon saptandı. İPA için hastaya vorikonazol başlandı. Masif plevral efüzyon için torakal pigtail kateter takıldı. Plevral sıvıdan gönderilen tetkikler eksuda ile uyumlu sonuçlandı, sitolojide malign hücre izlenmedi. Defalarca yapılan plevral sıvı aerob, anaerob, tüberküloz ve mantar kültürlerinde üreme olmadı, aspergillus antijeni negatif saptandı. Bu bulgular doğrultusunda plevral efüzyon dasatinib ilişkili olarak değerlendirildi ve masif plevral efüzyon olması nedeniyle dasatinib kesilerek hastaya bosutinib 500 mg/gün başlandı. İzlemde akciğer görüntülemelerindeki İPA bulguları gerileyen hastanın antifungal tedavisi 6 haftaya tamamlandı. Bosutinib altında efüzyonda gerileme olmayan hastada ponatinib 45 mg/gün tedavisine geçildi ve efüzyon için 48 mg/gün metilprednizolon başlandı. Şu an için

ponatinib ve kortikosteroid tedavileri ile takip edilen hastanın plevral efüzyonunda hafif gerileme mevcut olup izlemi halen kliniğimizde devam etmektedir.

Tartışma ve Sonuç

GH'de hematolojik malignite sıklığının arttığı bilinmekle beraber, kanser gelişiminin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. En yaygın hipotez bozulmuş hücrel mikroçevrenin tümör oluşumundan sorumlu olduğudur. Bozulan etmenler arasında bazı sitokin ve kemokinlerin belirgin şekilde yükselmiş seviyeleri, aktive olmuş M2 makrofajlar, anormal yanıtı T-lenfositler ve sayıca azalmış NK hücreleri yer alır. GH ve KML birlikteliği literatürde oldukça nadir olmakla beraber muhtemelen aynı mekanizmalar bu birliktelik için de söz konusudur. Bizler bu vaka raporunda GH ile KML birlikteliğine dikkat çekmenin yanı sıra, erken dönemde ALL transformasyonu gözlenmesi sebebiyle, var olan bir metabolik hastalığın agresif gidişatlı KML'ye yol açabileceğini de vurgulamayı amaçladık. Dolayısıyla GH gibi metabolik hastalıklar ile izlenen hastalarda hematolojik malignite gelişimi açısından dikkatli olunmalı ve bu hastalar özellikle agresif gidişat ihtimali açısından yakın izlenmelidir.

PHILADELPHIA KROZOMOZOMU POZİTİF AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİ VAKASINDA DÜŞÜK YOĞUNLUKLU KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANIMINA TAM YANIT

Uzm. Dr. Bera Ömer UĞURLU¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK², Haluk DEMİROĞLU¹, Hakan GÖKER¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Philadelphia (Ph) kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (ALL) vakalarında sitotoksik kemoterapi ile tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) birlikte kullanımı prognoz ve sağkalımda iyileşme sağlamıştır. Potent TKİ ile birlikte bispesifik monoklonal antikorların birlikte kullanılması sitotoksik kemoterapi olmaksızın tam yanıt sağlayabilmesi açısından yüzdürücü sonuçlar vermektedir (1). Bu olguda düşük yoğunluklu sitotoksik kemoterapi ile TKİ kullanımına tam yanıt sağlanan ve haploidentik kök hücre nakli yapılan bir Ph pozitif ALL olgusu sunulmuştur.

Vaka sunumu: Elli iki yaşında kadın hasta Nisan 2024’de başlayan kuyruk sokumunda ağrı ve halsizlik şikayeti ile özel bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Şikayetleri 15 gün içerisinde artış göstermiş. Özgeçmişinde hipotiroidi dışında dahili hastalığı bulunmamaktaymış. Yapılan tam kan sayımında hemoglobin 11.5 gr/dl, lökosit $7 \times 10^3 /\mu\text{l}$, trombosit $112 \times 10^3 /\mu\text{l}$ saptanmış. C reaktif protein düzeyi 256 mg/L görülmüş. Yapılan periferik yaymasında atipik dar sitoplazmalı, bir kısmı granüllü lenfoid hücreler görülmüş. Eritroid seride displastik bulgular izlenmemiş. Çekilen sakrum ve koksiks manyetik rezonans incelemede kemik iliği hiperplazisini telkin eder bulgular görülmüş ve sinyal intensitesinin azalması nedeniyle ön planda hematolojik malignensi düşünülmüş.

Hasta kendi isteği ile merkezimize başvurdu. Bakılan vital incelemesinde 37.5 derece vücut sıcaklığı dışında vital anormalliği yoktu. Yapılan tam kan sayımında hemoglobin 11.0 gr/dl, lökosit $7.5 \times 10^3 /\mu\text{l}$, trombosit $108 \times 10^3 /\mu\text{l}$ saptandı. Periferik yaymasında atipik lenfoid natürde olduğu düşünülen, bir kısmı şüpheli blastik olabilecek hücreler izlendi. Hastadan kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve akım sitometrik inceleme planlandı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde kesitlerde yaygın nekroz ve nekrobiyotik değişiklikler görülmesi üzerine immünofenotipleme başarılı olmadı ancak az sayıda bakılan hücrenin blastik natürde olduğu düşünüldü. Hastadan yeni kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılması önerildi.

İkinci kez yapılan kemik iliğinde de benzer bulgular görülmesi üzerine immün fenotiplemede başarılı olunamadı. Akım sitometrik incelemede görülebilen blastik hücre popülasyonunda CD10, CD19, CD 34, HLA DR ve TDT ile kuvvetli boyanma görüldü. Hastada kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve akım sitometrik incelemeleri sonunda B hücre fenotipinde ALL düşünüldü. Yapılan genetik incelemede yeterli metafaz elde edilemediği için karyotip analizi gerçekleştirilemedi. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde hücrelerin %95’inde t (9;22) pozitif saptandı. ALL FISH analizinde 11q23.3 bölgesinde reanjman gözlenmedi ancak %40 oranında sinyal artışı mevcuttu. T (4;11) bölgesi için translokasyon gözlenmedi ancak AFF1 bölgesinde %45 oranında sinyal artışı mevcuttu. Ph transkriptinin PCR analizinde p190 pozitif olduğu, p210 negatif olduğu görüldü.

Hastaya Ph + B-ALL tanısı ile EWALL indüksiyon rejimi + 600 mg imatinib başlandı. İndüksiyon rejiminin sonunda hastanın kemik iliği aspirasyon biyopsisi morfolojik olarak remisyonda izlendi. İndüksiyon rejiminin sonunda bakılan ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) 1×10^{-4} ’den düşük olarak saptandı. Hastaya Ph+ pozitifliği nedeniyle allojenik kök hücre nakli

kararı alındı. Hastanın tedavisine EWALL konsolidasyon rejimi ile devam edildi. EWALL 1. Konsolidasyon rejiminin sonunda takibinde MRD negatifliği devam etmekte idi ve takipte gönderilen p190 transkript düzeyi de negatif saptandı.

Hastaya 3 kür daha EWALL konsolidasyon verilerek totalde 4 konsolidasyon rejimi verildi ve 8 doz intratekal profilaksi uygulandı. 4. kür EWALL konsolidasyon sonunda nötropenik ateş ve trombositopeniye bağlı epistaksis ile yatışı oldu. Antibiyoterapi, büyüme faktörü desteği ve trombosit desteği ile tedavisi tamamlandıktan sonra taburcu edildi. Allojenik kök hücre nakli kararı alınan hastaya aile içi ve Türk Kök taramasında tam uyumlu verici bulunamadı. Bu sebeple ile 6/10 uyumlu oğlundan busulfan-fludarabin-ATG hazırlık rejimi ve posttransplant siklofosfamid ile kök hücre nakli gerçekleştirildi. Nakilin 15. gününde nötrofil engraftmanı sağlandı, 18. günden itibaren eritrosit transfüzyon ihtiyacı ortadan kalktı ancak trombosit engraftmanı gerçekleşmedi ve 3 günde bir düzenli trombosit transfüzyon ihtiyacı mevcuttu. Bu gerekçe ile kök hücre nakli sonrasında etkin trombosit düzeyi sağlamak için eltrombopag 50 mg olarak başlandı. Eltrombopag tedavisi altında trombosit düzeyleri $80.000 \times 10^3 /\mu\text{l}$ olarak sağlanması üzerine hasta taburcu edildi.

Vaka şuan remisyonda izlenmektedir. Post transplant dönemde takipteki kimerizm düzeyi %99'dur ve p190 transkript düzeyi negatif olarak takip edilmektedir. Nakil sonrası idame 400 mg imatinib tedavisi başlanan hastada orbital ödem gelişmesi ve kozmetik problem yaratması nedeniyle dasatinib tedavisine geçişi planlanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Ph + ALL vakalarına tirozin kinaz inhibitörlerinin eklenmesi ile tedaviye alınan yanıtlar olumlu yönde artış göstermektedir (1). Düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu kemoterapi rejimleri kullanılmış Ph + ALL vakaları karşılaştırıldığında yüksek yoğunluklu kemoterapi kolunda majör moleküler yanıtlar daha hızlı alınmaktadır; ancak uzun dönem takiplerde relapssız sağ kalım ve genel sağ kalımda anlamlı fark oluşmayabilir (2). Bu bilgiler Ph + ALL vakalarında düşük yoğunluklu kemoterapi ve optimal doz tirozin kinaz inhibitörü kullanımının her zaman akılda tutulması gereken önemli bir nokta olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, imatinib, tirozin kinaz inhibitörü, kemoterapi

Kaynakça:

1. Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia-From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens: A Review. JAMA Oncol. 2022;8(9):1340-8.
2. Lee JM, Kim DY, Cho HJ, Moon JH, Sohn SK, Shin HJ, et al. Reduced-intensity chemotherapy with tyrosine kinase inhibitor followed by allogeneic transplantation is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Korean J Intern Med. 2025;40(1):124-34.

NADİR GÖRÜLEN BİKLONAL GAMOPATİLİ MİYELOM VAKASI

Uzm. Dr. Elmir İSRAFILOV¹, Mehmet ERGİN¹, Kamil ZARNISHANOV¹, Ümit Yavuz MALKAN¹, Haluk DEMİROĞLU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Multipl miyelom(MM), kemik iliğinde plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ve ilişkili organ hasarı ile karakterize bir plazma hücre malignitesidir(1). Genellikle miyelomlu hastalar serum ve/veya idrarda bir ağır zincir ve bir hafif zincirden oluşan tek bir monoklonal protein ile görülür. Hastaların %5'inden azında birden fazla monoklonal protein tanımlanabilir(2). Biklonal miyelom, serum veya idrar protein elektroforezi (SPEP/UPEP) ve immünfiksasyon (IFX) ile veya uzman hematopatologlar tarafından yorumlanan patolojik raporlarda iki klonun varlığı ile tanımlanır. Ayrıca klonlar farklı ağır zincir izotipinde (örn. IgG, IgA veya IgM), aynı ağır zincir izotipinde uyumsuz FLC'de (örn. IgG kappa ve IgG lambda) veya ağır zincir izotipinin yanı sıra uyumsuz serbest hafif zincir (FLC) (örn. IgG kappa ve serbest lambda) şeklinde rastlanabilir. Literatürde miyelom hücrelerinin hem kappa hem de lambda hafif zincirini ifade ettiği bulunan çok az sayıda bildirilmiş vaka vardır(3). Ne yazık ki, bu vakaların çoğu, bu paraproteinlerin aynı bireydeki bir veya iki bağımsız miyelom klonunun ürünü olup olmadığını doğrulamak için yeterli ayrıntıda incelenmemiştir. Nadirliğide göz önüne alındığında, biklonal miyelomlu hastaların tedaviye yanıtı ve sağ kalımı hakkındaki veriler vaka raporları ve küçük vaka serileriyle sınırlıdır(4).

Olgu: Bilinen Hipertansiyonu, Tip 2 Diabetes Mellitusu ve Benign Prostat Hiperplazisi olan 78 yaşında erkek hasta, geriatri bölümü tarafından tetkiklerinde anemisi, albümin/globulin oranının ters dönmesi , kalsiyum yüksekliğinin üst sınırdan ve batına yönelik çekilen Bilgisayar Tomografide (BT) pelvik kemiklerde multiple miyelom ile uyumlu litik lezyonlarının olması üzerine tarafımıza-hematoloji polikliniğine refere edildi. Hastanın tarafımızca bakılan serum kreatinin: 1,2 mg/dl , Kalsiyum: 10.8 mg/dl, Hemoglobulin:10 gr/dl, Beta-2 Mikroglobulin:3141 ng/ml , Albümin: 3,72 g/dl , Globulin: 4,36 g/dl, Monoklonal Bant: 2,19 g/dl , İgA: 21,4 g/l ,İgG: 7,27 g/l, İgM:< 0,187 g/l, Lambda hafif zincir,serbest(kan) :18,9 mg/l , Kappa hafif zincir, serbest(kan): 129 mg/l , İmmünfiksasyonda (kan) : Serum İFE ' de beta bölgesinde Monoklonal İgA Lambda izlendi. Hasta 24 saatlik idrar tetkiki vermek istemedi. Düşük doz BT ' de: Sağ 4.kosta posterolateralinde plazmositom ile uyumlu kitle , sol femur distal diyafizinde sklerotik kemik lezyonu tespit edildi. Hastadan kemik iliği aspirasyon ,biyopsi ve Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) istendi. Hematopatologlarımızın kemik iliği patoloji yorumu : Kappa ve lambda ile plazma hücre popülasyonunun büyük kısmı lambda monotipi gösterirken , kappa ile de monotipik popülasyon saptanmıştır.Her iki popülasyonda da CD56 pozitifdir.CD138 ile tabakalar halindeki ilik mesafesinin toplamda %60 kadarını ilgilendiren hücre popülasyonu görülmüş.Aspirasyonda plazma hücre oranı alandan alana değişmekte bazı alanlarda %20, bazı alanlarda tabakalar halinde %90 ' a ulaşmaktadır. Diffüz atipik plazma hücre popülasyonu içeren normo-hiperselüler kemik iliği, multiple miyelom ile uyumlu ,biyopsi ve aspirasyon olarak yorumlanan hastanın, Revised International Staging System (R-ISS) evresi: 1 olarak . Hastanın kreatinin değerleri dikkate alınarak Bortezomib-Siklofosamid-Dexametazon(VCD) tedavisi ile takipe alınmasına karar verildi.

Sonuç: Biklonal miyelom monoklonal tiplerden önemli ölçüde farklı değildir.Biklonal Miyelom hastalarında ikinci bir klonun varlığı, birinci basamak tedaviye yanıt oranlarını veya

sağ kalım oranlarını etkilemiyor gibi gözüksede, bu klonların genetik özellikleri ve bunların sonraki nükslerin saldırganlığını nasıl etkileyebileceği konusunda açık sorularar vardır.

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15(12):e538–e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
2. Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR, Dispenzieri A, Kumar S, Lazarus HM, Rajkumar SV (2011) Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. *Blood* 118(11):2985–2987. doi:10.1182/blood-2011-04-349175
3. Choi YJ, Wong MS. Double light-chain production by leukemic cells of common clonal origin: a case report with review of pertinent literature. *Am J Hematol.* 1981;11:93–8. doi: 10.1002/ajh.2830110111.
4. Banerjee A, Pimpalgaonkar K, Christy AL (2016) A rare case of multiple myeloma with biclonal gammopathy. *J Clin Diagn Res* 10(12):BD03–BD04. doi:10.7860/JCDR/2016/22466.8984

ALLOJENİK NAKİLLİ HASTADA SİKLOSPORİNLE İNDÜKLENEN POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPOTİ SENDROMU

Uzm Dr. Burçak DEMİR¹, İsa YALÇINKAYA², Gül BIÇAK², İstemi SERİN², Öznur TÜRKAŞLAN³, Şeniz ÖNGÖREN³

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş;

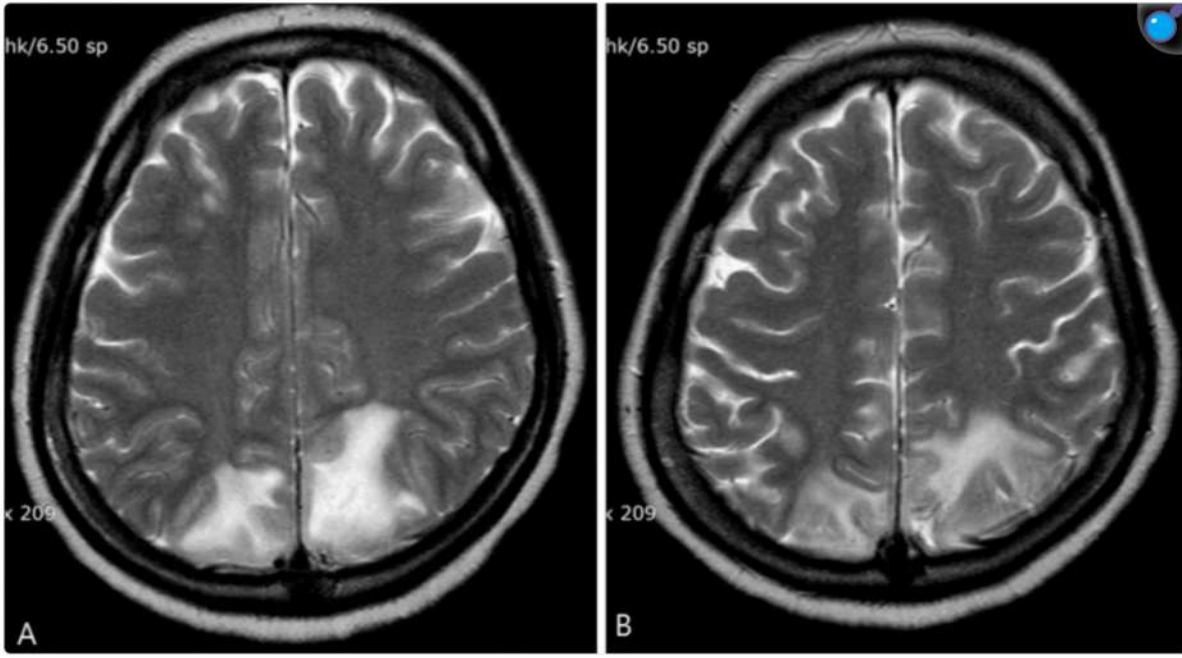
Siklosporin, immünsüpresyon amaçlı kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) ile ilişkisi ilk olarak 1987’de Adams ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. PRES, baş ağrısı, hipertansiyon, nöbet gibi çoklu nörolojik semptom ile beyin beyaz cevher bölgesinde vazojenik ödemle karakterize radyolojik anormallikler içeren bir tablodur. Bu yazıda, allojenik kök hücre nakli sonrası immünsüpresif tedavi alan bir hastada, sikloporin ilişkili posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) bildirmektediriz.

Olgu;

MDS/MPN tanılı R-IPSS:4, DIPPS-plus:4 olan 45 yaşında Afrikalı kadın hasta erkek kardeşinden allojenik nakil sonrası cilt+Gis GVHD’ si ile takip edilmekteydi. D+30’da GİS GVHD’ sine bağlı ileus tablosuyla interne edildi. Hastaya prednol 80mg başlandı ve öncesinde oral kullandığı siklosporin sabah:50mg akşam:75 mg, iv forma geçildi. Siklosporin dozları ilaç düzeyine göre revize edilerek tedavisi devam etti. İleus tablosu düzelen hastada D+54’de ani görme kaybı şiddetli baş ağrısı şikayeti oldu. PRES ön tanısıyla yapılan görüntülemelerinde difüzyon MR’da ‘bilateral oksipital kortekste moderate kısıtlı diffüzyon ve T2/flair sinyal artışı posterior reversibl ensefalopati sendromunu (PRES) desteklemektedir’ şeklinde yorumlandı. Sonrasında hastada jeneralize tonik klonik nöbet gelişmesi üzerine hastaya Levatirasetam başlandı. Akut hipertansiyon ve siklosporin uygulamasını konvülsif ensefalopatinin olası nedenleri olarak değerlendirdik. Hastanın siklosporin tedavisi kesildi. Hastanın nörolojik semptomları yaklaşık 1 hafta içinde azaldı, 1 ay sonraki kontrol MR’ında sinyal artışının regrese olduğu gözlemlendi.

Sonuç;

Sunulan vakada siklosporin tedavisinin kesilmesinin ardından klinik durumda iyileşme ve radyolojik bulguların gerilemesi PRES teşhisi destekledi. PRES sendromunun allojenik nakilli hastalarda görülme insidansı %7-9 olarak bildirilmiştir. Genellikle allojenik nakil sonrası ilk 1 ay içinde daha sık görülmekle birlikte, ilk bir yıl içinde gözlenebilen bir durumdur. İlaç düzeyinden bağımsız bu toksisitenin görülmesi baskılanmış bağışıklığı toksisiteye zemin hazırladığını düşündürmektedir. Allojenik nakilli hastalarda ilaç düzeyinden bağımsız nörolojik sendrom görülmesi durumunda akla gelmesi gereken bir tablodur. Nitekim erken tespit edilip, toksisite oluşturan ilacın derhal kesilmesi kalıcı sekel olasılığına engel olacaktır.



A: Posterior parieto-okspital alanın bilateral beyaz cevherinde yüksek sinyal yoğunluğuna sahip alanı gösteren aksiyel T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)/Hastanın ilk görüntülemesi

B: Dört hafta sonra, siklosporin kesilmesinden sonra belirgin iyileşme gösteren aksiyel T2 ağırlıklı MRG.

Kaynaklar:

- 1.Adams DH, Ponsford S, Gunson B, Boon A, Honigsberger L, Williams A, ve diğerleri. Karaciğer naklini takiben nörolojik komplikasyonlar. *Lancet*. 1987;1:949–951. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90294-7.
- 2.Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, ve diğerleri. Siklosporin alan allojenik kemik iliği nakli hastalarında nörolojik komplikasyonlar. *Kemik İliği Nakli* 1991 ; 8 : 393-401
3. Zimmer WE, Hourihane JM, Wang HZ, ve diğerleri. Allojenik kemik iliği transplantasyonundan sonra siklosporin nörotoksitesisi üzerinde insan lökosit antijeni farklılığının etkisi. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 ; 19 : 601-08 , tartışma 609-10
4. Bartynski WS, Zeigler ZR, Shaddock RK, ve diğerleri. Transplantasyon öncesi şartlandırmanın allojenik kemik iliği transplantasyonunda siklosporin veya FK-506 nörotoksitesinin oluşumuna etkisi. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 261 –69

ALFA-TALASEMİ VE ORAK HÜCRE TAŞIYICILIK BİRLİKTELİĞİNDE MİKROSİTOZA BAĞLI YANLIŞ YÜKSEK TROMBOSİT SAYIMI

Dr. Naciye GÜDÜK¹, Yahya BÜYÜKAŞIK²

¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

²Hematoloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Giriş

Hematolojik incelemenin temel parametrelerinden biri olan trombosit sayısı, mikrositoz gibi eritrosit anormallikleri varlığında otomatik laboratuvar cihazları tarafından yanlış ölçülebilir. Alfa-talasemi başta olmak üzere Talasemilerde, belirgin mikrositoza yol açarak yanlış trombosit sayımlarına neden olabilir (1). Bu vakada, çok düşük MCV düzeyiyle seyreden mikrositozun yanlış yüksek trombosit sayımlarına yol açtığı ve bu durumun esansiyel trombositoz tablosu izlenimi uyandırdığı bir vakayı sunmaktayız.

Olgu

23 yaşında kadın, anemi ve kronik yorgunluk şikayetiyle başvurdu.

Çocukluktan beri aralıklı kan transfüzyon öyküleri mevcut hasta 7 yaşındayken, şiddetli karın ağrısı ve apandisit şüphesi dolayısıyla yapılan değerlendirmede hematolojik hastalıklar açısından incelenmek üzere sevk edildiği Çocuk Hematolojide yapılan tetkiklerde kronik anemi ve trombositoz saptanmış.

Hasta 10-16 yaşları arasında hidroksiüre tedavisi almış ancak fayda görmemiş. Sonrasında hastaya folik asit, düşük doz aspirin tedavisi başlanmış. O dönemde bakılan tetkiklerinde hemoglobin 7,5 g/dL, hematokrit %21, MCV 49,1 fL ve trombosit sayısı 5.078.000/μL tespit edilmiş.

Hastanın tarafımızla başvurusunda ileri değerlendirme gerekliliği dolayısıyla gönderilmiş periferik kan yayması değerlendirmesinde, altta yatan hemoglobinopatiyi vurgulayacak şekilde, Howell-Jolly cisimleri, bazofilik stippling, anizositoz, damla hücreler ve hedef hücreler ile belirgin mikrositoz görüldü. Yayımda trombosit sayısı normal seviyelerde görülmüş ancak eritrositlerdeki ileri düzeydeki mikrositoz (*Görsel 1*) nedeniyle otomatik cihazların ölçüm hatasına bağlı tam kan sayımında trombosit sayımının yanlış olarak yüksek sonuçlandığı tespit edildi.

Periferik kan yayması analiz sonuçlarını desteklemek adına yapılan kemik iliği aspirasyon-biyopsi incelemesiyle miyeloproliferatif hastalıklar dışlandı. Jak2, CALR ve MPL mutasyon analizleri negatif sonuçlandı. Ek genetik analizlerle, orak hücre ve alfa talasemi çift heterozigotluğu tanımlandı.

Tartışma

Mikrositoz, özellikle talasemide otomatik laboratuvar cihazlarının yanlış yüksek trombosit sayımına neden olan sebeplerden biridir. Mikrositozlu hastalarda cihazlar, mikrositik eritrositleri trombosit olarak yanlış sınıflandırabilir, bu da yanlış yüksek trombosit sayımlarına yol açar (1, 2).

Mikrositoz nedeniyle yanlış yüksek trombosit sayımlarının olası klinik sonuçları dikkate değerdir. Bu tür laboratuvar sonuçlarının yanlış yorumlanması, gereksiz ileri incelemelere, kemik iliği biyopsilerine ve uygunsuz sitoreduktif tedavi uygulamalarına yol açabilmektedir (3). Tam kan sayımı parametrelerinde herhangi bir anormallik saptandığında, otomatik cihaz ölçümlerine bağlı olası hataların dışlanması için periferik yaymalarının dikkatlice incelenmesi gerekmektedir.

Ayrıca, hemoglobinopatiler için genetik tarama, anormal eritrosit morfolojisi bulunan vakalarda gereklidir. Genetik doğrulama, gerçek trombositoz ile laboratuvar hatalarını ayırt etmeye yardımcı olur, böylece yanlış tanı ve gereksiz tedaviden kaçınılabilir (4).

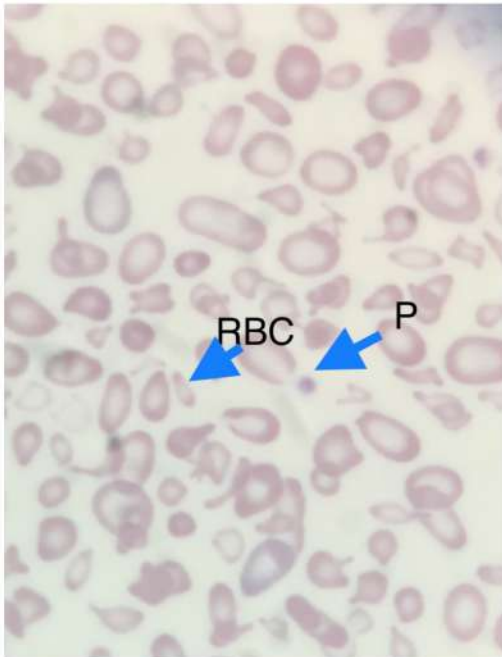
Sonuç

Bu vaka, tam kan sayımındaki anormal laboratuvar bulguları olan hastalarda manuel periferik yayma değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır. Olası laboratuvar hatalarının farkında olmak, yanlış tanıyı önlemek ve hastanın doğru yönetilmesinin sağlanmasına katkı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Mikrositoz; Talasemi; Orak hücreli anemi; Trombositoz; Laboratuvar hatası

Kaynaklar

1. Zahid MF, Alsammak MS. Spurious Thrombocytosis in the Setting of Hemolytic Anemia and Microcytosis Secondary to Extensive Burn Injury. *Turk J Haematol*. 2018 Aug 3;35(3):205-206. doi: [10.4274/tjh.2017.0466](https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0466). Epub 2018 Feb 2. PMID: 29391327; PMCID: PMC6110454.
2. Slota AA, Malik D, Hall D. Pseudo-Thrombocytosis Caused by Extreme Microcytosis in a Patient with Alpha Thalassemia Trait. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020 Oct;36(4):779-780. doi: [10.1007/s12288-020-01297-6](https://doi.org/10.1007/s12288-020-01297-6). Epub 2020 Jun 8. PMID: 33100731; PMCID: PMC7573008.
3. Gulati G, Uppal G, Gong J. Unreliable Automated Complete Blood Count Results: Causes, Recognition, and Resolution. *Ann Lab Med*. 2022 Sep 1;42(5):515-530. doi: [10.3343/alm.2022.42.5.515](https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.5.515). PMID: 35470271; PMCID: PMC9057813.
4. Lynch EC. Peripheral Blood Smear. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 155. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263/>



Görsel 1: Periferik yaymada eritrosit ve trombosit morfolojisi

OSTEOBLASTİK KEMİK METASTAZLARINA BAĞLI KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ GERÇEKLEŞTİRİLEMEYEN BİR OLGU

Dr. Naciye GÜDÜK¹, Yahya BÜYÜKAŞIK²

¹*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

²*Hematoloji Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

Giriş

Osteoblastik kemik metastazları, ileri evre meme kanserinde sıkça karşılaşılan bir durumdur ve kemik iliğini baskılayarak trombositopeni, anemi gibi hematolojik bozukluklara yol açabilir (1). Kemik iliği biyopsisi, hematolojik bozuklukların değerlendirilmesi ve tanı koyulması açısından yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ancak metastazlar nedeniyle uygun biyopsi bölgesi bulmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu vaka, osteoblastik metastazlar nedeniyle kemik iliği biyopsisinin yapılamadığı bir durumu ele almaktadır.

Olgu Sunumu

Elli dört yaşında kadın hasta, 2017’de kemik, orbita, karaciğer metastatik meme kanseri tanısı almış. Tedavi sürecinde Tamoksifen, Famera, Valamor, Afinitor kullanılmış. Takipte Mayıs 2022’ye gelindiğinde Capeda başlamasıyla birlikte trombosit seviyesinde düşüş başlamış. Nisan 2023’te Endoxan eklenmiş, Şubat 2024’e gelindiğinde trombosit seviyesinde belirgin düşüklük görülmeye başlanmış.

Trombositopeniye yönelik ileri değerlendirme açısından yönlendirildiği Hematoloji bölümünce takibe alındı. Hepatosplenomegali, enfektif süreçler, artrit bulguları yoktu. Periferik kan yayması incelemesi düşük trombosit sayısını doğrular nitelikteydi, myelodisplastik sendromlar açısından anlamlı değildi.

Trombositopeni etiyolojisini aydınlatmaya yönelik kemik iliği aspirasyon-biyopsisi yapılması uygun görüldü. Tekrarlayan denemelere karşın iliak kanada yönelik girişimler, metastatik kemik segmentlerinin sebep olduğu sertlik dolayısıyla başarılı olamadı. Nihayetinde sternal yoldan aspirasyon elde edilebildi ancak dry-tap vasıftaydı. Yapılan radyografik incelemelerde, osteoblastik kemik metastazlarıyla uyumlu bulgular gözlemlendi (*Görsel 1*). Osteoblastik metastazların yaygınlığı nedeniyle, biyopsiye uygun bölge bulunamadı.

Tartışma

Osteoblastik metastazlar, meme kanseri başta olmak üzere ileri evre kanserlerde görülebilen ve kemik iliğini baskılayarak hematolojik bozukluklara yol açabilen önemli bir klinik durumdur (2). Trombositopeni, kemik iliği baskılanmasının erken bulgularından biri olup onkolojik tedavi sürecinde yakından izlenmesi gereken bir durumdur (3).

Kemik iliği biyopsisi, trombositopenik vakalarda onkoloji hastasının rezerv durumunun belirlenmesi açısından önemli bir tanı aracıdır ancak osteoblastik metastazlar nedeniyle biyopsi yapılacak uygun bir bölge bulunamaması, tanı sürecini zorlaştırabilir ve tedavi planlamasını etkileyebilir.

Sonuç

Bu vaka, trombositopeni etiyolojisi araştırmasında osteoblastik kemik metastazları nedeniyle kemik iliği biyopsisinin yapılamadığı bir durumu örneklemektedir. Osteoblastik metastazlar, kemik ve kemik iliği yapısını etkileyerek biyopsi gibi girişimsel tanısal yöntemlerin uygulanmasını güçleştirebilmektedir.

Kaynakça

1. Ro Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med. 2004 Apr 15;350(16):1655-64. doi: 10.1056/NEJMra030831. PMID: 15084698.
2. Scimeca M, Trivigno D, Bonfiglio R, Ciuffa S, Urbano N, Schillaci O, Bonanno E. Breast cancer metastasis to bone: From epithelial to mesenchymal transition to breast osteoblast-like cells. Semin Cancer Biol. 2021 Jul;72:155-164. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.01.004. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32045651.
3. Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. Thromb Res. 2018 Apr;164 Suppl 1:S89-S93. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.001. PMID: 29703490.



Görsel 1: Hastanın yaygın osteoblastik metastazlarının direkt grafi görüntüsü

İMATİNİB TEDAVİSİNE DRAMATİK YANIT ALINAN AKSELERE KRONİK NÖTROFİLİK LÖSEMİ VAKASI

Uzm. Dr. Mehmet ERGİN¹, Meral ILGAZ¹, Elmir İSRAFİLOV¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK¹, Osman İlhami ÖZCEBE¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Kronik nötrofilik lösemi (KNL), baskın olarak olgun nötrofilik lökositöz ve kemik iliğinde granülositik hiperplazi ile karakterize BCR-ABL1 (Philadelphia kromozomu) negatif bir miyeloproliferatif neoplazmdir (1). Lökosit sayısının $25 \times 10^9/L$ üzerinde olması ve bunların %80'den fazlasını olgun nötrofillerin oluşturması, nötrofil öncüllerinin %10'un altında olması KNL'nin önemli özellikleri olup tanısı için diğer miyeloproliferatif hastalıkların dışlanması gerekmektedir (2). Hidroksiüre ile kontrol altındayken akselere olan ve imatinib tedavisine dramatik yanıt alınan bir KNL vakası sunulmaya değer görülmüştür.

VAKA

Bilinen kronik hastalığı olmayan 48 yaş kadın hasta 2 yıl önce dış merkeze başvurduğunda lökosit: $231 \times 10^3/\mu L$, nötrofil: $194 \times 10^3/\mu L$ (%83), lenfosit: $10 \times 10^3/\mu L$ (%4), eozinofil: $20 \times 10^3/\mu L$ (%8), monosit: $4,8 \times 10^3/\mu L$ (%2), hemoglobin: 7,3 gr/dl, trombosit: $72 \times 10^3/\mu L$ olarak saptanmış. Bunun üzerine hastaya yapılan kemik iliği biyopsisinde hipersellüler kemik iliği izlenmiş olup blast oranı %2 olarak değerlendirilmiş, periferik kanda nötrofil ağırlıklı belirgin lökositözu olan hastada mevcut patolojik bulgular ön planda miyeloproliferatif neoplazi (kronik myeloid lösemi, kronik nötrofilik lösemi) düşündürmüştür denilmiş. Sitogenetik 46XX olarak saptanmış ve bakılan genetik tetkiklerinde JAK, BCR/ABL, SF3B1, FIP1L1, CHIC2, PDGFR- α , PDGFR- β negatif olarak görülmüş. Dalak 17 cm olarak ölçülmüş. CSF3R mutasyonu çalışılamamış. Kronik nötrofilik lösemi düşünülen hastaya hidroksiüre tedavisi başlanmış. Hidroksiüre tedavisi ile lökositözu düzelen ve hematolojik yanıt sağlanan hasta takip için merkezimize başvurdu ve 2 yıl kadar hidroksiüre ile hastalık kontrol altında giderken 2. yılın sonunda hastada lökositöz geliştiği görüldü. Kan sayımında lökosit: $36,3 \times 10^3/\mu L$, nötrofil: $20,4 \times 10^3/\mu L$ (%56), lenfosit: $2,6 \times 10^3/\mu L$ (%7), eozinofil: $6,45 \times 10^3/\mu L$ (%17,8) monosit: $6,76 \times 10^3/\mu L$ (%18,6) olarak saptandı. Yeniden yapılan kemik iliğinde sellülarite %90 olarak görüldü aspirasyon yaymalarında blast oranı %5'in altındaydı ve myeloid seride sola kayma ile hafif megaloblastik displastik değişiklikler dışında özellik yoktu. Yeni gelişen monositoz ve eozinofilinin eşlik ettiği hastalık akselerasyonu tablosunda hastaya imatinib tedavisi başlandı ve dramatik yanıt alındı. Tedavi başlangıcından 1 hafta sonra bakılan tetkiklerde lökosit: $7,59 \times 10^3/\mu L$, nötrofil: $4,5 \times 10^3/\mu L$ (%59), lenfosit: $2 \times 10^3/\mu L$ (%27) eozinofil: $0,13 \times 10^3/\mu L$ (%1,7), monosit: $0,86 \times 10^3/\mu L$ (%11,3), hemoglobin: 8,5 gr/dl, trombosit: $77 \times 10^3/\mu L$ olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Hidroksiüre KNL tedavisinde ilk sırada en sık kullanılan ajan olmuştur ve hastaların çoğunda bu ilk sıra tedaviye yanıt alınmıştır (3,4). Ancak hastaların büyük kısmı takiplerinde ikinci sıra

tedavilere ve neredeyse üçte biri de üçüncü basamak tedavilere ihtiyaç duymuştur. İnterferon-alfa (IFN- α), hipometile edici ajanlar, ruksolitininib, talidomid, kladribin ve imatinib ise KNL tedavisinde kullanılan diğer ajanlar olmuşlardır (2). İmatinib, FIP1L1-PDGFR- α füzyonu pozitif miyeloid neoplazmları olan hastaların tedavisi için onaylanmıştır ve bu hastalar tipik olarak periferik kan eozinofilisi ile kendini gösterir(5). Sunulan vakamızda FIP1L1-PDGFR- α negatif olmasına rağmen akselere dönemde eozinofili ortaya çıkmıştır ve verilen imatinib tedavisine dramatik yanıt alınmıştır.

SONUÇ

KNL, sınırlı etkili tedavi yöntemlerine sahip nadir, genellikle klinik olarak agresif bir miyeloid malignitedir ve imatinib tedavide bir seçenek olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ruan GJ, Smith CJ, Day C, Harmsen WS, Zblewski DL, Alkhateeb H, Begna K, Al-Kali A, Litzow MR, Hogan W, Szuber N, Gangat N, Patnaik MS, Pardanani A, Elliott MA, Tefferi A, Go RS, Shah MV. A population-based study of chronic neutrophilic leukemia in the United States. *Blood Cancer J.* 2020 Jun 15;10(6):68. doi: 10.1038/s41408-020-0334-1. PMID: 32541648; PMCID: PMC7296009.
2. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management. *Am J Hematol.* 2022 Apr;97(4):491-505. doi: 10.1002/ajh.26481. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35089603.
3. Elliott MA , Hanson CA , Dewald GW , Smoley SA , Lasho TL , Tefferi A . WHO tarafından tanımlanan kronik nötrofilik lösemi: 12 vakanın uzun vadeli analizi ve literatürün eleştirel bir incelemesi . *Lösemi* . 2005 ; 19(2):313-317.
4. Szuber N , Finke CM , Lasho TL , ve diğerleri. CSF3R mutasyonlu kronik nötrofilik lösemi: 19 ardışık hastada uzun vadeli sonuç ve sağkalım için risk modeli . *Blood Cancer J.* 2018; 8(2):21.
5. Nitin Jain , Joseph D. Khoury , Naveen Pemmaraju , Praveen Kollipara , Hagop Kantarjian , Srdan Verstovsek; Kronik nötrofilik kayıp ve FIP1L1-PDGFR- α 'nın yeniden düzenleme şüphesi olan bir hastada imatinib tedavisi. *Kan* 2013; 122 (19): 3387–3388. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-516500>.

MEME, KARACİĞER, PANKREAS, KEMİK TUTULUMUYLA TANI ALMIŞ İZLEMİNDE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ NÜKSÜ SAPTANAN BURİTT LENFOMA OLGU SUNUMU

Uzm. Dr. Hakan ORAL¹, Alkım YOLCU¹, Ece ÖZOĞUL², Ümit Yavuz MALKAN¹, Hakan GÖKER¹, Haluk DEMİROĞLU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Burkitt lenfoma erişkin dönemde nadir görülen (Avrupa’da erişkin hastada yıllık insidansı bir milyonda 2,2 vaka) agresif karakterde B hücreli non-hodgkin lenfoma tipidir (1). Burkitt lenfoma, ektranodal tutulumlarla seyredabilmekte, hatta ilk tanı bu tutulumlar aracılığıyla bile konulabilmektedir. Bu olgu sunumunda meme, pankreas, karaciğer, kemik tutulumları tespit edilmiş, izleminde tedavi sonrası santral sinir sistemi nüksü gelişen Burkitt lenfoma vakasından bahsedilecektir.

Olgu Sunumu

43 yaşında bilinen dahili hastalığı olmayan kadın hasta, boyunda ele gelen şişlik şikayetiyle kliniğimize başvurmuş. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi şikayeti bulunmamaktaymış. Hastanın fizik muayenesinde boyun sol servikal bölgede 6 cm boyutlarında mobil ağrısız kitle saptandı, splenomegali saptanmadı. Hastanın laboratuvar incelemesinde hipokrom mikrositer anemi (hemoglobin 10,8 gr/dl), lökosit 7,09 x10³/µL, nötrofil 5,08 x10³/µL, lenfosit 1,11 x10³/µL, trombosit 303 x10³/µL, laktat dehidrogenaz (LDH) 1025 U/L, biyokimyasal ve koagülasyon testleri normal aralıkta saptanmış.

Hastanın bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde boyun sol servikal bölgede 6,3x6,3x8 cm boyutlarında santrali nekrotik kitle, komşuluğunda sol internal juguler vende C2 düzeyinden torasik girime uzanan trombüs, her iki aksiller bölgede lenfadenopatiler, her iki meme de cilt kalınlığı artmış yumuşak doku görünümü, sol skapula gövdesi-rotator kas kılıf arasında yumuşak doku görünümü, karaciğer kaudat lobda hipodens 15x12 mm boyutlu kitle, hepatogastrik ligament içinde 95x79 mm boyutunda solid kitle, sol adrenal bez gövde kesiminde 6,6x4,5 mm boyutunda nodüler kalınlaşma, sol paraortik 22x20 mm, sol para iliyak, pelvis yan duvar komşuluğunda 17,5x14 mm boyutlu lenfadenopati saptanmış. Evreleme amacıyla yapılan pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisin (PET-BT)’de sol servikal seviye 1B ve sol supraklavikular (10x7 mm, SUVmax: 9,7), sol servikal seviye 2’den supraklavikular alana uzanan santrali nekrotik (6x7x9 cm, SUVmax:15,7), sol aksilla seviye 1’de (21x17 mm, SUVmax:10), bilateral meme dokusunda diffüz patolojik FDG tutulumu (SUVmax:11,4), karaciğer sol lobda hipodens (9x9x9 cm, SUVmax:19), pankreas gövde kesiminde (15x12 mm, SUVmax:6,8), sol iliyak bölge periton yapraklarında 28x12 mm, SUVmax:9,3), paraortik (22x16 mm, SUVmax:16,1), pelviste düzensiz sınırlı (9x8x10 cm, SUVmax:16,6), sağ humerus proksimal (SUVmax: 12,6), sağ femur proksimali (SUVmax:8,9), sol skapulada kemiği saran yumuşak doku kitlesi (77x43x78 mm, SUV max 14,1) tutulumlar tespit edildi (**Resim 1**). Sol servikal lenf bezi tru-cut biyopsi, karaciğer kaudat lobdaki kitleye iğne biyopsi, sol memedeki kitle kor biyopsi sonucu CD20, CD10 ve Bcl-6 diffüz pozitif, MUM-1 fokal pozitif, c-myc %80

pozitif, CD23, Bcl-2, Tdt, Cyclin-D1 negatif, Ki67 indeksi %95 olarak saptanmış. FISH analizinde c-MYC pozitif, BCL-2 ve BCL-6 genlerini içeren translokasyon saptanmamış (**Resim 2**).

Mevcut sonuçlarla hastaya evre 4A Burkitt lenfoma tanısı konulmuş. Hastaya 6 kür rituksimab, etoposid, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid kemoterapi ajanlarını içeren R-EPOCH rejimi ve 8 kez intratekal profilaksi bu süreçte verilmiş ve beyin omurilik sıvısı sitolojik incelemelerinde ve tanı anındaki intrakraniyal görüntülemelerinde hastalık tutulumu tespit edilmemiş. 6 kür sonrası PET-BT yanıt değerlendirmede sol servikal düşük FDG tutulumu (16x20x40 mm'den 12x18x24 mm'ye, SUVmax 3,7'den 2 ye gerilemiş, Deauville:3), karaciğerde sol lob (16x20x40 mm'den 12x18x24 mm'ye, SUVmax 2'ye gerilemiş), tedaviye iyi metabolik yanıt elde edilmiş. Hastalığın remisyona girmesi nedeni hastaya otolog kemik iliği nakli planlanarak, siklofosfamid rejimiyle mobilizasyon gerçekleştirilip hücreleri toplanmış. İzleminde 5 gündür devam eden şiddetli baş ağrısı nedeniyle çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), sağ infratemporal fossada 18x 25 mm boyutlarında kitle, sağ anterior temporal lobda 20x25x29 mm boyutlarında heterojen kontrastlanan kitle görünümü, leptomeningeal lenfoma tutulum lehine bulgular, optik sinirlerde tortiyozite, kafa içi basınç artışı, kauda ekina liflerinde, sağda L4,L5,S1 sinirleri boyunca epidural ve foraminal yağ dokusuna uzanan lenfoma tutulumu lehine bulgular tespit edilmiş. Hastaya santral sinir sistemi nüksü nedeniyle kraniyal bölgeye ve L4-S1 spinal bölgeye toplamda 36 Gy radyoterapi verilmiş. Hastaya radyoterapi sonrası rituksimab, vinkristin, metotreksat, prokarbazin rejimlerini içeren R-VMP protokolü verilmesi planlandı. Hastanın izlemine devam edilmektedir.

Tartışma

Burkitt lenfoma endemik, sporadik ve immün yetmezlik ilişkili olmak üzere üç farklı klinik varyantta karşımıza çıkabilmektedir. Bu gruplar içerisinde erişkinde en sık görülen sporadik varyantta, ektranodal ve santral sinir sistemi tutulumu yaygın olarak izlenmektedir (2). Literatürde pankreas, meme, karaciğer gibi bölgelerin tutulumları ayrı ayrı olgu sunumlarında bildirilmiştir (3-5). Olgumuz, sporadik varyantta karaciğer, pankreas, meme, kemik tutulumuyla izlenmiş ve izleminde santral sinir sistemi nüksü gelişmiştir. Literatürde olgumuzda mevcut olan tutulumların hepsinin birarada görülmesi saptanmamıştır. Çok merkezli Burkitt lenfoma hastalarında santral sinir sistemi nüksü üzerine risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada kötü performans skoru, ikiden fazla ektranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, akkiz immün yetmezlik nüksle ilişkili bulunmuş olup, olgumuzda da 4 farklı ektranodal bölgede tutulum sonrası santral sinir sistemi nüksüyle gelmesi literatürü destekleyici karakterde olmuştur (6).

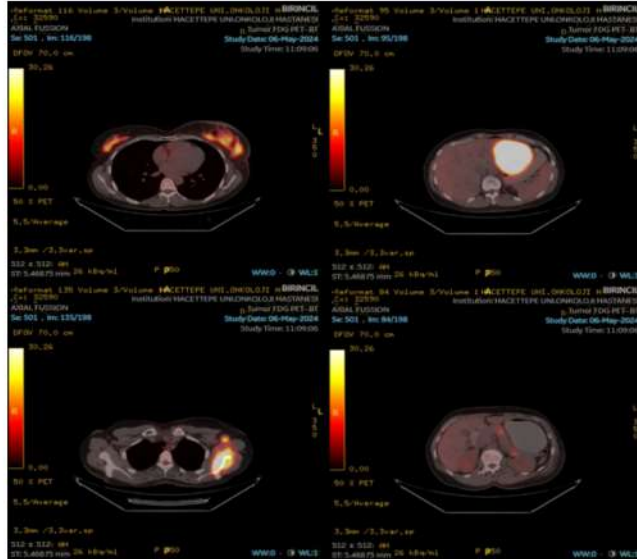
Sonuç olarak Burkitt lenfoma hastalarının yaygın ektranodal tutulumlarla seyredebileceği, santral sinir sistemi nüksünün her zaman akılda bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Referanslar

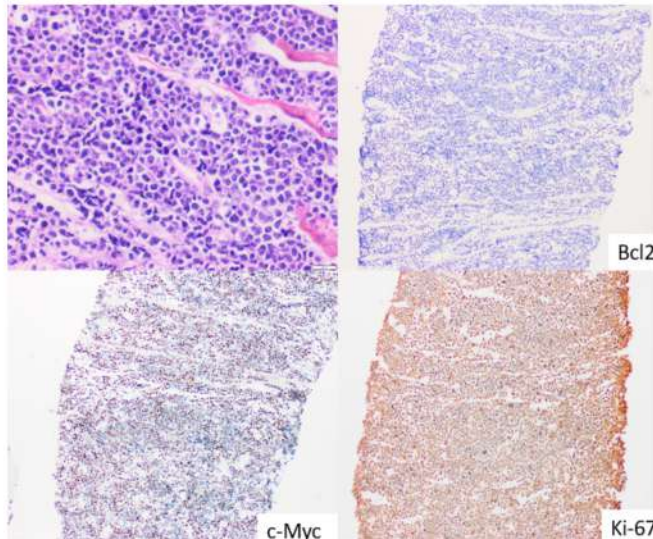
- 1- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-34.
- 2- Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood. 2004;104(10):3009-20.

- 3- Sireesha P, Nithya V, Surya G, Hemalatha DS, Kalawat T, Kumar VS, et al. A Rare Finding of Pancreatic Involvement in a Case of Burkitt's Lymphoma. Indian J Nucl Med. 2023;38(1):59-62.
- 4- Mitala Y, Ssenkumba B, Nabulya R, Kitenda FN, Tumwesigye H, Birungi A, et al. Primary Breast Burkitt Lymphoma. A Case Report of a 16-Year-Old Female with a Rapidly Growing Unilateral Breast Mass. Cancer Manag Res. 2023;15:1047-52.
- 5- Mattar WE, Alex BK, Sherker AH. Primary hepatic burkitt lymphoma presenting with acute liver failure. J Gastrointest Cancer. 2010;41(4):261-3.
- 6- Zayac AS, Evens AM, Danilov A, Smith SD, Jagadeesh D, Leslie LA, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. Haematologica. 2021;106(7):1932-42.

Resim 1. Burkitt lenfoma tanılı hastada pozitron emisyon tomografisi'nde bilateral meme, karaciğer, pankreas, sol skapula kemiğinde FDG tutulumu



Resim 2. Burkitt Lenfoma uyumlu patolojik Görünüm yıldızlı gökyüzü manzarası, bcl-2 (negatif), myc (pozitif), Ki-67 (%95) boyanma paternleri



KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ İLE TANI ALAN EŞ ZAMANLI BRUSELLOZ VE PROSTAT ADENOKARSİNOMLU NADİR BİR OLGU

Uzm. Dr. Aysu TİMÜROĞLU¹, Esra GÜNGÖR ALBAYRAK¹

¹ Erzurum Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Erzurum

Özet: Bruselloz, zoonotik bir enfeksiyon olup dünya genelinde sık görülen önemli bir sağlık problemidir. Ateş, kilo kaybı, artralji, bel ağrısı, karın ağrısı en sık görülen şikâyetler olup lenfadenopati (LAP) yaygın görülen bulgulardandır. Lenfadenopati, birçok hastalık ve ilaç kullanımı ile ilişkili olup malign hastalıkların seyri sırasında/tanıda karşımıza çıkan bir klinik tablodur. Prostat karsinomu, erkeklerde en sık görülen kanser olup tanı anında %78 lokal hastalık, %12'sinde rejyonel lenf nodu tutulumu ve %6 oranında da uzak metastaz vardır. Biz bu olguda lenfoproliferatif hastalık şüphesi ile yatırıp kemik iliği biyopsisinden prostat adenokarsinom metastazı tanısı alan bruselloz hastasından bahsettik.

Olgusu: Ş.A, 49 yaşında erkek hasta, yaklaşık 4 aydır bruselloz enfeksiyonu nedeniyle dış merkezde enfeksiyon hastalıkları kliniğince streptomisin ve doksisisiklin tedavisi almakta iken batın içinde progresif olarak büyüyen lenfadenopatileri olması nedeniyle hematoloji polikliniğine eşlik eden bir lenfoproliferatif hastalık? ön tanısı ile sevk edilmiş. Hastanın sorgulamasında yaklaşık 1 aydır olan, 6 kg kadar istemsiz kilo kaybı ve gün içinde devamlı olan, ağrı kesicilere yanıt vermeyen, istirahatle azalmayan yaygın vücut ağrısı şikâyeti mevcuttu. Hastanın yapılan tetkiklerinde wbc:4090/mm³ hb:9,4 g/dl, platelet: 211000/mm³ idi. Anemisi olan hastanın MCV:85.2 fl, ferritin>1650ng/ml b12:183 pg/ml, folat:11,3 ng/ml idi. Biyokimyasal tetkiklerinde LDH (310 U/l) ve ALP (321 U/l) yüksekliği mevcuttu. Kalsiyum, fosfor düzeyleri normal aralıktaydı. C reaktif protein:120 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 120mm/sa, total protein, albumin , IgG, IgA, IgM düzeyleri normal, protein elektroforezi poliklonal gammopati ile uyumluydu. Brusella rose bengal pozitif, brusella coombs antiserumu ile 1/640 pozitif idi. Hastaya b12 tedavisi verildi. Enfeksiyon hastalıkları ile konsulte edilerek bruselloz açısından tedavisi rifampisin+doksisisiklin olarak tekrar düzenlendi. Yaygın vücut ağrısı olan hastaya dış merkezde torako-lomber MRG, sakroiliyak MRG ve BT çekilmiş olup L4-5, L5-S1'de posterosantral protrüzyon ve anterior epidural mesafede daralma dışında patoloji izlenmemişti. Analjezik olarak non-steroid anti-inflamatuvar ajan ve parasetamol+kodein tedavisi alan ve ağrıları devam eden hastaya algoloji tarafından tramadolol ampul tedavisine eklendi. Hastanın bruselloz tedavisi altında ağrıların ve kilo kaybının devam etmesi nedeniyle dış merkezde hastaya inguinal bölgeye ultrasonografi (USG) çekilmiş ve sol inguinal bölgede büyüğü 36x13 mm boyutunda olmak üzere sayıca artmış görünümde yağlı hilusları izlenen ovosferik formda lenf nodları izlendi olarak raporlanmıştı. Dış merkezde çekilen batın+toraks bilgisayarlı tomografisinde ise aortakaval mesafede, sol paraaortik alanda ve her iki iliak zincirde boyutu belirginleşmiş büyüğü yaklaşık 3.5 cm çapında multiple sayıda LAP görünimleri izlendi olarak raporlanmış, mediastende LAP izlenmemişti. Hastaya inguinal lenf nodundan takip edildiği merkezde eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılmış, biyopsi sonucu reaktif süreçler, castleman hastalığı?, low grade lenfoma? açısından ileri inceleme önerilmiş. Dış merkeze lenf nodu biyopsisi

konfirmasyon amacı ile gönderilmiş ve nonspesifik reaktif değişiklik olarak yorumlanmış.
Hastaya PET-CT çekildi.

Bilateral yüzeyel ve derin aksiller lenf nodu lojlarında hafif daha büyüğü yaklaşık 23 mm çapında olan multipl sayıda FDG tutulumu olmayan LAP izlendi. Karaciğer 200 mm ve dalak 157 mm olarak normalden büyük, heterojen artmış FDG tutulumu saptandı. Batında en büyüğü paraaortik lojda yaklaşık 72,5 mm uzunluğunda olan multipl konglomere lap saptandı. İliak kemikte ve iskiyumda belirgin olmak üzere tüm yassı kemiklerde heterojen artmış FDG tutulumu saptandı olarak raporlanması üzerine hastada olası bir lenfoma? kemik iliği infiltrasyonu? açısından hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Batındaki 72 mm'lik LAP'tan tru-cut biyopsisi istendi ancak vasküler yapılara yakın komşulukta olması sebebi ile yapılamadı. Hastaya eksizyonel LAP biyopsisi planlandı, bu esnada hastanın kemik iliği biyopsisi prostat adenokarsinom metastazı olarak raporlandı. Medikal onkoloji kliniği ile konsulte edilen hastanın batın içi LAP'ları prostat adenokarsinom yayılımı olarak kabul edildi ve medikal tedavi planlanması için polikliğine başvurması önerildi.

Sonuç: Prostat karsinomu, sıklığı giderek artan, kür sağlanabilen bir onkolojik malignite olup osteoblastik kemik metastazı sık görülmekteyken kemik iliği infiltrasyonu daha nadirdir. Aynı zamanda lokal yayılım ile batın içi lenfadenopati de prostat karsinomlu olgularda görülen bir bulgudur. Bruselloz olguları da benzer klinik bulgularla karşımıza çıkmakta olup özellikle lenfadenopati, kemik ağrısı olan ileri yaş erkek hastalarda prostat maligniteleri de akılda tutulması gereken bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Lenfadenopati, Prostat Adenokarsinom

REMİSYONDA AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI BİR OLGUDA FATAL SEYREDEN BİR DİRENÇLİ RİNO-ORBİTAL MANTAR ENFEKSİYONU

Uzm. Dr. Kamil ZARNİSHANOV¹, Elmir İSRAFILOV¹, Mehmet ERGİN¹, Hakan GÖKER¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: İnvaziv aspergillozun epidemiyolojisi son yıllarda önemli ölçüde artmakla birlikte, aspergillusla bağlı doku invazyonu baş boyun bölgesinde en sık paranazal sinüslerde görülmektedir. İnvaziv aspergilloz, fırsatçı enfeksiyondur ve Akut miyeloid lösemi (AML) hastaları en sık etkilenen gruptadır. Vaka sunumumuzda aspergillus profilaksisi yapılmış olmasına rağmen invaziv aspergilloz gelişen ve uygun antifungal tedaviye rağmen enfeksiyonu progrese olan ayrıca, bakteriyel enfeksiyonu da tabloya eklenmiş mortal hasta sunulmuştur.

Vaka: 61 yaşında Romatoid artrit, Hipertansiyon, Atrial fibrilasyon, Astım, geçirilmiş Tüberküloz öyküsü, Pulmoner tromboemboli gibi dahili hastalıkları olan kadın hasta, ağustos 2024'de B semptomları ve nefes darlığı sebebiyle yatırılmış, bakılan tetkiklerinde anemi ve lökositoz saptanması üzerine tarafımızca değerlendirildi. Hastanın periferik yaymasında diffüz blastik hücreler görülmüş, bunun üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi ile birlikte hastaya akut miyeloid lösemi tanısı konulmuştu. ELN 2022 risk sınıflamasına göre orta risk grubuna giren hastanın mevcut pnömoni tablosu düzeldikten sonra, enfeksiyon hastalıklarının da önerisiyle başlanılmış posakonazol profilaksisi altında 5-Azasitidin + Venetoclaks kombinasyonu şeklinde indüksiyon kemoterapisi başlandı. Birinci kür sonrasında yanıt değerlendirilmesi yapılan hastada blast oranı %5'ten küçük, jelatinöz transformasyon ve hematopoietik elemanlarda sola kayma ile uyumlu normoselüler ilik bulguları saptandı. Remisyonda olarak değerlendirilen hastaya 2. kür 5-Azasitidin + Venetoclaks tedavisi verildi. Hematopoietik Kök Hücre Nakil Komorbidite Skoru (HCT-CI) 6 olan, ECOG Performans Skoru 3 olan hastanın uygun tam uyumlu kardeş kök hücre vericisi yok idi. Hastaya mevcut 5-Azasitidin + Venetoclaks tedavisi ile devam edilmesi kararlaştırıldı.

Hastanın 2. kür tedavi sonrasında uzamış nötropenileri oldu. Ayrıca bu süreçte dirençli ateşlerinin görülmesi üzerine enfeksiyon hastalıklarının takibinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Öncelikle COVID-19 pnömonisi saptanan hastada takibinde bu tablosu düzelse bile febril nötropenisinin devam ettiği gözlemlendi. Ateşlerinin devam etmesi üzerine hastanın çekilen ilk paranazal sinüs tomografisinde invaziv fungal enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Sadece sağ sfenoid sinüste az miktarda sıvı seviyelenmesi görüldü. Geniş spektrumlu antibiyotik ve profilaktik posakonazol tedavileri altında ateşleri devam eden hastada 1 hafta sonra çekilen kontrol bilgisayarlı tomografi (BT) raporunda paranazal sinüslerde ara dönemde belirginleşen hafif yüksek dansiteli opasite, mantar enfeksiyonu ekarte edilemediği belirtildi. Kulak burun boğaz (KBB) muayenesinde mukor ön planda düşünülen hastanın almakta olduğu üçlü antibiyotik tedavisine lipozomal amfoterisin B eklendi. Hastaya yapılan muayenede sağ nazal pasajda görülen krutlu alandan doku biyopsisi ve kültürü alındı. KBB tarafından maksiller sinus küretajı, doku debridmanı yapılan hastada sağ orta konkanın yanı sıra sol orta konkada da nekrotik alanlar izlendi. Sağlam mukozalar görülene kadar debride edildi. Mikolojik incelemesinde septalı hif görülen hastada galaktomannan antijen düzeyi 0.9(0-0,5) şeklinde yüksek geldi. Hastaya lipozomal amfoterisin B tedavisinin 7. gününde iken vorikonazol ve kaspofungin şeklinde kombinasyon tedavilerine geçildi. Gönderilen doku

kültüründe *Aspergillus Niger* Kompleksi ürettiği görüldü. Alınan debridman örneğinin patoloji raporunda anjiyoinvaziv mantar hifaları görüldü. Bu arada alınan kontrol doku kültüründe de *Enterococcus Faecium* üremesi görülmesi üzerine almakta olduğu antifungal ve antibiyotik tedavisi revize edilerek genişletildi.

Serumdan bakılan galaktomannan antijen düzeyi takiplerde artan hastada takipte sağ gözde şişlik görülmesi üzerine çekilen BT’de sağda etmoid hücrelerde, nazal septum lojunda, sağ nazal pasajda ve maksiller sinüs medyalinde mantar ile uyumlu lezyonlar görüldü. Ayrıca sağ orbita inferiyor medyalde ekstrakonal yağ dokuda, medial ve inferior rektus kaslarını etkileyen inflamasyonla uyumlu kontrastlanma mantarın orbital yayılımı lehine değerlendirildi. Hastaya ekzenterasyon ve orbita cerrahisi planlandı. Orbita içine kadar yayılan mantar ile uyumlu bulguları olan hastanın bu süreçte geniş spektrumlu antifungal ve antibiyotiklere rağmen septik şok tablosu gelişti. Yoğun bakımda entübe edilen hastada çekilen görüntülemesinde de yine progresif enfeksiyon bulguları görülen hastada 8 ocak 2025 tarihinde asistoli gelişti. Tüm etkin müdahalelere rağmen eksitus kabul edildi.

Tartışma ve Sonuç: İnvaziv aspergilloz immün kompetan AML tanılı hastaların %10'luk bir insidansında indüksiyon sonrası dönemde veya konsolidasyon aplazisi sırasında görülür¹. Sistemik profilaksinin kullanımı hala tartışılmaktadır, çünkü etkinliği belirsizdir ve fumigatus dışı suşlarla atak enfeksiyonları sıklıkla korkutmaktadır². Antifungal tedaviler son yıllarda potansiyel sinerjistik etkileri ve daha geniş spektrumlu bir aktiviteden yararlanmak ve direnci önlemek için sıklıkla kombine verilse de, hematolojik bozuklukları olan hastalarda prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle bu tür pahalı ve potansiyel olarak toksik tedaviler kurtarma tedavisi için saklanmalıdır³.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, İnvaziv aspergilloz, Antifungal tedavi

Kaynaklar:

- 1) Caira M, Girmenia C, Fadda RM, Mitra ME, Picardi M, Van Lint MT, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? Eur J Haematol. 2008;81(3):242–3. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01096.x.
- 2) Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-Triazole-Resistant Aspergillosis N Engl J Med. 2007;356(14):1481–3. doi: 10.1056/NEJMc061720.
- 3) Bow EJ. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2008;140(2):133–52. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06906.x.

KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİDE SPESİFİK BİR DERİ TUTULUMU OLARAK LEUKEMİA CUTIS

Uzm. Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ¹, Melis MUTLU², Mehmet ERGİN¹, Elifcan ALADAĞ KARAKULAK¹, Hakan GÖKER¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve miyeloproliferatif neoplazm (MPN) özelliklerini bir arada gösteren bir hastalıktır. KMML'nin en yaygın belirtilerinden biri, vakaların yaklaşık yarısında görülen splenomegalidir. Diğer belirtiler arasında anemi, ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, enfeksiyonlar, kanamaya eğilim, sinovit, lenfadenopati, cilt döküntüleri, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve peritoneal efüzyon bulunur (1). Bu çalışmada, yaklaşık 10 ay önce başlayan cilt lezyonları ile tanı alan bir KMML vakası anlatılmıştır.

Vaka: Bilinen benign prostat hiperplazisi tanısı olan erkek hasta, yaklaşık 10 ay önce başlayan ve giderek artış gösteren ağırlıklı olarak yüz, kollar ve bacaklarda kaşıntılı, eritemli, yaygın papüler cilt lezyonları ile dış merkezde yapılan cilt biyopsisinde lenfoproliferatif hastalık şüphesi saptanması üzerine polikliniğimize başvurdu. Hasta rutin kan tetkikleri ve görüntüleme ile değerlendirildi. Bakılan tetkiklerinde hemoglobin 10,8 gr/dL, lökosit $26,23 \times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit $3,18 \times 10^3/\mu\text{L}$, monosit $12,78 \times 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil $9,26 \times 10^3/\mu\text{L}$, eozinofil $0,59 \times 10^3/\mu\text{L}$, bazofil $0,42 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $209 \times 10^3/\mu\text{L}$, LDH 569 U/L, ürik asit 8,9 mg/dL, beta-2 mikroglobulin 2858 ng/mL olarak sonuçlanırken periferik yaymasında blastik hücreler izlendi. Yapılan ultrasonografide lenfadenopati saptanmazken, abdomen ultrasonografisinde karaciğer ve dalak boyutu üst sınırdı bulundu. Hastaya lenfoproliferatif hastalık ön tanısıyla yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde her üç seride displastik değişiklikler ve blast artımı (%15-20) gösteren hiperselüler kemik iliği bulguları izlendi, bu bulgular MDS/MPN overlap sendrom ile uyumlu olarak ön planda blast artımlı kronik myelomonositer lösemi (KMML) lehine yorumlandı. JAK-2 gen analizi, BCR- ABL p210 ve p190 negatif olarak sonuçlandı. Hastanın mevcut cilt lezyonlarından yapılan biyopsisinde CD2, CD33, S100 ve CD1a ile yaygın, CD34, CD3, CD56, bcl-2 ve CD123 fokal pozitif olup MCT, CD10, BRAF, Langerin, CD20, TdT, CD68, MPO, CD163 ve CD117 ile negatif atipik hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Patoloji bölümü tarafından bu bulgular KMML'nin cilt tutulumu lehine kabul edildi. Hastaya

azasitidin ve venetoklaks tedavisi başlandı. Kemoterapi altında hastanın cilt lezyonlarında ve kaşıntı şikâyetlerinde tedrici şekilde azaldığı izlendi.

Tartışma ve Sonuç: KMML hematopoietik kök hücrelerin nadir görülen bir klonal hastalığı olup, cildi de etkileyebilir. Bu cilt lezyonlarının histopatolojisi, KMML'nin deri tutulumunu gösterebilir. Leukemia cutis, KMML'li hastalarda nadir görülen bir durumdur (2). Cilt lezyonlarının varlığı, KMML'de hastalığın progresyonu ve AML'ye dönüşümünün bir göstergesi olabilir. Bu nedenle, KMML'li hastalarda cilt belirtilerinin dikkatli değerlendirilmesi ve izlenmesi önemlidir (1).

Anahtar Kelimeler: Kronik miyelomonositik lösemi, Leukemia cutis, Cilt Lezyonları

Kaynaklar

- 1- Loghavi S, Curry JL, Garcia-Manero G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia masquerading as cutaneous indeterminate dendritic cell tumor: Expanding the spectrum of skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia. *J Cutan Pathol*. 2017 Dec;44(12):1075-1079. doi: 10.1111/cup.13039. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28885734.
- 2- Qiao Y, Jian J, Deng L, Tian H, Liu B. Leukaemia cutis as a specific skin involvement in chronic myelomonocytic leukaemia and review of the literature: Acknowledgments. *Transl Cancer Res*. 2020 Aug;9(8):4988-4998. doi: 10.21037/tcr-19-2882. PMID: 35117861; PMCID: PMC8798929.

Sözel Bildiriler

CHATGPT PERİFERİK YAYMA GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN HEMATOLOJİK HASTALIKLARI TANIYABİLİR Mİ?

Uzm. Dr. Serkan GÜVEN¹

¹Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Çanakkale

Amaç: Bu çalışmada ChatGPT programının periferik yayma görüntüleri üzerinden atipik hücreleri ve farklı hematolojik hastalıkları tanıyabilme başarısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Metod: 2021 Anderson's Atlas of Hematology, 3rd Edition kitabında mevcut görüntülerden en sık görülen hematolojik hastalıklardan randomize 42 periferik yayma görüntüsü seçildi. Bu görüntüler ChatGPT Pathology Image Analysis programına yüklendi. Programdan İngilizce olarak şu sorulara cevap vermesi istendi: Periferik yayma görüntüsüne patolojik hücre var mıdır? Varsa hangi tip hücreler patolojiktir? Ön tanı nedir? Kesin tanı için hangi tetkikler gereklidir? Programın her bir görüntü için verdiği yanıtlar 0-Yanlış, 1-Doğru, 2-Parsiyel doğru ya da eksik olacak şekilde değerlendirildi ve kaydedildi. Tüm görüntülerde programın verdiği yanıtların başarısı yüzdelik değer olarak analiz edildi.

Bulgular: Tüm görüntülerin %76'sı (n:32) malign , % 24'ü (n:10) benign süreçlerdi. Tüm hastaların %50'si (n: 21) akut lösemiler, % 16.6'sı (n:7) kronik lösemilerdi. Program tüm görüntülerde patolojik hücre olduğunu saptayabildi. Ancak vakaların yalnızca %21.4'ünde (n:9) hangi hücre tipinin patolojik olduğunu doğru tespit edebildi. %38'inde (n:16) patolojik hücreleri kısmen (ya da eksik) doğru tespit ederken; %40.5'inde (n:17) patolojik hücreleri doğru tespit edemedi. Program vakaların %23.8'inde (n:10) doğru tanıyı koyabilirken; %26'sında (n:11) doğru tanıya yaklaştı ya da muhtemel diğer hastalıkları önerdi. Ancak %50'sinde (n:21) yanlış tanı koydu. Akut lösemileri doğru tespit etme oranı %33.3 iken (n:7) kronik lösemilerin hiçbirinde doğru tanı koyamadı. Programın kendi verdiği ön tanıya göre tanı için gerekli testler önerisi değerlendirildiğinde; %23.8 (n:10) oranında doğru, %35.7 (n:15) eksik ya da kısmi doğru, %40.4'ünde yanlış önerilerde bulundu.

Sonuç: ChatGPT'nin periferik yayma görüntüleri üzerinden patolojik hücreleri tanıyabilme ve doğru tanı başarısı <%30'un altında olup oldukça düşüktür. Akut lösemilerdeki başarı oranı diğer hastalıklara göre nisbeten yüksek olmakla birlikte güncel haliyle hematolojik hastalıklarda görüntü değerlendirmede ChatGPT kullanımının yeri sınırlı olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hematoloji, Lösemi, Lenfoma, Benign hematolojik hastalıklar, ChatGPT

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nurgül YÖNYÜL¹, Ali Bülent ANTMEN¹, İlgen ŞAŞMAZ^{1,2}, Mine BAĞIŞLAR

¹ Acıbadem Adana Hastanesi, ²Çukurova Üniversitesi

Giriş: Primer immün yetmezlikler (PID), çoğunlukla immün konak savunması ve immün regülasyonda yer alan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan heterojen konjenital bozukluklardır. Bu durumlar, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon, inflamatuvar belirtiler, atopi ve malignitenin çeşitli kombinasyonlarıyla karakterizedir. Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), şu anda birçok primer immün yetmezlik bozukluğu için küratif seçenektir. Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesinde PID'li çocuklar için HSCT sonuçlarını tek merkez deneyimi olarak sunmayı amaçladık.

Method: 2012-2024 yılları arasında, PID'li 56 hastaya Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde allojenik BMT uygulandı. Tıbbi kayıtlar, komplikasyonlar ve tedavi yöntemleri değerlendirildi.

Sonuç: Türkiye'deki Acıbadem Adana Hastanesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde 2013-2024 yılları arasında toplam 594 allojenik hematopoietik hücre nakli gerçekleştirildi. Elli altı hastaya primer immün yetmezlik bozuklukları nedeniyle nakil yapıldı. CARD9 eksikliği ve XIAP eksikliği olan iki hastaya greftleme başarısızlığı nedeniyle ikinci bir HSCT yapıldı. Nakil sırasındaki medyan yaş 5,6 yıldır (aralığı, 2 ay ila 17 yıl).

Şiddetli kombine immün yetmezliği olan 22 hasta, Kostmann sendromu olan 6 hasta, kronik granüloamatöz hastalığı olan 6 hasta, Griscelli sendromu olan 5 hasta, Wiskott Aldrich sendromu olan 6 hasta, MHC Sınıf II eksikliği olan 5 hasta, DOCK 8 eksikliği olan 2 hasta, XIAP eksikliği olan bir hasta, CARD9 eksikliği olan bir hasta, LRBA eksikliği olan bir hasta, ADA eksikliği olan bir hasta vardı. Hastalara azaltılmış toksisite

koşullandırma uygulandı. İki aylık bir SCID hastasına koşullandırma rejimi uygulanmadı. 33 hastaya kemik iliği kök hücreleri verildi;

23 hastaya periferik kan kök hücreleri (PBSC) verildi. 19 hastaya akraba olmayan bir donörden HSCT verildi. Dört hastaya anne ve babadan haploidentik

nakil yapıldı. PBSC uygulanan hastalarda tutunma süreleri daha kısaydı. 6 hasta şiddetli GVHD ve sepsis nedeniyle ilk 100 günde öldü. 5 yıllık genel sağkalım oranının %83 olduğu bulundu.

Tartışma: PID, bağışıklık sisteminin heterojen doğuştan gelen hatalarıdır. HSCT, çoğu PID için kesin düzeltme sağlama potansiyeline sahiptir. Azaltılmış toksisiteli şartlandırma ajanları ve greft manipülasyonu dahil olmak üzere HSCT'deki son gelişmeler, PID'de HSCT'nin sonucunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Son 5 yılda, artan farkındalık, akış sitometrisine dayalı tanıların mevcudiyeti, genetik testler, iyileştirilmiş destekleyici bakım, azaltılmış toksisiteli artlandırmanın kullanımı ve haploidentik donör HSCT'nin başarısı, Türkiye'nin Çukurova bölgesinde PID'li çocuklar için HSCT'ye erişimi iyileştirmiştir. Merkezimizde 5 yıllık genel sağkalım oranının %83 olduğu bulunmuştur. Merkezimizde HSCT uygulanan PID'li çocuklarla ilgili sonuçları ve bu PID hastalarının sonucunu etkileyen faktörleri sunuyoruz.

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TANI ANINDAKİ KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uzm. Dr. Ebru KILIÇ GÜNEŞ¹, Selim SAYIN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara Türkiye

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid progenitör hücrelerin kemik iliği, periferik kan ve ekstremiteler dokularında klonal malign transformasyonu ve anormal proliferasyonu ile karakterize edilen bir hematolojik neoplazmdir (1). Çocukluk çağında en sık görülen hematolojik malignite olup erişkinlerde de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. (2). Kemik iliği fibrozisi (KİF), Miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) sık görülmesine rağmen, ALL hastalarında görece daha az incelenmiş bir konudur. Fibrozis, lösemik mikroçevrede artan sitokin salınımı ve stromal hücre aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. ALL ile ilişkili KİF varlığı, hastalığın klinik seyri, tanı süreci ve tedaviye yanıt üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda, myeloablatif hazırlama rejimi ile allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan yüksek riskli ALL hastalarında, tanı anında saptanan KİF'nin engraftman ve sağkalım üzerindeki potansiyel etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 2016-2024 yılları arasında Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yüksek risk ALL tanısıyla AKHN yapılan 27 hasta çalışmaya dahil edilerek verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, klinik bilgileri, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri; hastane bilgi kayıt sistemi ve hasta dosyaları aracılığıyla toplandı. Hastalar, tanı anındaki KİF derecesine göre, fibrozis olmayanlar ve KİF derecesi ≥ 1 olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. AKHN sonrası nötrofil/trombosit engraftman süreleri, sağkalım verileri ve fibrozisteki iyileşme, iki grup arasında karşılaştırıldı. Hastaların tanı tarihinden son başvuru, ya da ölüm tarihine kadar olan süre genel sağkalım (OS); tedaviye başlangıç tarihinden relapsın ortaya çıkma tarihine; progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine ya da ölüm tarihine kadar olan süre progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı, genetik, klinik, laboratuvar ve tedavi yanıt durumu açısından yüksek risk grubunda olup, tüm hastalara hazırlama rejimi olarak myeloablatif rejim uygulanmıştır.

Bulgular: Cinsiyet ve yaş dağılımı homojen olan 27 hastanın 14'ünde tanı anında grade ≥ 1 KİF saptandı. Laboratuvar verileri (periferik lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı ve serum LDH düzeyi; sırasıyla $p=0.756$, $p=0.92$, $p=0.399$ ve $p=0.973$) açısından KİF olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. AKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftman süreleri gruplar arasında benzerdi (sırasıyla $p=0.309$, $p=0.639$).

Her iki grubun AKHN öncesi aldığı tedavi basamakları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.359$). Benzer şekilde, donör-hasta kan grubu ve cinsiyet uyumsuzluğu dağılımları açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.079$, $p=0.087$). Tablo-1'de hastaların klinik ve transplant verileri özetlendi.

KİF olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım ve nüksüz sağkalım oranları açısından fark gözlenmedi ($p=0.220$, $p=0.544$). Tablo-2'de sağkalım verileri özetlendi ve Grafik-1'de

sağkalım grafiği eklendi. Takip sürecinde, KİF derecesinde gerileme oranı tüm hastalarda %22.2 olarak saptandı.

Tartışma:

Bu çalışmada, yüksek riskli ALL hastalarında tanı anında KİF varlığının, AKHN sonrası engrafman süresi ve sağkalım üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, KİF varlığının, başvuru anındaki laboratuvar değerleri, önceki tedavi basamakları, cinsiyet ve kan grubu uyumsuzluğu gibi faktörlerden bağımsız olarak, nötrofil ve trombosit iyileşme süreleri ile genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu bulgu, kemik iliği fibrozisinin ALL hastalarında nakil sonuçları üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç:

Sonuç olarak, kemik iliği fibrozisinin, yüksek riskli ALL hastalarında AKHN sonrası iyileşme ve sağkalım üzerindeki etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu bulguların daha geniş hasta grupları ve daha uzun takip süreleriyle doğrulanması gerekmektedir. Bu alanda yapılacak prospektif çalışmalarda, kemik iliği fibrozisinin tedaviye yanıt ve prognoz üzerindeki olası etkileri daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: akut lenfositik lösemi, fibrozis, kök hücre nakli,

KAYNAKÇA

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017 Jun 30;7(6):e577. doi: 10.1038/bcj.2017.53. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400.
2. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood. 2012 Jan 5;119(1):34-43. doi: 10.1182/blood-2011-04-347872. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22086414; PMCID: PMC3251235

Tablo 1. Hastaların kemik iliği fibrozis derecesine göre demografik veriler ve tanı anı laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Tanı Anı Kemik İliği Fibrozis Derecesi		p-değeri
	Fibrozis yok (n=13)	Fibrozis Derecesi ≥1 (n=14)	
Cinsiyet (%)			
Erkek	9 (69.2)	10 (71.4)	0.901 ¹
Bayan	4 (30.8)	4 (28.6)	
Yaş (Yıl) (SS)	24.25±9.02	36.78±18.10	0.061 ²
WBC (/mm ³) (SS)	60288.89± 88672.76	56376.92±88683.88	0.756 ²
Hgb (gr/dL) (SS)	8.9±2.10	8.4±3.44	0.92 ²
Trombosit (/mm ³) (SS)	67000±50360.91	43944±51696.97	0.399 ¹
LDH (U/L) (SS)	2086.12±3027.04	2491.38±6175.32	0.973 ²
Nötrofil Engrafman Süresi (Gün) (SS)	13.15±3.05	16.0±5.12	0.309 ¹
Trombosit Engrafman Süresi (Gün) (SS)	14.23±4.95	18.38±7.08	0.639 ¹
Nakle Kadar Aldığı Tedavi Hat Sayısı (%)			
1	9 (69.2)	6 (42.9)	0.359 ¹
2	2 (15.4)	5 (35.7)	
3	2 (15.4)	3 (21.4)	
Nakil Türü (%)			
Tam Uyumlu Akraba	7 (53.8)	9 (64.3)	0.098 ²
9/10 Uyumlu Akraba			
Tam Uyumlu Akraba Dışı	6 (46.2)	2 (14.3)	
9/10 Uyumlu Akraba Dışı			
Donör-Hasta Kan Grubu Uyumsuzluğu (%)			
Aynı Grup	7 (53.8)	7 (50.0)	0.079 ¹
Minör Uyumsuzluk	6 (46.2)	3 (21.4)	
Major Uyumsuzluk	0	4 (28.6)	
Donör Hasta Cinsiyet Uyumsuzluğu (%)			
Var	5 (38.5)	8 (57.1)	0.087 ²
Yok	8 (61.5)	6 (42.9)	

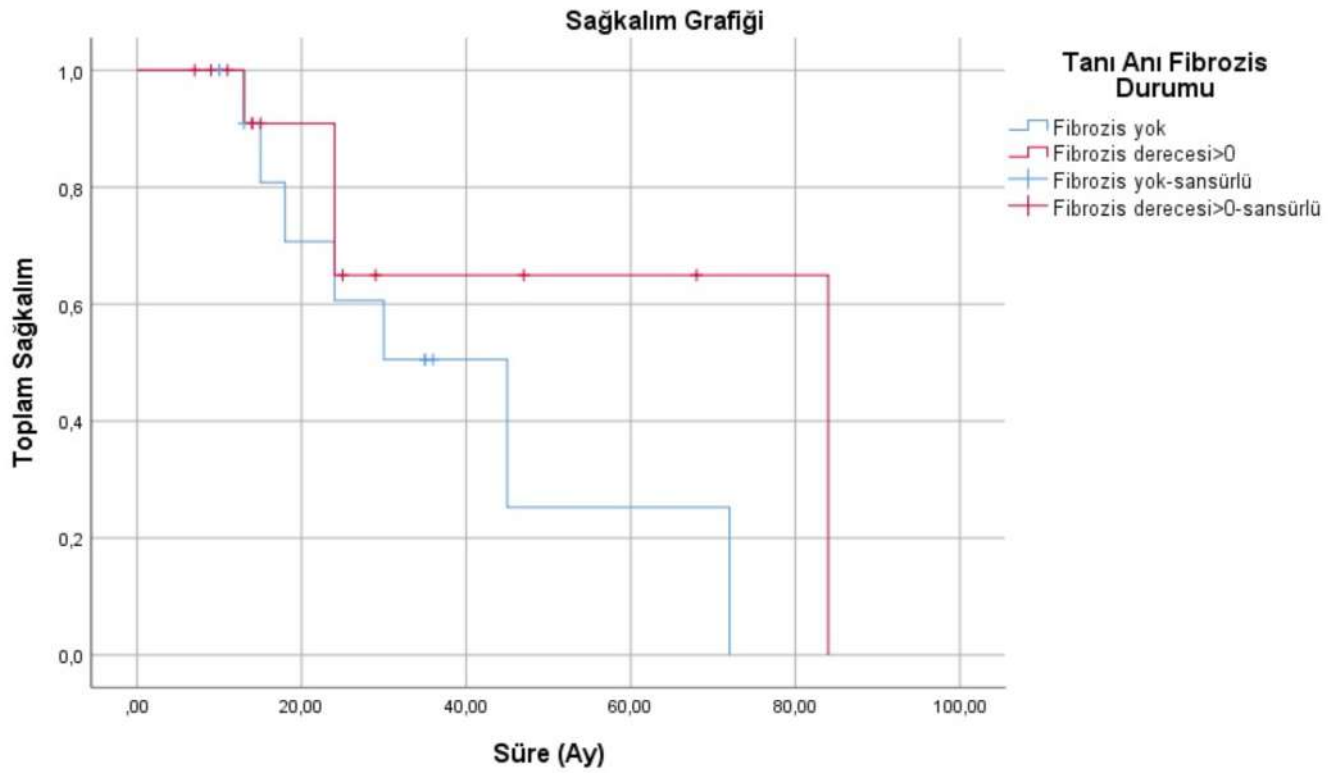
SD: Standart Deviasyon;SS, ¹ Pearson Ki kare Testi, ²Mann Whitney U Testi.

Tablo-2. Kemik iliği fibrozis derecesine göre AKH sonrası sağkalım verilerinin karşılaştırılması

Tanı Anında Fibrozis Derecesi	Toplam Sağkalım (Ay) Ortalama± SS	p-değeri
Fibrozis yok	28.41±18.09	0.220 ¹
Fibrozis Derecesi ≥1	23.64±20.22	
	Relapsız Sağkalım (Ay) Ortalama± SS	p-değeri
Fibrozis yok	24.00±18.27	0.544 ¹
Fibrozis Derecesi ≥1	21.80±21.46	

SS: Standart Sapma, ²Ki kare Testi

Grafik-1 Sağkalım Grafiği



ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA CMV REAKTİVASYONU SIKLIĞININ DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uzm. Dr. Alkım YOLCU¹, Haluk DEMİROĞLU¹, Yahya BÜYÜKAŞIK¹, Hakan GÖKER¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.^{1,2} CMV enfeksiyonu en sık nakilden sonraki ilk 100 gün içinde görülür. Duyarlılığı yüksek moleküler testler ile CMV viremisinin erken saptanması ve preemptif tedavinin zamanında başlanması CMV ile ilişkili komplikasyonları önemli ölçüde azaltabilmektedir.^{3,4}

Amaç: Bu çalışma, allojenik HKHN alıcılarında CMV reaktivasyonu sıklığını araştırmayı ve ilişkili risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Haziran 2001 ile Ağustos 2024 arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde, çeşitli hematolojik maligniteler için allojenik HHKN yapılan 425 yetişkin hastanın dahil edildiği retrospektif, gözlemsel bir çalışma yürütüldü. Hasta demografik bilgileri, nakil özellikleri, donör tipleri ve CMV ile ilişkili parametreler hakkında veriler toplandı. CMV izlemesi, nakilden sonraki 0. günden 100. güne kadar tam kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak haftalık olarak gerçekleştirildi ve sonuçlar viral kopya/mL olarak ifade edildi. CMV hastalığını önlemek için yüksek viral yükleri (≥ 1500 CMV kopya/mL) olan hastalara preemptif antiviral tedavi uygulandı. CMV viremisine pnömoni, enterit, hepatit, retinit veya ensefalit gibi uç organ tutulumunun eşlik etmesi CMV hastalığı olarak tanımlandı ve histolojik veya moleküler kanıtlarla doğrulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %58,8'i erkek iken hastaların nakil yaşı ortalaması 39,5 (17-75) idi. Allojenik HKHN yapılan hastaların tanıları incelendiğinde %44,9 ile akut miyeloid lösemi (AML) ilk sırada yer aldı, bunu %25,6 akut lenfoblastik lösemi (ALL), %8,7 miyelodisplastik sendrom (MDS) ve %7,3 aplastik anemi (AA) izledi. Transplantasyon öncesi CMV seropozitifliği hastaların %83,3'ünde gözlemlendi. Nakillerdeki baskın donör tipi %84,9 ile HLA uyumlu akraba donörler idi, bunu %13,9 haploidentik ve %1,2 HLA uyumlu akraba dışı donörler izledi. Hastaların %14,1'inde akut ciddi graft-versus-host hastalığı (GVHH) geliştiği görüldü. CMV reaktivasyonu hastaların %56,2'sinde meydana geldi ve bunların %14,6'sı preemptif antiviral tedavi gerektirdi. 6 hastada (%1,4) CMV hastalığı teşhis edildi. Lojistik regresyon analizi, CMV reaktivasyonu ile hasta yaşı, hastalık tipi, nakil öncesi hastalık aktivitesi durumu, alıcı-donör cinsiyet uyumsuzluğu veya kan grubu (ABO/Rh) uyumsuzluğu, hazırlık rejiminde antitimosit globulin (ATG) kullanımı veya tüm vücut ışınlaması uygulanması ve GVHH profilaksisi arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymadı. Ancak, çok değişkenli analiz, miyeloablatif hazırlık rejiminin (95% CI: 1,18-2,81; $p = .007$), haploidentik donör tipinin (95% CI: 1,33-5,62; $p = .006$) ve nakil sürecinde siklofosfamid (Cy) uygulamasının (95% CI: 1,87-9,76; $p = .001$) CMV reaktivasyonu riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi.

Sonuç: Allojenik HKHN sonrası CMV reaktivasyonu sık görülmektedir ve en önemli faktör ise immünsüpresyondur.^{5,6} CMV reaktivasyonunun nakil hazırlık rejimlerinde fludarabin,

ATG, siklofosfamid gibi birden fazla lenfoablatif ajanın kullanılmasıyla arttığı ve nakil sonrası Cy uygulamasının en yüksek riski oluşturduğu görülmektedir. Bu sonuçlar ayrıca, allojenik HKHN alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan CMV hastalığının önlenmesi için CMV enfeksiyonunun erken tespiti ve uygun zamanda önleyici tedavinin başlatılmasının önemini vurgulamaktadır. Allojenik HKHN sürecinde tercih edilen farklı nakil hazırlık rejimlerinin, nakil tipinin (HLA uyumlu akraba/akraba dışı veya haploidentik) ve GVHH profilaksisinde Cy uygulamasının CMV reaktivasyonu gelişmesindeki etkisini aydınlatmak için daha büyük kohortlarla prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: allojenik hematopoetik kök hücre nakli; sitomegalovirüs (CMV); graft-versus-host hastalığı; post-transplant siklofosfamid; haploidentik

Kaynaklar:

1. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87–91.
2. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016;127:2427–2438.
3. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Front Microbiol. 2019;10:1186.
4. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2020;135(19):1619–1629.
5. Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, et al. Cytomegalovirus viremia, disease, and impact on relapse in T-cell replete peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Haematologica. 2016;101(11):e465–e468.
6. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. Blood. 2021;137(23):3291–3305. doi:10.1182/blood.2020009362

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MYELOMLU HASTALARDA SİTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU SIKLIĞININ GÖSTERİLMESİ, NÜKS VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Uzm. Dr. Selin KIR¹, Nur SOYER¹, Zuhale DEMİRCİ¹, Fahri ŞAHİN¹, Güray SAYDAM¹ Mahmut TÖBÜ¹, Derya DEMİR², Damla AKDAĞ³, Mehmet SOYLU⁴, Filiz VURAL¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

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

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Günümüzde otolog (OKHN) ve allojenik kök hücre nakli (AKHN), hematolojik hastalıkların küratif tedavi yöntemidir. Hem yüksek hem de standart sitogenetik riskli multipl myelom(MM) tedavisinde, nakile uygun olan gruplarda OKHN önerilmektedir. Kök hücre nakli sonrası fırsatçı viral enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Sitomegalovirüs (CMV), herpesvirüs ailesine ait latent bir virüstür ve HKHN'den sonra T hücre eksikliği veya disfonksiyonu sırasında yeniden aktive olabilen yaygın görülen viral patojenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda OKHN sonrası CMV enfeksiyonu oranı %0-33 arasında olup, medyan değer %12 civarında saptanmıştır. Bu çalışmayı; nakil ünitemizde MM tanısı ile OKHN yapılmış hastalarda nakil sonrası CMV reaktivasyonu insidansını belirlemek, bu reaktivasyonun nüks ve mortalite ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla planladık.

MATERYAL VE METOD: Ocak 2020- Ağustos 2024 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde MM sebebiyle OKHN uygulanan, 99 erişkin hastanın tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik. Toplanan veriler arasında yaş, cinsiyet, tanı anından nakile kadar geçen süre, CMV DNA'nın nakil sonrası kaçınıcı günde pozitifleştiği, pozitiflik tipi(erken-geç), CMV DNA en yüksek değeri ve bu değere kaçınıcı günde ulaşıldığı, negatifleşmenin kaç günde olduğu, tedavi endikasyonu, CMV tedavi yöntemi (oral, iv ya da her ikisi), nakil sonrası hastalık nüksü ve toplam sağkalım araştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 27 programı kullanılmış; nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle; nitel değişkenler ise frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterilmiştir.

BULGULAR: Olguların hepsinin nakil öncesi CMV DNA'sı negatiftir. OKHN sonrası 48 hastada (%48,5) CMV DNA seropozitifliği saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri ve MM ilişkili bulguları Tablo-1 ile, CMV ilişkili bulguları Tablo-2'de verilmiştir. 5 yıllık genel sağkalım oranı % 81,7 ±0,05 olarak hesaplanmıştır. Ortalama sağ kalım süresi için median OS ye ulaşamamış ancak mean OS 94,7±3,9 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik-1). CMV seropozitifliği ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) fakat CMV seropozitifliği ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmıştır (**p=0.05**)(Tablo-3).

SONUÇ: Çalışmamızda OKHN sonrası %48,5 oranında CMV DNA seropozitifliği saptanmıştır ve literatüre göre beklenen pozitiflik oranından daha yüksektir. CMV seropozitifliği ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Verilerimiz CMV reaktivasyonunun OKHN alıcılarında nadir olmadığını ve mortalitenin artmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. OKHN sonrası MM hastalarında CMV reaktivasyonu beklenenden daha yüksek bir insidansa sahip olabilir. OKHN yapılan hastaların CMV enfeksiyonu açısından düşük risk altında olduğu düşünüldüğünden, bu hastalarda CMV reaktivasyonunun nüks ve mortalite ilişkisini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Her nakil merkezinin kendi seropozitiflik oranlarını belirleyip, hasta takip planını buna göre revize etmesi düşünülebilir.

Tablo-1: Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Cinsiyet	Erkek	60 (60,6)
	Kadın	39 (39,4)
Yaş (ay)	<i>Ort±Ss</i>	60,56±9,3
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	62 (39-78)
Tanı yaşı (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	58,03±9,08
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	59,8 (36-76,9)
Nakile kadar geçen süre (ay)	<i>Ort±Ss</i>	10,83±13,36
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7,4 (1,8-83,1)
Nakil sonrası nüks	Yok	64 (65,3)
	Var	34 (34,7)
Mortalite	Yok	86 (85,9)
	Var	13 (13,1)

Tablo-2: Olgulara İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

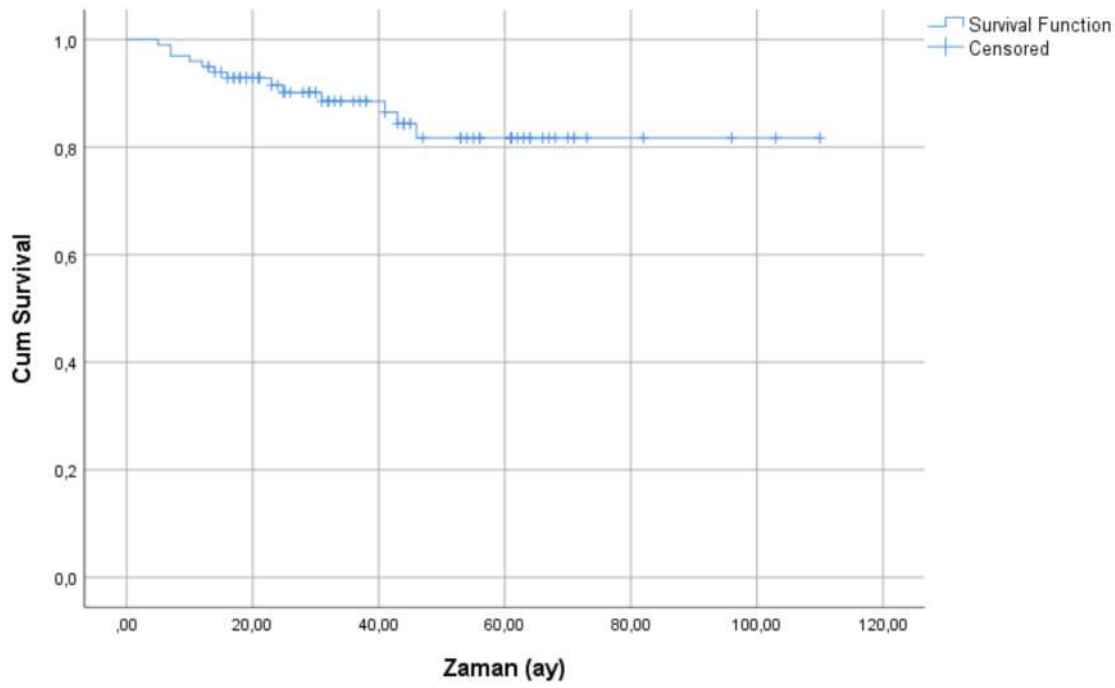
		MM (n=99)
Nakil öncesi CMV DNA	Negatif	99 (100)
Nakil sonrası CMV seropozitifliği	Negatif	51 (51,5)
	Pozitif	48 (48,5)
Nakil sonrası CMV ilk pozitiflik değeri	<i>Ort±Ss</i>	114,79±168,12
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	57,5 (31-1023)

CMV nakil sonrası pozitifleşme günü	<i>Ort±Ss</i>	36,42±96,61
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	13 (2-641)
Pozitiflik tipi	Erken	43 (89,6)
	Geç	5 (10,4)
CMV DNA en yüksek değeri	<i>Ort±Ss</i>	1103,52±2493,25
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	195 (31-12729)
CMV DNA en yüksek değere ulaşma günü	<i>Ort±Ss</i>	81,26±191,89
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	29 (8-986)
CMV negatifleşme günü	<i>Ort±Ss</i>	41,68±35,09
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	34 (3-132)
CMV tedavi tipi	Başlanmamış	36 (81,8)
	Gansiklovir	4 (9,1)
	Valgansiklovir	0 (0)
	Valgansiklovir + Gansiklovir	4 (9,1)

eWilcoxon Signed Rank Test

**p<0,05*

Grafik-1: OKHN Sonrası Genel Sağkalım



Tablo-3: CMV DNA seropozitifliği ile Mortalite Arasındaki İlişki

			Ölüm		Total (%)	n	p
			Var n (%)	Yok n (%)			
Nakil son- rası CMV DNA pozi- tifiği	Evet		11 (11.1)	37 (37.3)	48 (48.4)	0,005*	
	Hayır		2 (2)	49 (49.4)	51 (51.5)		
Total n (%)			13 (13.1)	86 (86.8)	99 (100)		

*Kİ-Kare testi

* $p < 0,05$

ERDHEİM-CHESTER HASTALIĞI VE KLADRİBİN TEDAVİSİ: ÜÇ VAKA SERİSİ

Uzm. Dr. Fatma Tuğba ÇATAN ERDEKLİ¹, Meral ILGAZ¹, Mehmet ŞAVKLIYILDIZ², Elifcan ALADAĞ KARAKULAK¹, Ümit Yavuz MALKAN¹, Hakan GÖKER¹, Osman İlhami ÖZCEBE¹

¹Hacettepe Üniveristesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematololoji Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniveristesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Erdheim-Chester hastalığı(ECH) nadir görülen bir non-Langerhans hücreli histiyositozudur.¹ ECH'nin nadir görülmesi ve klinik bulgularının diğer hastalıklarla benzerlik göstermesi, tanı sürecini uzatabilir, ortalama 2.7 yıl olarak bildirilmektedir.²

ECH tedavisi, hastalığın genetik ve klinik özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. BRAF V600E mutasyonu pozitif hastalar için BRAF inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib) ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir.³ BRAF mutasyonu taşımayan hastalar için MEK inhibitörleri (cobimetinib, trametinib), interferon-alfa, anakinra (IL-1 inhibitörü), immünsüpresif tedaviler (steroidler, sirolimus) ve klasik kemoterapi ajanları (Kladribin, 6-MP, metotreksat) uygulanmaktadır.⁴

Kladribin, özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli veya multisistem tutulum gösteren hastalarda alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmekte olup, etkinliği ve güvenilirliği konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Biz burada Kladribin tedavisi uygulanan üç ECH hastasının klinik seyri, tedavi yanıtları ve uzun dönem sonuçları sunmaktayız.

Vaka 1:

Bilinen JAK2 pozitif Esansiyel Trombositoz, Koroner Arter Hastalığı ve Hipertansiyon tanıları olan 51 yaşındaki erkek hasta, ekstremitelerde kladikasyo şikayetiyle hastanemize başvurdu. Hastaya yapılan BT Anjiyografi tetkikinde, terminal abdominal aortada vertebra korpusu ile aort arasında ve her iki ana iliak arter proksimalinde perivasküler yumuşak doku kalınlaşmaları, sağ renal arter ve çölyak trunkus orijininde hemodinamik olarak anlamlı darlıklar, sağ böbrekte atrofi ve perirenal yumuşak doku infiltrasyonları tespit edildi.

Perirenal alandaki yumuşak doku infiltrasyonlarının etiolojisini belirlemek amacıyla Erdheim-Chester Hastalığı (ECH), lenfoproliferatif hastalık veya tüberküloz ön tanılarıyla tru-cut biyopsi yapıldı. İnflamatuvar değişiklikler lehine bulgular olmakla birlikte kesin tanı koydurucu nitelikte bulgular saptanamadı. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde, iğsi morfolojide histiyositik hücre infiltrasyonu görüldü. Ön tanıya yönelik yapılan BRAF gen mutasyon analizinde, ekzon 15 kodon 600'de aktive edici V600E nokta mutasyonu saptandı. Bu bulgular doğrultusunda ECH tanısı kesinleştirildi.

Hastanın tedavisinde, BRAF mutasyonu taşıması ve ET nedeniyle uzun süre pegile interferon tedavisi almış olması göz önünde bulundurularak Vemurafenib başlandı. Vemurafenib tedavisinin 1. ay kontrolünde böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptandı. Kreatinin 2,29 mg/dL (bazal değeri 1,0 mg/dL), tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 31,64 ml/dk/1.73m² olarak ölçüldü. Mikroskobik hematüri ve non-nefrotik düzeyde proteinüri (1230 mg/gün) tespit edildi. Hospitalize edilen hastanın hematüri ve akut renal yetmezlik etyolojisi araştırılırken vemurafenib tedavisine ara verildi. Tedavinin kesilmesini takiben böbrek fonksiyon testleri bazal değerlere döndü ve proteinüri fizyolojik sınırlara geriledi. BRAF inhibitörleri ile ilişkili nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle vemurafenib kesildi ve kladribin kemoterapisi başlandı. Kladribin tedavisinin 1. küründen sonra, hospitalizasyon

gerektiren nötropenik ateş geliştiği için doz azaltıldı ve tedavi toplam 4 kür olarak tamamlandı. Görüntülemelerde lezyonların stabil olduğu, ancak kemik iliği biyopsisinde artık tutulum izlenmediği görüldü. Tedavisi toplam 6 kür olarak tamamlanan hasta, Hasta, remisyonda olup, düzenli görüntüleme ve laboratuvar takipleriyle izlenmektedir. Uzun dönemde nüks riski açısından yakın takip önerilmektedir.

Vaka 2:

24 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce bilateral kalça ve omuzlarda ağrı şikayeti ile dış merkezde tetkik edilmiş ve seronegatif spondilartropati tanısıyla sülfasalazin, metilprednizolon, meloksikam ve takiplerde sertolizumab tedavileri almış. Tedavi altında şikayetleri devam edince ses kısıklığı şikayeti de olması üzerine PET-CT çekilmiş ve bilateral vokal kordlarda ve trakea sol kesimde hava yolunu daraltan yaklaşık 10 mm'lik lezyonda patolojik artmış FDG tutulumu saptanmış. Lezyondan yapılan biyopsi granülom ile uyumlu saptanmış, INH ve rifampisin tedavisi de eklenmiş.

Ancak hasta şikayetlerinde artış olması üzerine tarafımıza başvurdu. Hastanın başvurusunda sol radyal arter zayıf palpe edildi, ENA (-), ANA(-), ANCA(-) saptandı. Vaskülit protokollü BT çekildi; omentumda ve sol perirenal dansite artışı, sağ ventrikül komşuluğunda perikardda kalınlaşma ve epikardiyal yağ dokuda dansite artışı, arkus aorta distalinde subklavian arter orjinine de uzanan damarı çepeçevre sarıp lümeni hafif daraltan kontrastlanan yumuşak doku izlendi. PET-CT'de; Hipofiz bezinde, bilateral kavernöz sinüste, maksiller sinüste, sol orbita komşuluğunda, nazal septum posteriorunda, arkus aorta distalindeki yumuşak doku lezyonunda, her iki testiste, bilateral omuz-kalça eklemi çevresindeki sıvı dansitesindeki alanlarda, alt ekstremitte kemiklerinde artmış FDG tutulumları saptandı. Maksiller sinüslerden biyopsi yapıldı ve BRAF negatif, CD163 pozitif histiositik proliferasyon, CD1a negatif, Non-Langerhans Hücreli Histiositoz olarak değerlendirildi. Kemik iliğinde neoplastik infiltrasyon saptanmadı. Hastaya hipofiz tutulumu olan, diyabetes insipidus ve hipogonadotropik hipogonadizmin eşlik ettiği Erdheim Chester Hastalığı tanısıyla BRAF negatif olması nedeniyle peginterferon alfa-2a 180 mg /hafta başlandı. Tedavinin 6. ayında çekilen PET/BT'si tedaviye iyi metabolik yanıt olarak değerlendirildi.

Hastamız bu süreçte peg-interferon temin etmekte sıkıntı yaşadı ve yaklaşık 6 ay düzensiz kullanmak durumunda kaldı. PET/BT sinde özellikle vokal kord bölgesindeki lezyonlarında progresyonu saptandı. Hastaya bu süreçte kladribin tedavisi başlanması planlandı. Hastanın belirgin nefes darlığı şikayetiyle acil servis başvuruları oldu ve belirgin hava yolu darlığına sekonder stridoru olması nedeniyle PET/CT'de progresyonun olması üzerine trakeotomi açıldı. Hastanın mevcut klinik durumu ve kladribin 0.12 mg/kg/gün 1-5 gün 4 haftada 1 defa olacak şekilde başlandı. Hastanın 3 kür kladribin tedavisi sonrasında kontrol PET/CT'sinde hra dönemde tedaviye iyi metabolik yanıt olarak değerlendirildi. Hastanın mevcut trakeostomisinin tedavi bitimine kadar devamı planlanmaktadır. Hasta 4. kür kladribin tedavisini almış ve kliniğimizde takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Vaka 3:

35 yaşında erkek hasta, ani başlangıçlı konuşma bozukluğu ve dengesizlik şikayeti ile dış merkez başvurusunda, iskemik serebrovasüler olay (SVO) ve vaskülit tanılarıyla değişik dönemlerde yüksek doz pulse kortikosteroid, mikofelanat mofetil, asetilsalisilik asit (ASA) ve klopidoğrel kullanmış.

Şikayetleri gerilemeyen hasta ileri tetkik amacıyla kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde; ataksik yürüme, ardışık hareketlerde yavaşlama, romberg pozitif saptandı. Vaskülit MR'da vaskülit bulgusu izlenmedi. Hastaya çekilen PET/BT'de beyinde tariflenen

fokal artmış FDG tutulumları; sol korpus striatumda asimetrik hipometabolizma, bilateral alt - üst ekstremitelerde uzun kemiklerdeki sklerotik alanlarda tariflenen artmış FDG tutulumları saptandı. Kemik iliğinde makrofaj aktivasyonu veya histiyositik bir hücre artışı saptanmadı. Erdheim-Chester ön tanısı ile ön yüzden kemik biyopsisi yapıldı ve Non-Langerhan hücreli histiositik proliferasyon, CD68 pozitif, CD163 pozitif BRAF negatif Erdheim Chester hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kladribin 0.12 mg/kg/gün 1-5 gün 4 haftada 1 defa olacak şekilde başlandı. Hastamız 2. Kür kladribin tedavisini kliniğimizde almış, semptomlarında gerileme saptanmış olup 3. kür sonrası yanıt değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Tartışma ve Sonuç

ECH'nin klinik spektrumu oldukça geniştir ve birçok farklı sistemi etkileyebilir. Kemik, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve retroperitoneal organlar en sık tutulan bölgelerdir. ECH'nin moleküler patogenezi son yıllarda daha iyi anlaşılmış olup, vakaların %57-70'inde BRAF V600E mutasyonu tespit edilmiştir¹. Dokularda köpüklü (foamy) makrofaj infiltrasyonu, kronik inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir.²

İnterferon alfa, ECH hastaları için en kapsamlı şekilde incelenen ve birinci basamakta en sık tercih edilen tedavi yöntemidir.¹ BRAF V600E mutasyonu pozitif hastalar için BRAF inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib) ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir.³ ECH'da Kladribin kullanımına literatürde çok az rastlanmaktadır. Kladribinin kan-beyin bariyeri geçirgenliği nedeniyle özellikle santral sinir sistemi(SSS) tutulumu olan hastalar için optimal bir tedavi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, SSS tutulumu olan ECH'de kladribinin etkinliğini doğrulamak için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.⁵

Bizim hastalarımızda ise, 1.BRAF pozitif hastamızda vemurafenib kullanımı ile komplikasyon gelişti ve 6 kür kladribin kullanımı ile tam metabolik yanıt alındı 2. hastamız da multiple tanı ve interferon da dahil multiple ilaç kullanımı öyküsü olmasına rağmen tedavi yanıtı 3 kür kladribin tedavisi sonrası iyi metabolik ve klinik yanıt elde edildi. 3. hastamızın ise tedavi altında takiplerinde nörolojik semptomlarında gerileme olup görüntüleme ile 3. kür sonrası değerlendirme yapılması planlanmaktadır.

BRAF pozitif ve negatif olan ve SSS tutulumu olan hastalarda kladribin kullanımının da tedavi seçenekleri arasında olduğu unutulmamalıdır. ECH hem tanı koyma süreci hem de tedavi süreci çok komplike olan bir hastalık olduğundan, kladribin kullanımı ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Haroche, J., F. Cohen-Aubart, and Z. Amoura, Erdheim-Chester disease. *Blood*, 2020. 135(16): p. 1311-1318.
2. Estrada-Veras, J.I., et al., The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Advances*, 2017. 1(6): p. 357-366.
3. Goyal, G., et al., Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*, 2020. 135(22): p. 1929-1945.
4. Mazor, R.D., et al., Clinical considerations and key issues in the management of patients with Erdheim-Chester Disease: a seven case series. *BMC Medicine*, 2014. 12(1): p. 221.
5. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Katagiri T, Kasami T, et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: A case report. *J Clin Exp Hematop*. 2018 Dec 13;58(4):161-165. doi: 10.3960/jslrt.18015. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30305475; PMCID: PMC6407475

ORAK HÜCRE HASTALIĞI NAKİLLERİNDE DEĞİŞMESİ VEYA GELİŞTİRİLMESİ GEREKLİ BAŞLIKLAR: 102 ERİŞKİN HASTADAN ÖĞRENİLENLER

Prof. Dr. Can BOĞA¹, Mahmut YERAL¹, Hakan ÖZDOĞU¹, Nazlı TOTİK²

¹Başkent Üniversitesi Adana Kan ve Kemik İliği Nakli Merkezi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Adana

(EBMT CIC 589)

Ağrılı ve organ hasarı ile birlikte giden ve bir inflamatuvar multisistem hastalığı olan erişkin orak hücre hastalığı (OHH) özel bir hastalıktır. Nakil pratiğinde rutin olarak kullanılan birçok tanım, ölçütler ve yöntemler, OHH için uygun olmayabilir. Bu çalışmada, erişkin hastalarda bugüne kadar periferik kan kök hücresi ile yapılan allojenik hematopoietik kök hücre nakilleri (Allo HKHN)'nin yaklaşık beşte birini gerçekleştiren bir merkezin verileri değerlendirilerek, hangi alanların yeniden tanımlanması veya geliştirilmesi gerektiği rapor edilmektedir.

Çalışma, tek merkezli, geriye dönük bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (EBMT) değerlendirmesine göre hastaları düzenli takip eğrisi Avrupa'daki merkezlerin ortalamasının üzerinde olan bir merkezin verileri OHH için geliştirilen ve takip edilebilirliği sağlayan PRANA Elektronik Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi (Monad, Ankara, Türkiye) 'nden toplandı. Tüm hastalara (102 hasta, ortalama takip süresi 44±29 ay) aynı hazırlama rejimi (Flu/ Bu/ATG/Cy/TBI 200 (sirolimus /MMF/PtCy) ve BASCARE hasta bakımı geliştirme programı uygulandı.

Çalışmada, nakil riski tahmin modelleri olan PAM indeksi, EBMT risk skoru ve nakile özel komorbidite indeksi (HCT-CI) gibi risk tahmin modellerinin hiçbirinin, OHH nakilleri için geçerli olmadığı anlaşıldı (PAM skoru tehlike oranı ile ilişkisiz bulundu, ayrıca EBMT ve HCT-CI risk skorlarındaki artış yaşam parametrelerini etkilemedi). Engraftman tanımının olguların önemli bir kısmında trombosit düzeyleri düşmediği için gözden geçirilmesi gerektiği gözlemlendi (%94, $\geq 50 \times 10^9/L$). Hastaların kayda değer bir kısmında (%7.8), geçici sirolimus pnömonisi gözlemlendiğinden sirolimus kullanımının uygunluğu ve optimal sirolimus düzeylerinin araştırılmasına ihtiyaç olduğu saptandı. Hastaların BK virüs gelişimine duyarlı olması (hastaların 1/5'inde) nedeni ile nakil sonrası siklofosfamid dozunun azaltılmasına ihtiyaç olduğu, hastaların transaminot durumu, sabit durum bilirübin ve alkalen fosfataz değerlerinin yüksekliği dikkate alındığında (bilirübin için $>2\text{mg/dL}$, venookluzif hastalık ve karaciğer graft versus host hastalığının tanı ölçütlerinin kullanımının yeterli olmayacağı gözlemlendi. Graft reddi tanımının yeniden yapılması gerektiği anlaşıldı (transfüzyon ihtiyacının yeniden ortaya çıkmasının OHH için geçerli olmamaktadır). Sonuç olarak bu gözlemler, yüzde doksan üzerinde hastalıksız yaşam hedefi ile yapılan nakillerin sayısının ve yüksek riskli OHH hastalarında alternatif donörlerin kullanımının artabileceği de dikkate alınırsa, OHH ye özel tanım ve tanı ölçütlerinin ve risk tahmin modellerinin geliştirilmesi gerektiği fikrini desteklemektedir.

HEMATOLOJİ KONSÜLTASYONLARI İLE TROMBOSİTOPENİK GEBELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Uğur KALAN¹, Derya ŞAHİN¹, Ahmet Kürşad GÜNEŞ¹

¹ Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Gebelik döneminde trombositopeninin değerlendirilmesi ve yönetimi zor olabilmektedir. Trombositopeni yönetim seçeneklerinde ise hem anne hem de fetus için ciddi komplikasyon potansiyeli bulunmaktadır (1). Bu yüzden kadın hastalıkları ve doğum uzmanları için hematolojik komplikasyonlar arasında oldukça tedirgin edicidir. Bu sebeple çalışmamızda, Hematoloji Kliniğine konsülte edilen trombositopenik gebelerin genel özelliklerini değerlendirmek, trombositopeni etiyolojilerini belirlemek ve bu konudaki farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Metod: Retrospektif yapılan çalışmaya, Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'ne Ocak-Ekim 2024 ayları arasında Kadın Doğum ve Hastalıkları branşından konsülte edilen, trombosit düzeyi 100.000/ μ L ve altı olan 72 trombositopenik gebe alındı. Hastaların gebelik yaşı, gebelik haftası, trombosit sayısı, psödo ya da gerçek trombositopeni durumu, periferik yayma değerlendirilmeleri ve konulan tanılar incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 29.13 $\pm$ 6.23 yıl, ortalama gebelik haftası 33.98 $\pm$ 7.11 hafta ve ortalama trombosit değerleri ise 70.860/ μ L (64-77.000) idi. 52 hastada gestasyonel trombositopeni (GT) görülürken (%72.2), 8 hastada idiopatik trombositopenik purpura (%11.1), 7 hastada psödotrombositopeni (%9.7), 2 hastada preeklampsi (%2.8), 1 hastada HELLP (%1.4), 1 hastada atipik HÜS (%1.4) ve 1 hastada Evans sendromu (%1.4) tespit edildi. GT olarak değerlendirilen grupta ise ortalama yaş 29.94 $\pm$ 6.61 yıl, ortalama gebelik haftası 34.9 hafta (33.61-36.20) ve ortalama trombosit değeri ise 81.400/ μ L (77.260-85.550) olarak ölçüldü. GT grubunda en çok hasta 37. ve 38. gebelik haftasında tespit edildi (n=9, %17.3).

Sonuç: Gebelerdeki trombositopeni sık görülen bir sağlık sorunudur ve doğum oranlarının yüksek olduğu hastanemizde çalışan kadın hastalıkları ve doğum uzmanları açısından endişe kaynağıdır. Karşılaşılan trombositopenilerin çoğu obstetrik kaynaklı olsa da, erken dönemde ciddi trombositopeni ile seyreden gebelerde hematolojik nadir hastalıklarda olabilir. Bu sebeple, ciddi trombositopenisi olan gebelerin tanılarının erken ve doğru bir şekilde koyulabilmesi adına hızlı bir hematolojik değerlendirme önerilir.

Referans:

- 1) Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol. 2012; 158:3-15

POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD TEMELLİ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PROFİLAKSİSİ İLE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ALTERNATİF DONÖRLERDE İLK 100 GÜNDE SİTOMEGALOVİRUS VE BK VİRUS SIKLIĞI

Uzm. Dr. Selin KÜÇÜKYURT KAYA¹, Şahika Zeynep AKI, Ahmet Kürşad GÜNEŞ¹

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Posttransplant siklofosfamid (PT-Cy) temelli greft-versus-host hastalığı (GVHD) profilaksisi ile yapılan allojeneik kök hücre nakillerinde (AKHN) viral reaktivasyon sıklığında artış izlenmektedir. Bu durum, AKHN sonrası non-relaps mortalite için önemli bir sorundur. Alternatif donör AKHN'lerinde PT-Cy 50 mg/kg/gün +3 ve +4. gün uygulamalarında sitomegalovirus (CMV) reaktivasyon sıklığı %40-60 oranında bildirilmektedir.

Amaç: Bu çalışmada amacımız, GVHD profilaksisi amacıyla düşük doz PT-Cy ile yapılan alternatif donör AKHN uygulamalarında ilk 100 gündeki CMV ve BK virüs sıklığının geriye dönük analiz edilmesidir.

Metod: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kök Hücre Nakil Ünitemizde Mayıs 2023-Şubat 2025 tarihleri arasında AKHN yapılan 73 hasta içerisinde alternatif donörlerden nakil yapılan 33 hasta (13 tam uyumlu akraba dışı, 10 9/10 uyumlu akraba dışı ve 10 haploidentik donör) incelenmiştir. Bu nakillerde GVHD profilaksisi amacıyla +3 ve +4. günde 30 mg/kg/gün (Cy30) veya 40 mg/kg/gün (Cy40) posttransplant siklofosfamid (PT-Cy) uygulanan 33 hasta mevcuttur. Nakil sonrası en az 30 günlük takibi olan toplam 30 hasta analize dahil edilmiştir. Bu alternatif donör nakillerinde, 16 hasta PT-Cy30 ve 14 hasta PT-Cy40 almıştır. Tüm alternatif donör nakillerinde PT-Cy/ takrolimus/mikofenolat mofetil GVHD profilaksisi için kullanılmıştır.

Çalışma kohortumuzda tüm hastalar CMV seropozitif. Nakil sonrası ilk 100 günde CMV reaktivasyonu (kanda CMV titres ≥ 500 IU/ml) veya doku örneklerinde CMV enfeksiyonu gösterilen hastalarda CMV sıklık analizi yapıldı. Mikroskopik veya makroskopik hematürisi olup BK Polyoma virüs virüsü $>10^7$ kopya/mL veya BK Polyoma virüs viremisi $>10^3$ kopya/mL saptanan hastalar BK virüs pozitif olarak kabul edildi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak oluşturuldu.

Bulgular:

Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın %40'ı kadındı. Ortanca alıcı yaşı 48 (19-65) iken ortanca donör yaşı 35 idi. Alternatif donörlerden nakil yapılan 30 hastanın %60'ında akut GVHD gelişirken, %66.7'sinde ilk 100 günde CMV reaktivasyonu veya hastalığı saptandı. Bunun yanında hastaların %23.3'ünde ilk 100 günde BK virüs pozitifliği görüldü.

Alıcıların %53.3'ü (n=16) PT-Cy30, %46.7'si PT-Cy40 almıştı (n=14) (Tablo 1). Haploidentik nakillerin tamamında GVHD profilaksisi olarak PT-Cy40 kullanılmıştı (p <0.001). İlk 100 günde CMV sıklığı PT-Cy30 kolunda %50 iken PT-Cy40 kolunda %85.7 idi (**p: 0.045**). İlk 100 günde BK virüs pozitifliği ise her iki grupta benzerdi (p=0.581) (Tablo 1).

Tüm kohortta ilk 100 gün nakil ilişkili mortalite oranı %6.7 (n=2) idi ve bu 2 hasta da PT-Cy40 alan gruptaydı. Her iki hastanın da ölüm nedeni septik şoktu. İlk 100 gün genel sağkalım %93.3 olup PT-Cy30 ve PT-Cy40 kolunda benzerdi (p=0.123). İlk 100 günde nüks oranı %13.3 (n=4)

idi, sırasıyla %6.25 (n=1) ve %21.4'ü (n=3) PT-Cy30 ve PT-Cy40 kolundaydı (p=0.122). Nötrofil ve trombosit ortanca engrafman süreleri PT-Cy30 grubunda sırasıyla 15.2 gün ve 12 gün iken, PT-Cy40 grubunda 13 gün ve 21.5 gün idi (sırasıyla p=0.152 ve **p=0.002**).

Akut GVHD sıklığı PT-Cy30 ve PT-Cy40 kollarında sırasıyla %62.5 ve %57.1 olup grade III-IV akut GVHD sıklığı sırasıyla %40 ve %25 idi (sırasıyla p=0.529 ve p=0.437). CMV viremi veya hastalığı olanlarda akut GVHD gelişimi anlamlı şekilde daha fazlaydı (**p=0.024**) ancak kronik GVHD gelişiminde fark yoktu (p=0.228).

Median 220 günlük takipte (11-590) tüm kohortta genel sağkalım %73.3 (22/30) idi. CMV reaktivasyonu veya hastalığı olanlarda ve BK virüs pozitifliği olanlarda genel sağkalımda (OS) fark yoktu (sırasıyla p=0.323 ve p=0.227). Akut ve kronik GVHD gelişenlerde OS farkı gözlenmedi (sırasıyla p=0.421 ve p=0.209). PT-Cy30 ve PT-Cy40 kollarında relapssız sağkalım (RFS) ve OS farkı gözlenmedi (p=0.149 ve p=0.084) (Şekil 1). Hastalık relapsı olanlarda beklendiği üzere OS daha düşüktü (**p=0.002**).

Sonuç: Çalışmamızda, PT-Cy40 dozunun, PT-Cy30'a kıyasla ilk 100 günde CMV sıklığını artırdığını, BK virüs sıklığını değiştirmedığını ve trombosit engrafman süresini uzattığını gösterdik. Literatürde, yüksek doz PT-Cy'nin immünosupresyonu artırarak viral reaktivasyon riskini artırabileceği belirtilmektedir. Bu bulgular, PT-Cy dozunun dikkatli bir şekilde seçilmesinin, hastaların CMV reaktivasyonu açısından yakından izlenmesinin ve gecikmiş trombosit engrafman riskine karşı dikkatli olunmasının önemini vurgulamaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, PT-Cy dozunun optimize edilerek hem GVHD profilaksisi sağlanması hem de viral reaktivasyon riskinin azaltılması hedeflenmelidir.

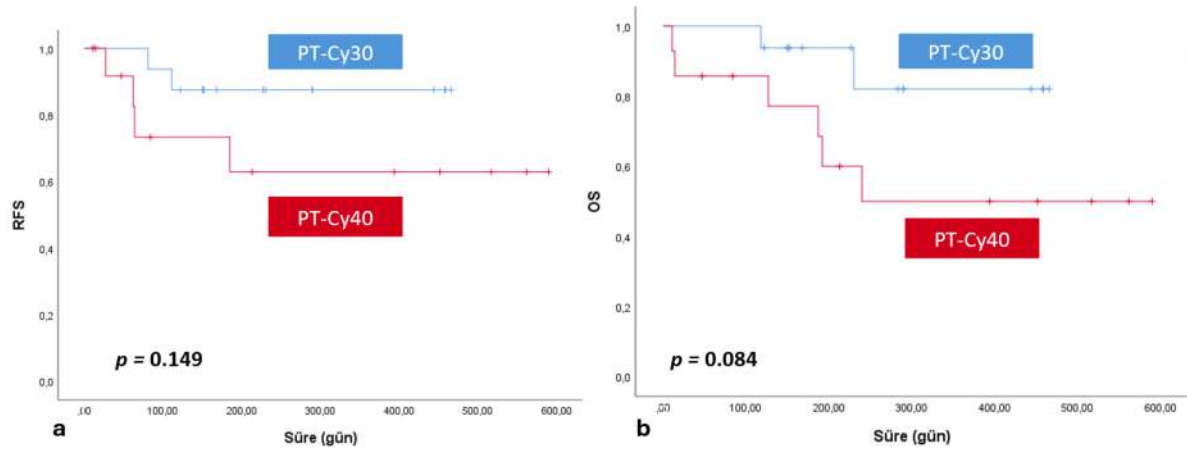
REFERANSLAR

1. Ueda Oshima M, Xie H, Zamora D, Flowers ME, Hill GR, Mielcarek MB, Sandmaier BM, Gooley TA, Boeckh MJ. Impact of GVHD prophylaxis on CMV reactivation and disease after HLA-matched peripheral blood stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2023 Apr 25;7(8):1394-1403.
2. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, Chemaly RF, Chen M, Ciurea S, Dandoy CE, Díaz MÁ, Fuchs E, Ganguly S, Kanakry CG, Kanakry JA, Kim S, Komanduri KV, Krem MM, Lazarus HM, Liu H, Ljungman P, Masiarz R, Mulrone C, Nathan S, Nishihori T, Page KM, Perales MA, Taplitz R, Romee R, Riches M. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2021 Jun 10;137(23):3291-3305.
3. Marco-Ayala J, Sanz J, Gómez-Seguí I, Balaguer-Rosello A, Montoro J, Guerreiro M, Chora P, Facal A, Villalba M, Sanz MÁ, de la Rubia J, Solves P. Impact of Post-Transplantation Cyclophosphamide on Transfusion Requirements in HLA-Matched Sibling Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):313.e1-313.e10.
4. Rimando J, Conn M, Blum W, Romancik JT, Vale C, Langston A, Waller EK, Hall K. Intermediate Dose Post-Transplant Cyclophosphamide Is Associated with Faster Engraftment and Similar Other Outcomes When Compared with Full Dose Post-Transplant Cyclophosphamide Among Patients Undergoing Allogeneic Transplantation: A Single Center Retrospective Analysis. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 3521.

Tablo 1. Hastaların ve Alternatif Donörden Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Özellikleri

(ALL, akut lenfoblastik lösemi; AML, akut myeloid lösemi; CMV, sitomegalovirus; GVHD, graft versus host hastalığı; HCT-CI, Hematopoietik kök hücre nakli komorbidite indeksi; HL, Hodgkin lenfoma; KML, kronik myeloid lösemi; KMML, kronik myelomonositer lösemi; MDS, myelodisplastik sendrom; MUD, uyumlu akraba dışı donör; MMUD, akraba dışı uyumsuz donör; NHL, Non-Hodgkin lenfoma; NMA, non-myeloablative hazırlama rejimi; PT-Cy30, posttransplant 30 mg/kg/gün siklofosfamid; PT-Cy40, posttransplant 40 mg/kg/gün siklofosfamid, RIC; azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi; TBI, tüm vücut ışınlama)

Özellikler	Tüm Kohort (n: 30)	PT-Cy30 (n: 16)	PT-Cy40 (n: 14)	p
Alıcı cinsiyet, n (%)				
Kadın	12 (40)	6 (37.5)	6 (42.8)	0.529
Erkek	18 (60)	10 (62.5)	8 (57.1)	
Hasta ortalama yaşı	48 (19-65)	45 (19 – 65)	49.5 (32 – 62)	0.473
Donör ortalama yaş	35 (18-58)	33.5 (19 – 53)	37.5 (18 – 58)	0.423
HCT-CI, n (%)				
0-1-2	23 (76.7)	11 (68.7)	12 (85.7)	0.256
≥3	7 (23.3)	5 (31.2)	2 (14.3)	
Donör CMV serostatus, n (%)				
+	28 (93.3)	15 (93.7)	13 (92.8)	0.724
-	2 (6.7)	1 (6.2)	1 (7.1)	
Primer hastalık, n (%)				
AML	14 (46.7)	7 (43.75)	7 (50)	
ALL	5 (16.7)	2 (12.5)	3 (21.4)	
MDS	5 (16.7)	3 (18.75)	2 (14.3)	
HL	1 (3.3)	1 (6.25)	0	
NHL	2 (6.7)	1 (6.25)	1 (7.1)	
KML blastik kriz	2 (6.7)	1 (6.25)	1 (7.1)	
KMML	1 (3.3)	1 (6.25)	0	
Donör akrabalık durumu, n (%)				
Akraba dışı	20 (66.7)	16 (100)	4 (28.6)	<0.001
MMUD	9 (30)	8 (50)	1 (7.1)	
MUD	11 (36.7)	8 (50)	3 (21.4)	
Haploidentik	10 (33.3)	0 (0)	10 (71.4)	
Hazırlama Rejimi Yoğunluğu, n (%)				
Myeloablative	22 (73.3)	13 (81.2)	9 (64.2)	0.263
NMA / RIC	8 (26.7)	3 (18.7)	5 (35.7)	
TBI içeren hazırlık rejimi, n (%)	8 (26.6)	4 (25)	4 (28.6)	0.574
Ortanca nötrofil engraftman süresi (gün)	13 (11 – 50)	15.2 (11 -50)	13 (12 – 16)	0.152
Ortanca trombosit engraftman süresi (gün)	13 (10 – 73)	12 (10 – 24)	21.5 (11 – 73)	0.002
İlk 100 günde CMV sıklığı, n (%)	20 (66.7)	8 (50)	12 (85.7)	0.045
İlk 100 günde BK virüs pozitifliği, n (%)	7 (23.3)	4 (25)	3 (21.4)	0.581
GVHD, n (%)				
Akut	18 (60)	10 (62.5)	8 (57.1)	0.529
Grade 1-2	12 (66.7)	6 (60)	6 (75)	
Grade 3-4	6 (33.3)	4 (40)	2 (25)	0.437
Kronik	7 (23.3)	5 (35.7)	2 (12.5)	
İlk 100 günde relaps, n (%)	4 (13.3)	1 (6.25)	3 (21.4)	0.249
İlk 100 günde nakil ilişkili ölüm, n (%)	2 (6.7)	0 (0)	2 (14.2)	0.209
Ortanca takip süresi (gün)	220 (11 – 590)	228.5 (118 – 466)	202.5 (11 – 590)	0.790



Şekil 1. Graft versus host hastalığı profilaksisi amacıyla +3 ve +4. günde 30 mg/kg/gün veya 40 mg/kg/gün posttransplant siklofosfamid alan grupların progresyonsuz sağkalım (a) ve genel sağkalım (b) açısından karşılaştırılması. (OS, genel sağkalım; RFS, relapsız sağkalım; PT-Cy30, posttransplant 30 mg/kg/gün siklofosfamid; PT-Cy40, posttransplant 40 mg/kg/gün siklofosfamid)

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA KLİNİK VE BİYOBELİRTEÇ TEMELLİ SKORLAMA SİSTEMLERİNİN SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Uzm. Dr. Emine Merve SAVAŞ¹, Lale AYDIN KAYNAR¹, Şahika Zeynep AKI¹, Ahmet Kürşad GÜNEŞ¹

¹*Etlik Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş

Allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası sağkalım, relaps riski ve genel klinik seyri öngörmek amacıyla farklı prognostik skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır. Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan Hematopoietik Hücre Transplantasyonu-Spesifik Komorbidite İndeksi (HCT-CI), Hastalık Risk İndeksi (DRI) ve EBMT skoru, sağkalım açısından önemli öngörüler sunsa da bu skorlar kemik iliği rezervi, inflamatuvar durum ve immün-nütrisyonel denge gibi daha dinamik klinik parametreleri tam olarak yansıtamayabilir. Son yıllarda transplantasyon öncesi sistemik inflamasyon ve beslenme durumunu yansıtan C-reaktif protein/albumin oranı (CAR) ve kemik iliği rezervi ile inflamasyonu yansıtan trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi biyobelirteçlerin sağkalım ve relaps açısından prognostik bilgi sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada AKHN uygulanan hastalarda transplantasyon öncesi hesaplanan CAR, PLR, HCT-CI, DRI ve EBMT skorlarının, genel sağkalım (OS) ve relapsız sağkalım (RFS) ile ilişkisi değerlendirilmiş ve bu parametrelerin prognostik değerleri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem

2023–2025 yılları arasında Etlik Şehir Hastanesi Erişkin Kök Hücre Nakil Kliniği'nde akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanıları ile allojenik kök hücre nakli uygulanmış ve en az 90 günlük takip süresini tamamlamış toplam 61 hasta çalışmaya dahil edildi [Kadın/Erkek: 30 (%49,2) / 31 (%50,8); medyan yaş: 47 (aralık: 37–55)]. Pretransplant dönemde hesaplanan EBMT, HCT-CI, DRI, CAR ve PLR skorlarının genel sağkalım (OS) ve relapsız sağkalımı (RFS) öngörmedeki etkileri Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile değerlendirildi. CAR ve PLR değerleri, medyan değerlere göre “düşük” ve “yüksek” olmak üzere iki gruba ayrılarak analiz edildi. EBMT skoru 0–3: düşük, ≥4: yüksek; HCT-CI skoru 0–2: düşük, ≥3: yüksek; DRI düşük/orta: düşük, yüksek/çok yüksek: yüksek grup olarak sınıflandırıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 61 hastanın medyan yaşı 47 (37–55) olup, %49,2'si kadın, %50,8'i erkekti. Hastaların %73,8'ine akut myeloid lösemi (AML), %26,2'sine akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile allojenik kök hücre nakli uygulandı. Pretransplant dönemde hesaplanan risk skorlarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; %82'si düşük, %18'i yüksek HCT-CI; %73,7'si düşük, %26,3'ü yüksek EBMT; %35,2'si düşük/orta, %64,8'i yüksek/çok yüksek DRI skoruna sahipti. Pretransplant dönemde ölçülen CAR için medyan değer 0,09 (0,06–0,20), PLR için 176,1 (102,4–264,8) olarak hesaplandı. Hasta ve nakil özelliklerine ait bilgiler **Tablo 1**'de sunulmuştur.

EBMT skoru ile pretransplant biyobelirteçler arasındaki ilişki incelendiğinde, orta-yüksek EBMT skoru olan hastaların %82,4'ü yüksek CAR grubunda ($p=0.04$), %83,3'ü ise düşük PLR grubunda yer almaktaydı ($p=.003$). CAR ve PLR düzeylerine göre yapılan risk sınıflamaları ile EBMT risk sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Bir yıllık izlem süresi sonunda tüm hasta grubunda OS %71,3 (%95 GA: %58,0–84,6), RFS ise %67,0 (%95 GA: %53,6–82,2) olarak hesaplandı. Nakil sonrası OS ve RFS oranları; EBMT, HCT-CI, DRI, CAR ve PLR skorları düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılarak log-rank testi ile değerlendirildi.

Toplam sağkalım değerlendirildiğinde, yüksek EBMT skoru olan hastalarda, düşük EBMT skoruna sahip hastalara göre; yüksek DRI skoru olan hastalarda ise, düşük DRI skoru grubuna göre sağkalım anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0.015$ ve $p=0.045$). HCT-CI'nin yüksek ve düşük risk grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.28$). Yüksek CAR grubunda sağkalım daha düşük olmakla birlikte, fark istatistiksel anlamlılığa düzeyine ulaşmadı ($p=0.07$). PLR yüksek ve düşük grupları arasında toplam sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.20$) (Şekil 1). Relapssız sağkalım değerlendirildiğinde, EBMT yüksek risk grubunda, düşük risk grubuna kıyasla RFS anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0.03$). DRI ve HCT-CI skorlamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.20$ ve $p=0.80$). Yüksek CAR grubunda, düşük CAR grubuna göre; düşük PLR grubunda ise yüksek PLR grubuna göre RFS anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p=0.012$ ve $p=0.025$) (Şekil 2).

Sonuç ve Tartışma

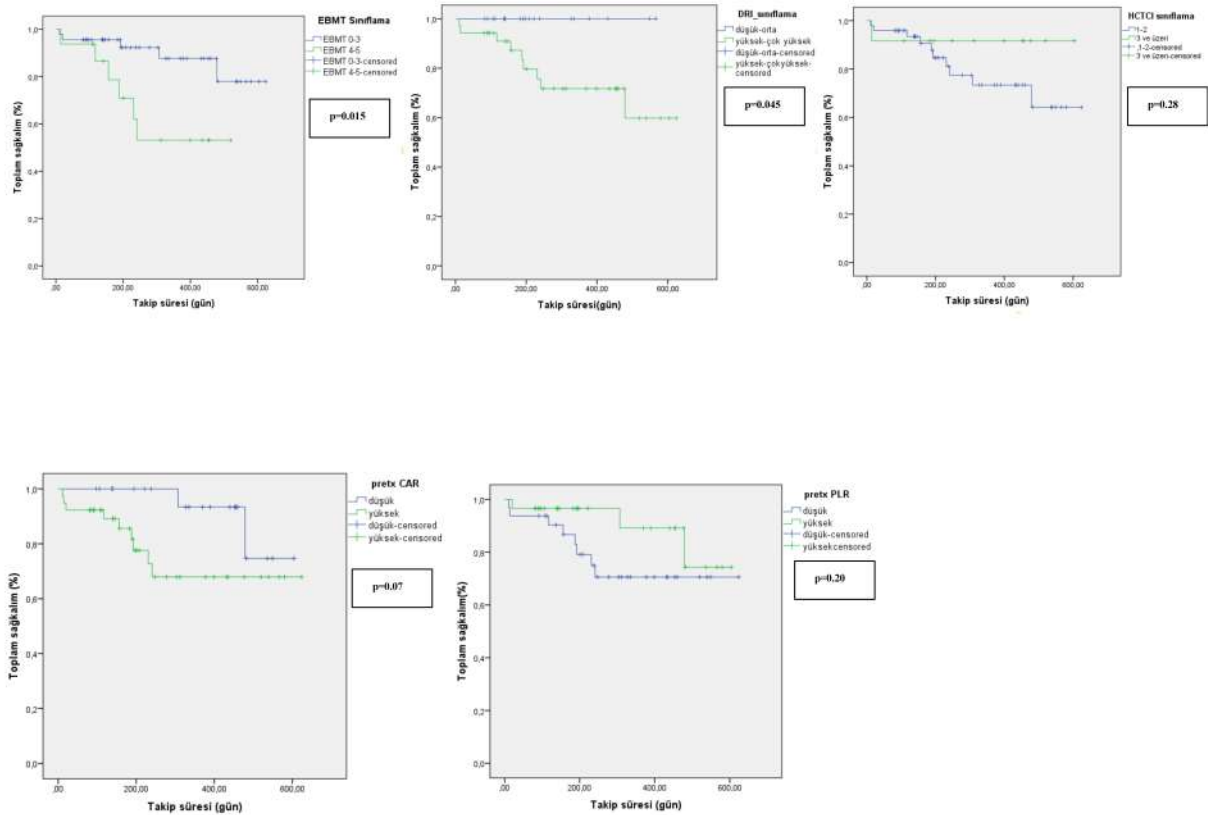
Allojenik kök hücre nakli öncesi risk değerlendirmesinde kullanılan klinik ve biyobelirteç temelli skorlama sistemlerinin, genel ve relapssız sağkalımı öngörmedeki etkisinin incelendiği bu çalışmada; EBMT ve DRI skorlarının genel sağkalımı, EBMT, CAR ve PLR skorlarının ise relapssız sağkalımı öngörme potansiyeline sahip olabileceği izlendi. Bu bulgular, yalnızca hastalık ve komorbidite odaklı klinik risk skorlarının değil, aynı zamanda inflamatuvar, immün-nütrisyonel ve hematopoietik rezervi yansıtan biyobelirteçlerle oluşturulmuş risk skorlama sistemlerinin de transplantasyon öncesi risk sınıflamasında dikkate alınabileceğini ve klinik karar sürecine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Tablo 1: Hasta ve Nakil Özellikleri (n=61)

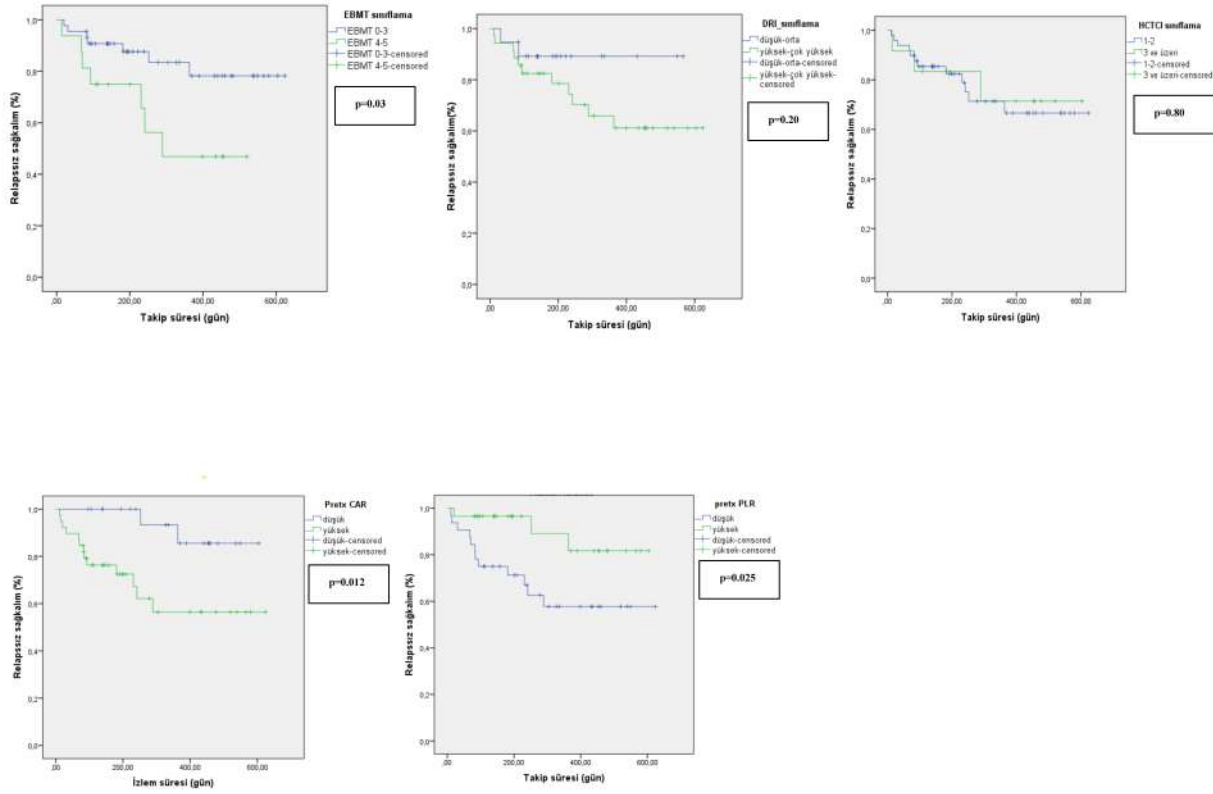
Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	47(37-55)
Cinsiyet (kadın/erkek) [n(%)]	30(49.2)/31(50.8)
Tanı [n(%)]	
AML	45(73,8)
ALL	16(26,2)
Pretransplant Hastalık Durumu [n(%)]	
Tam yanıt	53 (86,9)
Kısmi yanıt	2 (3,3)
İlerleyici hastalık	6 (9,8)
HCT-CI [n(%)]	
Düşük (0-2)	50 (82)
Yüksek (≥ 3)	11 (18)
EBMT Skoru [n(%)]	
Düşük (0-3)	45 (73,7)
Yüksek (≥ 4)	16(26,3)

Donör tipi [n(%)]	
MRD	36 (59,0)
MUD	8 (13,1)
MMUD	8 (13,1)
Haploidentik	9 (14,8)
DRI [n(%)] (n=54)	
Düşük-orta (düşük risk grubu)	19 (35,2)
Yüksek-Çok yüksek (yüksek risk grubu)	35 (64,8)
Hazırlama Rejimi [n(%)]	
Miyeloablatif	49 (80,3)
Miyeloablatif olmayan / azaltılmış yoğunlukta	12 (19,7)
GvHH Profilaksisi [n(%)]	
Mtx-Kalsinörin	32 (52,5)
MMF-Kalsinörin	4 (6,5)
MMF-Kalsinörin-PTCy	25 (41)
İnfüze edilen CD34⁺ sayısı (10⁶/kg) [ortanca (aralık)]	5,7 (5.1-6.3)
Nötrofil Engraftmanı (gün) [ortanca (aralık)]	13 (12-14)
Platelet Engraftmanı (gün) [ortanca (aralık)]	13 (11-15)
Relaps [n(%)]	10 (16.4)
Nakil ilişkili Mortalite [n(%)]	3 (4,9)
İzlem süresi (gün) [ortanca (aralık)]	238 (141-440)

Şekil 1. EBMT, HCT-CI, DRI, CAR ve PLR risk gruplarına göre toplam sağkalım (OS) eğrileri

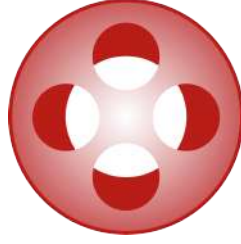


Şekil 2. EBMT, HCT-CI, DRI, CAR ve PLR risk gruplarına göre relapsız sağkalım (RFS) eğrileri



Referanslar

1. Sorrow ML. The use of prognostic models in allogeneic transplants: a perspective guide for clinicians and investigators. *Blood*. 2023;141(18):2173-2186.
2. Aladağ E, Demiroğlu H, Büyükaşık Y, Göker H. Comparison of Risk Scoring Systems in HLA-Matched Related Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Turk J Haematol*. 2021;38(2):138-144.
3. Al-Shaibani E, Cyriac S, Chen S, et al. Comparison of the Prognostic Ability of the HCT-CI, the Modified EBMT, and the EBMT-ADT Pre-transplant Risk Scores for Acute Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(6):e559-e568.
4. Wang K, Jian X, Xu Z, Wang H. Pre-transplant CRP-albumin ratio as a biomarker in patients receiving haploidentical allogeneic hematopoietic transplantation: Developing a novel DRCI-based nomogram [published correction appears in Front Immunol. 2023 May 02;14:1206392.
5. Miyazaki T, Tachibana T, Suzuki T, et al. Pretransplantation Inflammatory and Nutritional Status in Elderly Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prognostic Value of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(4):400.e1-400.e9.
6. Woelfinger P, Hauptrock B, Kriege O, et al. Pre-transplant platelet-to- lymphocyte ratio predicts outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep*. 2022;12(1):18948. Published 2022 Nov 8



KAN ve KEMİK İLİĞİ NAKLİ DERNEĞİ

www.kanvekemikiliginaklidemegi.org

Bilimsel Sekreteryası

Prof. Dr. Engin KELKİTLİ

E-posta: ekelkitli@gmail.com

Web: www.kanvekemikiliginaklidenegi.org

www.kidkongre.org



FORTUNA

EVENTS

Kongre Sekreteryası

Fortuna Events

E-posta: hematology@fortuna-events.com

buse.inan@fortuna-events.com

Telefon: 0 534 262 58 82