

**EHOK
2019**

**5. EGE HEMATOLOJİ
ONKOLOJİ KONGRESİ**

**BİLDİRİ KİTABI VE
KONUŞMA ÖZETLERİ**

15 - 17 MART 2019

**RADISSON BLU RESORT & SPA
ÇEŞME - İZMİR**



5. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ KİTABI VE KONUŞMA ÖZETLERİ

İÇİNDEKİLER

HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- DÜŞÜK DERECELİ NONHODGKİN LENFOMA HASTALARINDA FERRİTİN DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ	9
S2- PRİMER MEME DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: İKİ VAKA SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ	10
S3- RİTUXİMAB BAZLI TEDAVİ ALAN NON-HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA HEPATİT B VİRÜS GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEPATİT B VİRÜS REAKTİVASYONU :TEK MERKEZ DENEYİMİ	11
S4- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE DASATİNİB VE PONATİNİB ARACILI LNCRNA EKSPRESYON DEĞİŞİMLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	12
S5- ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) İLE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (HLA) DOKU GRUBUNUN İLİŞKİSİ	13
S6- BETA TALASEMİ TAŞIYICILARINDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	14
S7- BCR/ABL NEGATİF KMPH OLGULARINDA JAK 2 V617F MUTASYON ALLEL YÜKÜNÜN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, FLEBOTOMİ SAYISI VE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ	15
S8- HEREDİTER SFEROSİTOZ TANISINDA OTOMATİK RETİKÜLOSİT PARAMETRELERİ	16
S9- CRİSPR-CAS9 GENOM DÜZENLEME SİSTEMİ İLE UZUN KODLAMAYAN RNA NEAT1 EKSPRESYONUNUN BASKILANMASI, TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE DİRENÇLİ VE DUYARLI KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRE MODELİNDE, KRİTİK BİR ROLE SAHİPTİR	17
S10- LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOZİTOZİS : 10 OLGU'NUN İNCELENMESİ.....	18
S11- KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB DENEYİMİ	19
S12- RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KARFİLZOMİB VE POMALİDOMİD ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ : TEK MERKEZ DENEYİMİ	20
S13- NADİR BİR LÖSEMİ: T-BÜYÜK GRANULERLENFOSİTİK LÖSEMİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ	22

HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- MULTİPL MİYELOMDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU AKILCI BİR TEDAVİ YAKLAŞIMI MI ? TEK MERKEZ DENEYİMİ	24
P2- LÖSEMİ TEDAVİSİNDE FARKLI BİR PERSPEKTİF: LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNİN HEDEFLENMESİ.....	25
P3- BROMODOMAIN İNHİBİTÖRLERİNİN AKUT MYELOİD LÖSEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	27
P4- HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELER İLE LÖSEMİ KANSER KÖK HÜCRELERİNE SENTETİK KANNABİNOİD UYGULAMASININ LÖKOMOGENEZ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI	29
P5- ALLOJENİK NAKİL SONRASI MESANE KANSERİ İLE MORTAL SEYREDEN AML OLGUSU	30

P6- PRİMER TİROİD MARGİNAL ZON LENFOMA VAKA SUNUMU	31
P7- SJÖGREN TANILI, KARACİĞER, DALAK TUTULUMLU LENFOMA OLGUSU	32
P8- DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA İLEUM TUTULUMU: ATİPİK BİR EKSTRANODAL PRESENTASYON	33
P9- PRİMER TİROİD MARGİNAL ZON LENFOMA VAKA SUNUMU	34
P10- HİPERKALSEMİ, AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE PLAZMABLASTİK HİSTOPATOLOJİ İLE PREZENTE OLAN GENÇ, NONSEKRETUVAR MULTİPL MYELOM OLGUSU	35
P11- JAK2 (V617F) MUTASYONU POZİTİF AİLESEL POLİSİTEMİA VERA	37
P12- AKUT HEMOLİTİK ATAĞLA GELEN KADIN HASTADA GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ: VAKA SUNUMU	38
P13- DASATİNİB İLE MUAMELE EDİLEN K562 HÜCRE SERİSİNDE, DASATİNİBİN, PP2A KATALİTİK VE REGULATUVAR ALT BİRİMLERİNDE, ENZİM AKTİVİTESİNE VE PROTEİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	39
P14- NADİR BİR KANAMA SEBEBİ OLARAK EDİNSEL VON WİLLEBRAND SENDROMU : BİR OLGU SUNUMU	40
P15- DİMETİL SULFOKSİT,OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SIRASINDA NÖROLOJİK YAN ETKİLERE SEBEP OLABİLİR Mİ :BİR OLGU SUNUMU	42
P16- RİCHTER TRANSFORMASYONUNDA İBRUTİNİB KULLANIMI : BİR OLGU SUNUMU	44
P17- VASKÜLİTE BAĞLI BİLATERAL BÖBREK KAPSÜLÜ HEMATOMU OLARAK TAKİP EDİLEN DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU	46
P18- VALPROİK ASİT KULLANIMINA BAĞLI MDS	47
P19- AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİLİ BİR OLGUDA ATRA İLİŞKİLİ LOKALİZE CİLT ÖDEMİ: VAKA SUNUMU	48
P20- NASAL KAVİTE TUTULUMU İLE TANI KONULAN ROSAİ-DORFMAN HASTALIĞI: VAKA SUNUMU	49
P21- DRAMATİK VE SIRADIŞI EXTRAMEDÜLLER TUTULUM İLE PREZENTE OLAN MYELOM OLGUSU	50
P22- HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN SERONEGATİF SEREBRAL TOKSOPLAZMOZİS	51
P23- MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN BORTEZOMİB'E BAĞLI NADİR BİR AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU VAKASI	52
P24- REFRAKTER TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA' DA OLGU YÖNETİMİ ...	53
P25- KİMURA HASTALIĞI; NEFROTİK SENDROMUN EOZİNOFİLİK SEBEBİ	55
P26- MYELODİSPASTİK SENDROM TANISINDA KARYOTİP VE FISH ANALİZLERİNİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ	56
P27- TROMBOSİTOPENİK SLL HASTASINDA İBRUTİNİB TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ	57
P28- RELAPS-REFRAKTER AML'Lİ HASTADA IAGO SONRASI GÖRÜLEN REMİSYON	59

P29- BRODİFAKUM MARUZİYETİNE BAĞLI SÜPERWARFARİN ZEHİRLENMESİNE YAKLAŞIM	60
P30- DIŞ ÇEKİMİ SONRASI ANORMAL KANAMA İLE TANI ALAN POLİSİTEMİA VERA OLGUSU	61
P31- BORTEZOMİB KULLANIMINA BAĞLI AKUT PANKREATİT : NADİR BİR OLGU SUNUMU	62
P32- PERİ-ENGRAFMAN RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU: OLGU SUNUMU	63
P33- EKSTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA NAZAL TİP OLGUSUNDA HIZLI GELİŞEN TÜMÖR LİZİS SENDROMU	64
P34- ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU SONRASI GELİŞEN KRİPTOKOK MENENJİTİ OLGUSU	65
P35- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE UMUT VEREN BİR POTANSİYELİ BULUNUN TELOMERAZ İNHİBİTORU BIBR1532'NİN GLİKOLİZ METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	67
P36- BENDAMUSTİNİN HL60 HÜCRELERİNDE MİTOTİK KATASTROFİYE ETKİSİ	69
P37- FARKLI ULTRASONİKASYON YÖNTEMLERİ KULLANILARAK HAZIRLANAN PROPOLİSİN THP-1 AKUT MONOSİTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNDE SİTOTOKSİK ETKİSİ ...	70
P38- RUXOLİTİNİB MULTİPL MİYELOM HÜCRELERİNDE ENERJİ METABOLİZMASINI ETKİLER	71
P39- HEMATOLOJİ PRATİĞİNİN SIK KULLANILAN İLACI TRİMETOPRİM – SULFAMETAKSAZOL KULLANIMININ NADİR KOMPLİKASYONU :TİP IV RENAL TÜBÜLER ASİDOZ	73
P40- MİKOZİS FUNGOİDES;SEZARY SENDROMU	74
P41- OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN BİR SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU VE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI OLGUSU	75
P42- MERKEZİMİZDE NÖROLOJİK ENDİKASYONLARDA UYGULANAN TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMLERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ	77
P43- RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KARFİLZOMİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	78
P44- DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, MARJİNAL ZON LENFOMA VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	79
P45- SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA; TEK MERKEZ DENEYİMİ	80
P46- PONATİNİB'E DUYARLI VE DİRENÇLİ KML HÜCRELERİNE PİMOZİD UYGULAMASININ LÖSEMİK HÜCRE YANITI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI .	81
P47- PRİMER SPLENİK DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ	83
P48- İBRUTİNİB İLİŞKİLİ PARONİŞİ VE DÖKÜNTÜ, OLGU SUNUMU	85
P49- SAFRA KESESİNDEN KRONİK LENFOSTİK LÖSEMİ İNFİLTRASYONU	86

P50- FOLİKÜLER LENFOMA TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ	87
P51- RUXOLİTİNİBİN K562 KML HÜCRELERİNDE GLİKOLİZ METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI	88
P52- RUXOLİTİNİB MULTİPL MİYELOM HÜCRELERİNDE APOPTOZ VE OTOFAJİYİ BİRLİKTE REGÜLE EDER	90
P53- RELAPS/REFRAKTER PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSAT DENEYİMİ	92
P54- HEMŞİRELERE İNTERNET DOLAYIMLI İLETİŞİM YOLU İLE VERİLEN SÜREKLİ EĞİTİMİN SANTRAL VENÖZ KATETER BAKIM YÖNETİMİ ÜZERİNDE ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ	93
P55- MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA P53 GENİNE AİT POLİMORFİZMLERİN BELİRLENMESİ	94
P56- VAJİNAL KANAMA İLE PRESENTE OLAN UTERUSUN GRANÜLOSİTİK SARKOMU : OLGU SUNUMU	95
P57- NÜKS B HÜCRELİ ALL'LI HASTADA İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN TEDAVİSİ İLE TAM REMİSYON SONRASI BAŞARILI HAPLOİDENTİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ	97
P58- ECULİZUMAB TEDAVİSİ ALTINDAKİ PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	98

ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1-EPIDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ İNHİBİSYONUNUN SIKI BAĞLANTILAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI	101
S2- LEPTOMENENJİAL KARSİNAMATOZLU HASTALARIN SAĞ KALIM VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ : 5 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ	102
S3- KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ HASTALARIN TANI VE PROGNOZUN BELİRLENMESİNDE YENİ BİOMARKIRLAR	103
S4- KONTRAST NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA NGAL'İN YERİ VE PROGNOZİK ÖNEMİ	105
S5- BAŞ BOYUN KANSERİNİN OKSAZOL BİLEŞİĞİ İLE HEDEFLENMESİ	106
S6- EVRE 2B-C KOLON KANSERLERİNDE PATOLOJİK ÖZELLİKLER, TÜMÖR LOKALİZASYONU VE ADJUVAN TEDAVİNİN TÜMÖR NÜKSÜ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	107
S7- BİLATERAL GÖRME KAYBI İLE BAŞVURAN HİPOFİZE METASTAZLI OLGU	108
S8- NADİR GÖRÜLEN BİR TESTİS TÜMÖRÜ; PRİMER MÜLLERIAN TİP SERÖZ PAPİLLER KARSİNOM: OLGU SUNUMU	109
S9- MEME KANSERİNDE RADYASYONA DUYARLILIK DÜZEYİ ÜZERİNDE PI3K/AKT/MTOR YOLAĞI İNHİBİTÖRÜNÜN ETKİLERİ	111
S10- BİR ALK İNHİBİTÖRÜ OLAN AZD3463'ÜN RAPAMİSİN İLE KOMBİNASYONU MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE RAPAMİSİNİN ANTI-KANSER ETKİLERİNİ ARTTIRIR	112
S11- HİSTON DEASETİLAZ İNHİBİTÖRÜ SODYUM VALPORAT UYGULANMIŞ ANAPLASTİK TİROİD KANSER HÜCRE MODELİNDE MİRNA PROFİL BELİRLENMESİ ..	114
S12- BEYİN METASTAZI GELİŞEN BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ RETOSPEKTİF ANALİZİ	116

S13- 65 YAŞ ÜSTÜ BEYİN METASTAZI NEDENİ İLE TAKİP EDİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ117

ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- İKİ FARKLI KANSER TEK PATOLOJİK TANI119

P2- OVER ADENOKARSİNOMUNDA GEÇ NÜKS: OLGU SUNUMU120

P3- METASTATİK KOLOREKTAL KANSERİNDE MULTİHAT KEMOTERAPİ VE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ-HİPEC İLE TAM YANIT ALINAN HASTA OLGU SUNUMU121

P4- TANI ANINDA OVER KANSERİ VE REKTUM KANSERİ OLAN OLGUDA KEMOTERAPİ VE CERRAHİ SONRASI TAM YANIT122

P5- ERİBULİN MESİLAT TEDAVİSİYLE UZUN SÜRE TAM YANITLI İZLENEN MEME KANSERİ TANILI OLGU123

P6- ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI BENZERİ KLİNİK TABLO OLUŞTURAN KLATSKİN TÜMÖR: OLGU SUNUMU124

P7- SİRTUİN İNHİBİTÖRLERİNDEN SİRTİNOL VE TENOVİN-6'NİN AKCİĞER KANSERİ HÜCRELERİNDE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ125

P8- LOKAL İLERİ HİPOFARİNGS KANSERİNDE KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİ İLE UZUN YAŞAM ELDE EDİLEN BİR VAKKA126

P9- MASLİNİK ASİT VE OLEANOLİK ASİT KOMBİNASYONU MEME ADENOKARSİNOM HÜCRELERİNDE APOPTOZU İNDÜKLER127

P10- AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ'DE KROMOZOMAL YENİDEN DÜZENLEMELERİN TESPİTİ: STANDART SİTOGENETİK VE FISH YÖNTEMLERİ ARASINDA BİR KARŞILAŞTIRMA128

P11- FARKLI KANSER TİPLERİNDE TRANSLEZYON DNA SENTEZİ GENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI129

P12- LOKAL BÖLGESEL NÜKS İLE SEYREDEN OLİGOMETASTATİK BİR LARİNGS KARSİNOMU OLGUSU130

P13- STAUPRİMİDE AJANININ MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI131

P14- CCT137690 AURORA KİNAZ İNHİBİTÖRÜNÜN RADYOSENSİTİVİTE ETKİSİNİN GLİOMA HÜCRE MODELLERİNDE ARAŞTIRILMASI132

KONUŞMA ÖZETLERİ

K1- K1- BÖBREK KANSERİNDE İMMİNÖTÖRÖPİ	133
K2- 2019 T HÜCRE NEOPLAZİLER	135
K3- ORAL BİYOLOJİK AJANLARIN YAN ETKİ VE YÖNETİMİ	137
K4- HEKİMLERİN HUKUKİ SORUMLULUKLARI	141
K5- MASTOSİTOZ	143
K6- METASTATİK KÖLOREKTAL KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE İMMÜNÖTÖRÖPİ	148
K7- METASTATİK MESANE KANSERİ İKİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNE VİNFLUİN İLE BAŞLARIM	150
K8- DERİ LENFOMALARI	153
K9- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜNÖTÖRÖPİ	155

HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- DÜŞÜK DERECELİ NONHODGKİN LENFOMA HASTALARINDA FERRİTİN DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Pınar Cömert¹,Abdülkerim Yıldız¹,Murat Yıldırım²,Hacer Berna Afacan Öztürk¹,Çiğdem Pala Öztürk¹,Murat Albayrak¹,Meltem Aylı³

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ²SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ³SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Düşük dereceli (indolen NHL) lenfomalar, malign lenfomalarının %50`den fazlasını oluşturur ve başlıca marjinal zon lenfoma (MZL), foliküler lenfoma (FL), küçük hücreli lösemi-lenfoma (SLL) ve lenfoplazmoblastik lenfoma (WM) alt tiplerinden oluşur. Bu lenfomalar çoğunlukla yavaş klinik seyir gösterir ve retikuloendotelyal sisteme sınırlı kalır. Bazı hastalar semptomatik olana kadar bekle-gör prensibi ile takip edilebilirken, bazı hastalar tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu hastalarda tanı konulduktan sonra prognostik önemi olabilecek faktörler uzun süredir araştırma konusu olmuştur.

Yöntem: 2010-2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma hastanesi hematoloji kliniklerine başvuran, indolen lenfoma tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tanı anındaki demografik veriler, hemogram ve biyokimya parametreleri, ferritin, vitamin B12 düzeyleri ve sedimentasyon düzeyleri kaydedildi. Bu parametrelerin tedavi gereksinimi, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri analiz edildi.

Bulgu: Toplam 93 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların 40 (% 43)`ı Marjinal zon lenfoma (MZL), 28 (%30.1)`i Foliküler lenfoma (FL) ve 25 (%26.8)`i diğer düşük dereceli lenfoma (HCL, SLL, WM) olgularından oluşmakta idi.. Yaş ortalaması 62.96±11,55 olup hastaların %51.6`sı kadındı. Takip süresi boyunca, 69 hastanın tedavi ihtiyacı olurken, 24 hasta tedavisiz izlendi. Tedaviye ihtiyacı olan hastaların, tedaviye kadar geçen süre ortalaması 6.1 (17.9-41.8) ay olarak saptandı. Hastaların genel sağkalımı 29.9 ay (34.2-151.6) olarak saptandı. Tedavi alan hastalarda almayanlara göre; ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (91.5 vs 44.0 mg/dl; p=0.002). Tüm hasta gruplarında ferritin seviyesinin genel sağkalım üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü (OR:1.012; p=0.006).

Sonuç: İndolen lenfomaların prognozunu ve tedavi endikasyonunu belirleyen birçok parametre tanımlanmıştır. Hastalık evresi, ekstremiteler organ tutulumu, bulky kitle varlığı, B semptomları, sitopeni, serum laktat dehidrogenaz düzeyi, sedimentasyon yüksekliği gibi parametreler ile prognoz ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ferritin yüksekliğinin hodgin lenfoma ve yüksek dereceli lenfomalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, indolen lenfomalarda ferritin yüksekliğinin tedavi ihtiyacı ve sağkalım açısından olumsuz bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Tanı anında kolay elde edilebilir ve düşük maliyetli olduğu göz önüne alındığında, başlangıç ferritin düzeyi indolen lenfoma hastaları için prognostik bir parametre olarak kullanılabilir.

S2- PRİMER MEME DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: İKİ VAKA SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Mesut Tığhoğlu¹,Murat Albayrak¹,Abdülkerim Yıldız¹,Çiğdem Pala Öztürk¹,Hacer Berna Afacan Öztürk¹,Senem Maral¹,Buğra Sağlam¹

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL); yüksek dereceli, non-hodgkin lenfomaların (NHL) %50 sini oluşturan, insidansı yaşla birlikte artan B hücre kökenli agresif bir lenfomadır. Hızlı gelişen lenfadenopati (LAP) ile karakterize olan bu hastalıkta sıklıkla santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GİS), böbrekler, akciğer gibi ektranodal organların tutulumu görülebilmektedir. Ancak primer meme DBBHL vakaları oldukça nadir görülmektedir. Biz bu sunumda primer meme DBBHL tanısı alan ve tedavi edilen 2 olguyu literatüre katkısı olacağı kanaatiyle sunuma uygun bulduk.

Bulgu: Olgu Sunumu 1: 66 yaşında, bilinen Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon (HT) ve kalp yetmezliği öyküsü olan bayan hasta Aralık 2016 tarihinde sol memede şişlik fark etmesi üzerine dış merkezde çekilen Magnetik Rezonans görüntülemesinde meme üst dış kadranda kitle saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Hastanın çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinde sol meme retromammarian alanda derin yerleşimli, sınırları düzensiz 87x42 mm boyutlu kitlesel lezyon saptandı. Bu kitleden yapılan tru-cut biyopsi sonucu myc ve bcl-2 negatif, bcl-6 pozitif olan ve ki-67 skoru %90 olan DBBHL olarak raporlandı. Bunun üzerine çekilen PET-BT görüntülerinde sol memede pektoral kaslar lateral komşuluğunda tanımlanan yumuşak doku kitlesinde, sol aksiller, interpektoral, retropektoral, internal mammarian lenf nodlarında patolojik artmış tutulumları saptandı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde tutulum izlenmemesi sebebi ile hasta evre IIE, IPI skoru 2olarak kabul edildi. Hastanın komorbiditeleri ve performans durumunun kötü olması nedeniyle R-EPOCH yerine R-CHOP verilmesi kararlaştırıldı. Bunun üzerine hastaya 8 kür R-CHOP tedavisi ve sonrasında tutulu alan radyoterapisi verildi. Aralıklı profilaktik amaçlı intratekal kemoterapi verildi. Tedaviler bitiminde çekilen PET-BT`de tam yanıt (TY) elde edilen hasta tedavi sonrası 2. yılında halen TY olarak takibi devam etmektedir. Olgu sunumu 2: 63 yaşında bilinen HT ve hipotiroidisi olan erkek hastaya Aralık 2017`de sol göğüste ele gelen şişlik sonrası saptanan kitleden yapılan tru-cut biyopsi sonucunda DBBHL tanısı konuldu. Biyopside malign hücrelerde Ki-67 indeksinin %80 olduğu ve myc negatif; bcl-2 ve bcl-6 pozitif olduğu saptandı. Hastanın çekilen BT görüntülemelerinde vücudun diğer bölgelerinde LAP saptanmadı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanan hasta Evre 4 E kabul edildi. IPI skoru 3 (yüksek) olan hastaya 6 kür R-EPOCH ve profilaktik intratekal kemoterapiler verildi. Tedavi bitiminde çekilen PET-BT görüntülemelerinde TY elde edildi. Hastaya ilerde gerekmesi halinde (nüks olduğunda) olog kök hücre nakli yapılabilmesi amacı ile Endoksan+GCSF protokolü ile mobilizasyon yapılarak başarı ile kök hücreleri toplandı. Hastanın tedavi sonrası 8. ayında takipleri TY altında devam etmektedir.

Sonuç: Tartışma: DBBHL genellikle yaygın LAP ile seyreden ve tanısı LAP eksizyonel biyopsi ile konulan agresif bir NHL`dir. Bazı vakalarda LAP tutulumlarına eşlik eden ektranodal tutulumlar da görülebilmektedir. Özellikle SSS, GİS, pulmoner ve renal tutulumlar saptanmasına rağmen vaka örneklerimizde görüldüğü üzere nadiren primer meme dokusu tutulumu olabilmektedir. Sonuç: Primer meme DBBHL olguları nadir görülmesine rağmen, gereksiz mastektomi ve aksiler lenf nodu diseksiyonlarından kaçınılması amacı ile ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu iki vaka sunumu; primer meme DBBHL`nın nadir olsa da meme malignitelerinde ayırıcı tanıda yer alması gerektiğini, her 2 cinsiyette de görülebileceğini ve erken tanı ve tedavi ile başarıyla tedavi edilebileceğini göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır.

S3- RİTUXİMAB BAZLI TEDAVİ ALAN NON-HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA HEPATİT B VİRÜS GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEPATİT B VİRÜS REAKTİVASYONU :TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sinem Namdarođlu¹

¹Sađlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Ülkemiz hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu açısından bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte halen orta derecede endemiktir. HBV serolojik olarak tam iyileşmiş olsa bile enfekte tüm hastaların vücudunda hepatosit nukleusunda kalmaya devam etmektedir. Bu yüzden HBV öyküsü olan bireyler immün süpresif tedavi (özellikle rituximab ve benzeri ilaçlar) uygulanması gereken hastalarda tedavi sırasında veya sonrasında Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu alevlenmesi yaşanabildiğinden bu olguların önceden bilinmesi ve antiviral ilaçlarla profilaksi tedavisi uygulanması oldukça önemlidir.

Yöntem: İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğinde Ocak 2013-Aralık2016 tarihleri arasında rituximab bazlı kemoterapi protokolü verilmiş non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı olgularımızda istenmiş olan HBV göstergeleri (HBsAg, antiHBcIgG ve antiHBS) otomasyon sisteminden çıkarılmış ve değerlendirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda HBV reaktivasyonu insidansı ve antiviral profilaksinin etkinliğini değerlendirilmiştir.

Bulgu: 171 NHL tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların median yaşı 63 ve 92'si erkek (%54), 79'u (%46) kadındı. Olguların 109 'u diffüz büyük B-hücreli lenfoma (%63.7), 14 'ü folliküler lenfoma (%8.1), 21'i kronik lenfositik lösemi (%12.2), 3 'ü lenfopazmositer lenfoma (%1,7), 22 'si marjinal zon lenfoma (%12,8) grubundaydı. Toplam 13 hastada (%8) HbsAg pozitif saptandı. AntiHBS 51 vakada (%30) pozitif bulundu. Anti HBcIgG 39 hastada (%23) pozitif saptandı. Bunların 8 'i nde (%4) izole Anti HBcIgG pozitifliği tespit edildi. 21 lenfoma (%12) olgumuz antiviral proflaksi aldı, bu hastaların 5'i (%24) lamivudin ile 16'sı (%76) entekavir ile proflaksi verildi. 19'unda viral reaktivasyon bulguları izlenmezken, diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanılı lamivudin proflaksisi alan 2 hastada viral reaktivasyon gelişti. HBV reaktivasyonu gelişenlerde entekavir tedavisi ile iyileşme sağlanmış ve hiçbir olduda ciddi hepatit ve/veya hepatik yetmezlik ilişkili ölüm izlenmemiştir.

Sonuç: Bizim çalışmamızda lenfoma olgularında HBsAg sıklığı genel popülasyona benzer oranlarda bulunmuştur. Örnek sayısı küçük olmakla birlikte bizim çalışmamızdaki bulgularda literatürle uyumlu şekilde antiviral profilaksinin HBV reaktivasyonu riskini azalttığını desteklemektedir. Sonuç olarak lenfoma tanısıyla immün süpresif tedavi (özellikle rituximab ve benzeri ilaçlar) tedavi verilen yüksek reaktivasyon riski bulunan hastalara mutlaka üç HBV göstergesinin de (HBsAg, antiHBcIgG ve antiHBS) bakılması ve gerekli olan olgularda antiviral proflaksi başlanması ve bu olguların yakından izlenmesi gereklidir.

S4- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE DASATİNİB VE PONATİNİB ARACILI LNCRNA EKSPRESYON DEĞİŞİMLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Cağla Kayabaşı¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Tuğçe Balcı Okcanoğlu², Besra Özmen Yelken¹, Aycan Aşık¹, Zeynep Mutlu¹, Cansu Çalışkan Kurt¹, Bakiye Göker Bağca¹, Röya Gasımlı¹, Çağlar Çelebi¹, Eda Tayfur¹, Çığır Biray Avcı¹, Fahri Şahin³, Güray Saydam³, Cumhuriyet Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ³Ege Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoetik kök hücrelerin klonal bir bozukluğudur. KML seçici tedavisi için BCR-ABL1 füzyon proteini ideal bir hedefdir ve bu nedenle hastalığın tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) kullanılır. Onkogenik veya tümör baskılayıcı özellikleri ile uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) maligniteler ile ilişkilendirilmektedir. İkinci ve üçüncü nesil TKI'ler dasatinib ve ponatinibin etki mekanizmaları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, bunların lncRNA ekspresyon profilleri üzerindeki etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu çalışmada, KML'nin dasatinib veya ponatinib ile tedavisine dahil olan lncRNA'ların tanımlanması ve bu lncRNA ifadelerinin anti-proliferatif ve apoptotik süreçler üzerindeki potansiyel rollerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada dasatinib ve ponatinibin K562 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri WST-8 ile, apoptotik etkileri akım sitometride APO-DIRECT ile değerlendirildi. Dasatinib ve ponatinib ile lncRNA ekspresyon profillerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla 129 lncRNA qRT-PCR ile kantite edildi.

Bulgu: Ponatinibin dasatinibden daha yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu ve daha düşük konsantrasyonda ponatinibin dasatinib ile benzer bir seviyede apoptozu indüklediği belirlendi. Hem dasatinib hem de ponatinib uygulaması sonrasında KML hücrelerinde çok sayıda onkogenik lncRNA aşağı regüle edilirken, tümör baskılayıcı lncRNA'lar yukarı regüle edildi. Dasatinibin 31 lncRNA'nın (ST7OT1, HAR1B, PSF inhibiting RNA, BCMS, Sox2OT, ST7OT2, LUST, BIC, NEAT1, HULC, ST7OT3, anti-NOS2A, PR-AT2, L1PA16, LIT, HOTAIR, HOXA3AS BI823151, LincRNA-SFMBT2, HOXA3AS BE873347, LincRNA-VLDLR, MER11C, PCAT-29, NDM29, HOTAIRM1, PCAT-14, PCAT-32, PCAT-1, Gomafu, ANRIL, PCAT-43, Air) ekspresyonlarını 2 - 18,14 kat arasında baskılayarak, 9 lncRNA'nın (TEA ncRNAs, H19, NCRMS, DLG2AS, PRINS, 7SK, PTENP1, DHFR upstream transcripts, Zeb2NAT) ekspresyonlarını 2,13 - 18,63 kat arasında arttırdığı saptadı. Ponatinibin ise 27 lncRNA'nın (TEA ncRNAs, PCAT-43, BCMS, aHIF, LincRNA-VLDLR, BC200, HOTAIR, HULC, IPW, TU-0017629, DLG2AS, MER11C, lincRNA-SFMBT2, ST7OT4, HOXA3AS BE873347, PRINS, PCAT-29, SCA8, HOTTIP, ANRIL, PCAT-1, PCAT-14, AAA1, ST7OT3, PCAT-32, BC017743, PSF inhibiting RNA) ekspresyonlarını 2,11 - 17,29 kat arasında baskılayarak, 10 lncRNA'nın (Zeb2NAT, WT1-AS, HAR1B, 21A, LUST, BACE1AS, GAS5, PTENP1, 7SK, NDM29) ekspresyonlarını 2,06 - 15,91 kat arasında arttırdığı saptadı.

Sonuç: Çalışmamız, dasatinib ve ponatinibin KML hücrelerinde lncRNA ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımız hem dasatinibin hem de ponatinibin KML hücreleri üzerindeki anti-lösemik aktivitelerinde çok sayıda lncRNA'nın rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, standart tedavi sonrasında KML hücrelerinde meydana gelen sinyalizasyonun anlaşılmasına, tanı koymak veya hastalığın seyrini takip etmek için yeni belirteçleri tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

S5- ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) İLE İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN (HLA) DOKU GRUBUNUN İLİŞKİSİ

Muharrem Müftüoğlu¹,Şahin Laçın²,Sevgi Kalayoğlu Beşişik¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, ²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik ve hematolojik olmayan habis hastalıkların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Allogenik kök hücre nakli, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) doku grubu uygun bir vericiden elde edilerek yapılabilir. Nakil sonrası gelişen Graft versus Host Hastalığı (GvHH) önemli bir problem olup, alıcı-verici HLA doku grubu uyum düzeyine ve hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ajanlarına göre sıklığı değişebilmektedir. Amacımız allogeneik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkan GvHH ile HLA doku grubu ilişkisini incelemek ve klinik seyir üzerine olan muhtemel etkisini saptamaktır.

Yöntem: Çalışmamız için İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD Kök Hücre Nakil Ünitesinde Mart 1993-Aralık 2010 tarihleri arasında nakil yapılan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi ve allogeneik kök hücre nakli yapılmış hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık tanısı, tanı esnasındaki hastalık durumu, verici yaşı, verici cinsiyeti, hazırlama rejimi, GvHH profilaksisi, kök hücre kaynağı, verici-alıcı cinsiyet durumları belirlendi. Her hasta için HLA-A, HLA-B ve HLA-DR'ye ait veriler kaydedildi. Tüm grupta ölüm oranı, GvHH gelişen hastalarda sağ kalım oranları tespit edildi.

Bulgu: Allojenik kök hücre nakli yapılan 258 hasta saptandı, şartları karşılayan toplam 216 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 130'u erkek (%61), 86'sı kadın (%36), E/K oranı 1,6 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 33,7±9,6, medyan yaş ise 34 yıl olarak bulundu. Kök hücre vericilerin, 136'sı erkek (%63), 80'i kadın (%37), E/K oranı 1.7 idi. Vericilerin yaş ortalaması 33,8±11, medyan yaş 33 idi. En sık olan nakil tipi vericinin erkek alıcının da erkek, en az olan nakil çeşidi ise hem vericinin hem de alıcının kadın olduğu nakil şekliydi. Cinsiyet uyumlu nakil oranı %58.6 (n:126) iken cinsiyet uyumsuz nakil oranı ise %41.4 (n:89) idi. Hazırlama rejimi olarak hastaların 187'sinde (%89) miyeloablative rejimler, 23'ünde (%11) ise dozu azaltılmış hazırlama rejimleri kullanıldı. Sağkalım süresi 1 ay üzerinde olan 216 hastanın 79'unda (%37) akut GvHH geliştiği görüldü. Sağkalım süresi 100 günden fazla olan 167 hasta içinde 60 hastada (%36) kronik GvHH geliştiği görüldü. Takipleri sırasında 216 hastalık grup içinde 115 hasta (%55) ölmüştü, tüm grubun ortalama sağkalım süresi 51 ± 6,5 ay (1-216), medyan sağkalım süresi ise 13 ay bulundu. HLA-A24 ve HLA-A09 alellerinin akut GvHH gelişimine karşı koruyucu olduğu görüldü (p=0,020), ancak diğer HLA-A, HLA-B ve HLA-DR alelleri ile akut GvHH arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı şekilde HLA-A24 alelinin kronik GvHH olumuna karşı da koruyucu olduğu görüldü (P=0.048), ancak diğer HLA-A, HLA-B ve HLA-DR lerin kronik GvHH arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Literatürde belli HLA doku grupları GvHH'ye karşı koruduğu ve bazılarının da yüksek GvHH sıklığı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak GvHH, akut ve kronik olarak gruplandırıldığında HLA A24 ve A09 doku gruplarının hem akut hem de kronik GvHH oluşumuna karşı anlamlı derecede koruyucu olduğu görüldü. Sonuç olarak, bazı HLA doku gruplarının hem akut hem de kronik GvHH'ni kolaylaştırıcı veya koruyucu ilişkisi olduğu görülmektedir. Ancak bu bulgunun daha geniş kapsamlı hasta grubunda diğer genetik yatkınlık araştırmaları ile birlikte yenilenmesi ve doğrulanması gerekmektedir.

S6- BETA TALASEMİ TAŞIYICILARINDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Firuze Midi Kursat¹, Hakan Kursat¹, Gamze Gülçiçek¹, İtr Şirinoğlu Demiriz²

¹S.B.Ü Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ²S.B.Ü Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün tanımlamasına göre anemi; hemoglobinin, 15 yaşın üstünde erkekte 13g/dl'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dl'nin, gebelerde ise 11 g/dl'nin altında olmasıdır. Demir eksikliği(DE) dünya nüfusunun büyük bir bölümünü, özellikle de doğurgan çağıdaki kadınları, çocukları ve düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan bireyleri etkiler. Global anemi prevalansı %24,8 iken (yetişkin erkeklerde %12,7, gebe kadınlarda %41,8, gebe olmayan kadınlarda %30,2) bunun yarısını demir eksikliği anemisi(DEA) oluşturmaktadır. DE'nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini DE'yi gösteren en güçlü testdir. Tanı için sınır değeri 12-15 µg/l olarak belirlenmiştir. Türkiye'de β-talasemi taşıyıcılığı (Talasemi Minör) sıklığı % 2,1 (1.300.000 taşıyıcı) dir. Bu sayı farklı bölgelerde artmakta, taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar yükselmektedir (Antalya %13, Edirne %6,4, Urfa %6,4, Aydın %5,1, Antakya %4,6, Muğla %4,5, İstanbul %4,5). Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerdir. Hafif hipokrom mikrositer anemi saptanan bu hastalarda evlilik öncesi danışmanlık dışında tedavi gerekmemektedir. Biz bu çalışmada Talasemi minör(TMi) tanılı hastalarda DEA prevalansının belirlenmesini amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma Aralık 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında S.B.Ü. Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran TMi olduğu bilinen (daha önce hemoglobin elektroforezi ve periferik yayma ile tanı almış) 18 yaş üzerindeki DEA semptomları ile başvuran 112 hastanın retrospektif taranması ile oluşturuldu. Anemi tanısı için DSÖ kılavuzunda belirtilen tanımlama kullanıldı ve ek hastalığı olan ve gebe hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, hemogram, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin değerleri kaydedildi. I.Serum ferritini <15 µg/l olanlar II.Serum ferritin 15-50 µg/l arasında olup transferrin saturasyonu <%14 Yukarıdaki 2 kriterden birinin varlığında DEA tanısı konuldu.

Bulgu: Çalışmaya dahil edilen 112 TMi hastanın yaş ortalaması 38,4 idi. 26'sı erkek, 86'sı kadındı. 87'sinde (%77,6) anemi, 36'sında (%32,1) DEA saptandı. DEA saptanan 36 hastanın 23'ü kadın, 13'ü erkekti. TMi hastalarında ortalama hemoglobin 11g/dl, ortalama serum ferritin 52,2 µg/l, ortalama serum demir 72,9 µg/dl olarak ölçüldü. Bu hastaların medyan hemoglobin değeri 11g/dl, medyan serum ferritin değeri 25,6 µg/l, medyan serum demir değeri 71,6µg/dL idi. DEA saptananlarda ortalama hemoglobin 10,2g/dl, ortalama serum ferritin 7,85 µg/l, ortalama serum demir 50,48 µg/dl olarak ölçüldü. Bu hastaların medyan hemoglobin değeri 10 g/dl, medyan serum ferritin değeri 6,61 µg/l, medyan serum demir değeri 45µg/dL idi.

Sonuç: Bilinen TMi tanısı olan hastalarda eşlik eden DEA olabileceği akla gelmelidir. Bu hastaların hipokrom mikrositer anemisi öncelikle TMi tanısı olmasına bağlanmadan önce ayırıcı tanıda DEA düşünülmeli ve semptomlar sorgulanmalı, DEA muayene bulguları aranmalıdır. DEA olasılığını dışlamak için gereken tetkikler yapılmalı ve tanı konan hastalara uygun tedavi verilmelidir.

S7- BCR/ABL NEGATİF KMPH OLGULARINDA JAK 2 V617F MUTASYON ALLEL YÜKÜNÜN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, FLEBOTOMİ SAYISI VE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Mehmet Hanifi Kazancı¹, İtir Sirinoğlu Demiriz², Denis Sabriye Bozer³

¹SBU Dr. Sadi Konuk SUAM İç Hastalıkları Kliniği, ²SBU Dr. Sadi Konuk SUAM Hematoloji Kliniği, ³Diyarbakır Sağlık Müdürlüğü Çermik İlçe Devlet Hastanesi

Amaç: BCR/ABL negatif kronik myeloproliferatif hastalık (KMPH) tanısı alan, JAK2 V617F mutasyonu bakılan hastalarda mutasyonun allel yükü ile demografik veriler, flebotomi sayısı, biyokimyasal ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Yöntem: Çalışmaya BCR/ABL negatif KMPH tanısı konulan ve aynı zamanda JAK2 V617F mutasyonu pozitif olan 134 olgu dahil edildi. Bu olgulardan beş tanesi verilerde eksiklik olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, JAK2 V617F allel yükü, biyokimyasal parametreler (üre, kreatin, ürik asit, laktat dehidrogenaz) ve tam kan sayımı parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit) kaydedildi. JAK2 V617F mutasyon analizi gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile yapıldı. Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenler arası korelasyonel ilişkileri tespit etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Yapılan analiz sonucunda hastaların %55,04'ünün erkek , %44,96'sının kadın olduğu tespit edildi. Hastaların yaşı arttıkça JAK2 V617F mutasyon allel yükünün de arttığı görüldü. (p<0,05) . JAK2 V617F mutasyon allel yükünün cinsiyet dağılımına göre anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (p>0,05). JAK2 V617F mutasyon allel yükü artan hastalarda lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerinin de artmakta olduğu tespit edildi. Trombosit, kreatin ve üre değerlerinin JAK2 V617F mutasyon allel yükü ile arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. JAK2 V617F mutasyon allel yükünün artışı ile paralellik gösteren ve istatistiksel olarak anlamlı saptanan en dikkat çekici parametre nötrofil değeri oldu. (Tablo 1) JAK2 V617F mutasyon allel yükü artan hastalarda flebotomi işlemi sayısının da istatistiksel olarak arttığı görüldü. (p<0,05) Hastalarda sigara kullanımı durumuna göre JAK2 V617F mutasyon allel yükünün arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.(p>0,05)(Tablo2) Statistic df Sig. WBC 0,181 40 0,002 RBC 0,109 40 0,200* HGB 0,125 40 0,117 HCT 0,100 40 0,200* PLT 0,115 40 0,195 NEU 0,255 40 0,000 LYM 0,111 40 0,200* ÜRE 0,237 40 0,000 Ü.ASİT 0,104 40 0,200* KRE 0,318 40 0,000 LDH 0,144 40 0,036 Tablo 1: JAK2 V617F mutasyon allel yükünün biyokimyasal ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi Jak2 Sonucu Flebotomi Sayısı Rho 1 0,343 Jak2 Sonucu p . 0,000 N 129 129 Rho 0,343 1 Flebotomi Sayı p 0 . N 129 129 Tablo 2:Jak2 Sonucu İle Flebotomi Sayısı Arasında Spearman Korelasyon Analizi

Sonuç: Bizim çalışmamızda BCR/ABL negatif KMPH tanılı hastalarda JAK2 V617F mutasyon allel yükünün cinsiyetle farklılık göstermediği, yaşla birlikte arttığı görüldü. Lökosit, eritrosit ve özellikle nötrofil sayısı ile doğru oranda artarken, trombosit ile anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum JAK2 V617F mutasyonunun eritroid seriyi daha fazla etkilediğini, mutasyon allel yükü arttıkça tromboz riskinin arttırmadığını düşündürmektedir. Çalışmamız halen devam etmektedir, literatüre katkıda bulunacağına inandığımız yeni veriler hasta sayısındaki artış ile beraber anlamlılık kazanacaktır.

S8- HEREDİTER SFEROSİTOZ TANISINDA OTOMATİK RETİKÜLOSİT PARAMETRELERİ

Mesude Falay¹, Mürüvvet Seda Aydın¹, Mehmet Sezgin Pepeler¹, Zehra Narlı¹, Selin Merih Urlu¹, Emine Eylem Genç¹, Hamza Sümter¹, Özlem Beyler¹, Melis Doğanay², Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları

Amaç: Herediter sferositoz (HS), Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da her 2000 kişiden birini etkileyen, en sık genetik kronik hemoliz sebebidir. HS tanısında klinik ve aile öyküsü ile klasik HS'ye tanı kolaylıkla konulabilmekteyken; hafif-orta ya da asemptomatik olgularda tanı zor konulabilmektedir. Ozmotik fragilite, hipertonic kriyohemoliz testi, akış sitometride Eosin-5-Maleimide (EMA) bağlanması ve SDS-PAGE ektasitometri, HS tanısında kullanılan testlerdir. Ancak, bütün testlerde özgüllük problemi olmakla beraber her merkezde yapılamamaktadırlar. Son yıllarda otomatik retikülosit indekslerinin HS tanısında kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. HS'de hücre zarı yeniden biçimlenmesi retikülosit aşamasında başladığından, retikülosit indeksleri kullanılarak sferositozun tayini için iki adımlık bir algoritma tanımlanmıştır. Birinci adım HS' de yüksek RET/IRF (retikülosit/immatür retikülosit fraksiyonu) oranına sahip popülasyonun belirlenmesidir. İkinci adım ise orta-ciddi HS için artan MicroR/Hypo-He (mikrositer eritrosit/hipokrom eritrosit) oranıdır. Bu çalışmada retikülosit indekslerinin HS'deki yerini değerlendirmeyi hedefledik.

Yöntem: Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Laboratuvarında Symex XE-2100 hematoloji kanalizörü ile anemi tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrolle retikülosit parametrelerini çalışıldı.

Bulgu: 36 HS, 15 demir eksikliği anemisi, 16 oto-immun hemolitik anemi, 6 talasemi ve 20 sağlıklı olguda retikülosit parametreleri tam kan sayımı cihazında çalışıldı. RET/IRF, MicroR/Hypo-He oranları hesaplandı. 4 olgu ağır HS iken, 32 olgu hafif-orta HS idi. RET/IRF oranı hafif ve orta HS' li olgularda 2 vaka hariç >20 olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda ağır tip HS vakası çok azdı. Bu nedenle ikinci aşamayı değerlendirmedik. ROC analizi yaptığımızda RET/IRF oranını hafif-orta HS ayırıcı tanısında anlamlı tespit ettik. (AUC: 0.789).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda RET/IRF oranının orta-hafif HS ayırıcı tanısında hem kolay hem ucuz hem de her merkezde rahatlıkla yapılabilecek bir test olarak değerlendirilebileceği sonucuna ulaştık.

S9- CRİSPR-CAS9 GENOM DÜZENLEME SİSTEMİ İLE UZUN KODLAMAYAN RNA NEAT1 EKSPRESYONUNUN BASKILANMASI, TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE DİRENÇLİ VE DUYARLI KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRE MODELİNDE, KRİTİK BİR ROLE SAHIPTİR

Zeynep MUTLU¹, Ruohan Li², Archa Fox², Güray Saydam³, Çığır Biray Avcı⁴

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AB.D, İzmir, Türkiye, (Tübitak) The University of Western Australia, School of Human Science, Perth, Avustralya, ²The University of Western Australia, School of Human Science, Perth, Avustralya, ³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AB.D, İzmir Türkiye, ⁴Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AB.D, İzmir, Türkiye

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML) 22. kromozom üzerindeki (BCR- breakpoint cluster region protein) geni ile 9. kromozom üzerinde bulunan (Abelson-ABL) geni arasındaki resiprokal translokasyondan t(9,22) (q34;q11) kaynaklanan Philadelphia kromozomunun oluşumuyla sonuçlanan, hematopoetik malign bir hastalıktır. 'Philadelphia' kromozomu, tirozin kinaz aktivitesine sahip ve lösemi oluşumuna neden olan BCR-ABL füzyon proteinini kodlamaktadır. KML hastalarının %90'dan fazlasında (9;22) translokasyonu (t9,22) sonucu oluşan Ph kromozomu tespit edilmiştir. Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA), ortalama 200-100 kbp uzunluğunda, hücrelerde gen ifadesinin epigenetik düzeyde kontrolünden sorumlu olan RNA molekülleridir. lncRNA'ların ekspresyon düzensizliği çeşitli insan kanser tipleri ile ilişkilidir. Ancak, Kronik miyeloid lösemi'de (KML) ve özellikle tirozin kinaz inhibitörlerine karşı oluşan dirençte lncRNA'ların fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Uzun kodlamayan RNA NEAT1 çeşitli kanser türlerinde önemli role sahip olup, iki kısa izoforma sahiptir: kısa form NEAT1_1 ve uzun form NEAT1_2. NEAT1 aynı zamanda nükleusta sub nükleolar bodies olan 'paraspeckles' ve microspeckles oluşumundan da sorumludur. BCR-ABL aracılı KML'de ve TKİ dirençli KML'de lncRNA NEAT1 ve paraspeckles/microspeckles fonksiyonları bilinmezliğini korumaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, KML'de imatinibin sitotoksik etkisini ve K562 hücre modelinde, CRİSPR-Cas9 genom düzenleme sistemi ile değişikliğe uğratılan lncRNA NEAT1 ekspresyonlarının, imatinib cevabını ve direnç gelişimi üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Yöntem: K562, kronik miyeloid lösemi hücre modeli, imatinib ile doz ve zamana bağlı olarak muamele edilmiştir. Sitotoksikite testi, CellTiter-Glo ile tespit edilmiştir. Uzun kodlamayan RNA NEAT1 ekspresyonlarını baskılamak için, CRİSPR-Cas9 sistemi kullanılmıştır

Bulgu: Elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda, baskılanmış NEAT1_2 ekspresyonu, K562 hücrelerinde, imatinibe olan cevabı etkilemiştir. Bu durum, lncRNA NEAT1'nin BCR-ABL alt yolağında yer alan TKİ ilişkili bir geni hedef almasından kaynaklanabilir. Böylece KML'de, imatinib direnci gelişebilir.

Sonuç: Bu nedenle lncRNA NEAT1, KML tedavisinde yeni terapötik bir hedef olabilir.

S10- LANGERHANS HÜCRELİ HISTİYOİTOZİS: 10 OLGUNUN İNCELENMESİ

Selin Merih Uurlu¹,Merve Pamukcuoğlu¹,Doğan Uncu¹,Simten Dağdaş¹

¹Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç: Langerhans hücreli histiyositozis (LHL) nadir görülen hastalıklardır. Dendritik hücreler ve makrofajlardan derive olurlar. Klinik seyir hafif, yaygın veya hayatı tehdit eden boyutlarda olabilir. Yeni yapılan sınıflama sistemine göre beş gruba ayrılmıştır. Langerhans hücre ilişkili, kutanöz ve mukokutanöz, malign histiositozis, Rosai-Dorfman hastalığı ve Hemofagositik Lenfhistiositozis ve Makrofaj Aktive edici Sendrom. Yapmış olduğumuz bu çalışmada; Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Medikal onkoloji kliniklerinde takip edilen LHL tanılı hastalardaki deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) Hematoloji ve Onkoloji kliniklerinde arşiv çalışması yapılarak LHC tanısı alan 10 hasta olgu serisi olarak tekrar incelenmiştir.

Bulgu: 19-44 yaş aralığında toplam 10 olgu incelendi. 9'u erkek 1 kadın olgunun 4'ünde izole kemik tutulumu mevcuttu. 3 olguda santral sinir sistemi tutulumu tespit edildi. 3 hastada yaygın lenfadenopati mevcuttu. 1 hastada bası bulgusu oluşturacak bulky kitle tespit edildi. 3 hasta sepsis ve tedavi komplikasyonları nedeniyle kaybedildi. 8 hastanın takibinde >1 den fazla relaps gelişmiş olup tam yanıt elde edilemediği görüldü.

Sonuç: Langerhans hücreli histiositozisler çok nadir görülen ve tedavisi standart hale getirilmemiş hastalık grubudur. Atipik tutulumlarla karşımıza çıkabileceği gibi sistemik tutulum da olabilir. Tedavi planı hastanın klinik şikayetlerine ve kitlenin bası bulgularına göre belirlenir. Hastalar tedavisiz izleme takip edilebilecek kadar iyi, acil tedavi başlanacak kadar hızlı ve kötü seyirli prognoza sahip olabilirler. Yaygın tutulumda ve SSS tutulumu olan hastalarda erken, etkin ve sistemik tedavi şart mıdır? Bu şekilde geniş spektrumlu seyir tümörün doğası gereğimidir yoksa az ve etkin olmayan ve zamanında verilmeyen tedaviler prognozu olumsuz mu etkilemektedir? Lokal tedavi başarılı mıdır? Lokal tedavi ile istenilen sonuçlar elde edilebilmekte midir? LHL`de tedaviyi standart hale getirmek ve bu sorulara cevap bulmak amacıyla daha büyük hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

S11- KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB DENEYİMİ

Eren Arslan Davulcu¹,Ayşenur Arslan¹,Yusuf Ulusoy¹,Hale Bülbül¹,Fatma Keklik Karadağ¹,Derya Demir²,Mine Hekimgil²,Nur Akad Soyer¹,Mahmut Töbü¹,Filiz Vural¹,Murat Tombuloğlu¹,Güray Saydam¹,Fahri Şahin¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: İbrutinib, oral yoldan alınan ve başta kronik lenfositler lösemi (KLL) olmak üzere birçok hematolojik hastalıkta kullanılan bir Bruton kinaz inhibitörüdür. Yeni tanı, relaps/refrakter ve de 17p delesyonu olan KLL'lerin tedavisinde yeri vardır. Çalışmanın amacı, kliniğimizde ibrutinib tedavisi alan hastaların klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, ibrutinib yan etkileri ve yanıtları, sağ kalımlarını içeren bir gerçek yaşam değerlendirmesi yapmaktır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KLL tanısı ile ibrutinib tedavisi alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyet, tanı tarihi, daha önce aldıkları tedaviler, sitogenetik ve moleküler özellikler, ibrutinib tedavisi ile ilişkili yan etkiler, bu tedaviye yanıtları, genel, ilaçla ilişkili ve progresyonsuz sağ kalım açısından değerlendirildi. Sağ kalım Kaplan-Meier analizi ile hesaplandı.

Bulgu: Kliniğimizde KLL tanısı ile takipli hastalardan 12'sine ibrutinib tedavisi verilmişti. Hastaların 9'u erkekti (%75). Tanı sırasında medyan yaş 50 olarak bulundu (33-63 yaş). Hastaların hepsine sitogenetik analiz yapılmıştı. 8 hastada normal kromozomal dağılım görülürken, birer hastada sırasıyla del 11q, del 13q, del13q14+12 kromozom monozomisi, bir hastada ise trizomi 12 ile birlikte kısmi 14q IgH translokasyonu saptandı. FISH incelemesinde 2 hastada 17p delesyonu, bir hastada del11q22 ile del13q14, bir diğer hastada IgH delesyonu görüldü. Bütün hastaların ibrutinib tedavisine geçiş nedeni, bir önceki sıra tedavi altında progresyon olmasıydı. Hastalar ibrutinib öncesi medyan 3 (1-6) sıra tedavi almışlardı. Tanı ile ibrutinib başlanması arası medyan süre 83.5 aydı (44-142 ay). 11 hastanın medyan ibrutinib kür sayısı 9'du (2-24 kür). Bir hastanın toplam kür sayısına dair net bir bilgi yoktu. 4 hastada çeşitli yan etkiler nedeniyle doz azaltması yapılırken, 3 hastada tedavi bir süreliğine kesilmişti. En sık yan etkiler (%16) trombositopeni, diyare ve karaciğer enzim yüksekliği idi. Hastaların medyan takip süresi 104 aydı (44-174 ay). Sağ kalıma ulaşamadı. İbrutinibe bağlı 1 ve 2 yıllık sağ kalım sırasıyla %80.2±12.8 ve %68.6±15.3, hastalığa bağlı 5 yıllık genel sağ kalım %91.7±8 bulundu. Progresyonsuz sağ kalım 28.25 aydı (4.9-51.5 ay).

Sonuç: Hasta grubumuzda genel ve progresyonsuz sağ kalım diğer çalışmalarla benzerdi, yan etki sıklığı daha düşüktür. KLL indolen bir hastalık olmasına rağmen, relaps/refrakter ya da kötü prognostik faktörlere sahip hastaların tedavisi zor olabilmektedir. İbrutinib bu tür durumlarda umut vaat edici bir tedavi yöntemidir. Daha fazla hasta sayısı ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

S12- RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KARFİLZOMİB VE POMALİDOMİD ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşenur Arslan¹,Hale Bülbül¹,Fatma Keklik Karadağ¹,Nur Akad Soyer¹,Filiz Vural¹,Mahmut Töbü¹,Murat Tombuloğlu¹,Güray Saydam¹,Fahri Şahin¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Multipl myelom relapslarla seyreden bir hematolojik malignitedir. Relaps/refrakter multipl myelom standart kemoterapi ajanlarına dirençli seyredebilmektedir. Karfilzomib ve pomalidomid relaps refrakter hastalarda tek başına ya da kombinasyon tedavilerinde kullanılan yeni nesil ajanlardır. Çalışmamızda karfilzomib ve/veya pomalidomid tedavisi alan relaps refrakter hastaların tedaviye yanıtlarını ve hematolojik yan etki profillerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2016-2018 yılları arasında relaps refrakter multipl myelom tanısı ile karfilzomib ve/veya pomalidomid tedavisi alan 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar karfilzomib (n=25), pomalidomid (n=8) ve herhangi birine yanıt kaybı nedeniyle ardışık olarak her iki tedaviyi alanlar (n=7) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların hemogram, böbrek fonksiyon testleri, serum hafif ve ağır zincir düzeyleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri, kemik survey ve/veya PET-BT görüntülemeleri, tanı anındaki ISS skoru, izlem süreleri, performans durumları (ECOG performans skalasına göre), tedaviye yanıt durumları, hematolojik yan etki profilleri ayrı ayrı incelendi.

Bulgu: 40 relaps refrakter multipl myelom hastası değerlendirildi. Hastaların ortanca yaşı 65 (45-85), tanı anındaki ortanca yaşı 60 (42-80) bulundu. Ortalama izlem süreleri 71 ay (13-204) olan hastaların 19'u kadın 21'i erkekti. Tanı anında ECOG performansı 30 hastanın 0, 8 hastanın 1, 2 hastanın 2 bulundu. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre tanı anında 16 hastanın ISS skoru 1, 13 hastanın 2, 7 hastanın 7'ydi. Hastalar karfilzomib öncesi ortalama 4 sıra tedavi (1-7) almış olup hastalara ortalama 6 kür (2-15) karfilzomib tedavisi verilmiştir. Pomalidomid öncesi ise 4 sıra tedavi almış olan hastalar ortalama 12 kür (2-32) pomalidomid tedavisi almışlardır. Çalışmadaki 5 hastada pomalidomid tedavisine intolerans, yetersiz yanıt ya da yanıt kaybı nedeniyle karfilzomib tedavise geçilmiş olup, 1 hastada pomalidomid tedavisine yetersiz yanıt nedeniyle karfilzomib-pomalidomid kombinasyonu ile devam edilmiştir. Sadece 1 hastada karfilzomibe yanıt kaybı gelişmesi nedeniyle pomalidomid tedavisine geçilmiştir. Takipte altı hasta kaybedilmiş olup dört hasta karfilzomib, iki hasta pomalidomid tedavisi altında ex olmuştur. Karfilzomib alan 32 hastanın izlemde %40.6'sında (n=13) tedaviye yanıt alınamamış ya da yanıt kaybı izlenmiştir. Yanıt kaybına kadar hastalar ortalama 4 kür tedavi almışlardır. Pomalidomid alan 15 hastanın 2'sinde intolerans nedeniyle tedavi kesilmiştir. 2 hasta akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir. 7 hastada ortalama 13,2 kür sonunda yanıtızlık ya da elde edilmiş yanıtta kayıp nedeniyle tedaviye devam edilmemiştir. Hem karfilzomib hem pomalidomid grubunda en sık gözlenen yan etki trombositopeni olmuştur. Karfilzomib grubunun %31,2 (n=10) 'inde, pomalidomid grubunun ise %33,3 (n=5)'ünde trombositopeni izlenmiştir.

Sonuç: 2. nesil proteozom inhibitörü karfilzomib ve yeni nesil immunomodülatövar ajan olan pomalidomid yeterli etkinlik ve yüksek tolerabilite profiline sahiptir. Çalışmamızın kısıtlılıkları olmakla birlikte pomalidomidi tolere edebilen hastalarda yanıt süresi karfilzomibe oranla daha yüksek bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde bizim hastalarımızda

her iki grupta da en sık gözlenen yan etki trombositopeni olmuştur. Her iki grupta trombositopeni sıklığı benzer bulunmuştur.

S13- NADİR BİR LÖSEMİ: T-BÜYÜK GRANULERLENFOSİTİK LÖSEMİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fergün Yılmaz*

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Büyük granularlenfositik lösemi (LGL), olgun posttimik T- veya natural killer (NK)- hücrelerden köken alan nadir, klonal bir lenfoproliferatif hastalıktır. LGL lösemi kronik lenfoproliferatif hastalıklar içindeki sıklığı, Kuzey Amerika'da %2-%5, Asya'da %5-%6'dır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yaptığı hematopoietik ve lenfoid dokuların tümörleri sınıflandırmasında, LGL'ler 3 ayrı sınıfa ayrılmaktadır: T-hücreli LGL (T-cell LGL) lösemi, NK-hücrelerin kronik lenfoproliferatif bozuklukları, ve agresif NK-hücreli lösemi. T-LGL lösemi LGL vakalarının %85'ini, NK-LGL ise % 10'nunu oluşturmaktadır.

Tanı, T veya NK hücrelerinin klonal olarak arttığıının gösterilmesi ile konur. Tedavide metotreksat, siklofosfomid ve siklosporin kullanılabilen ilaçlardır ancak literatürde karşılaştırmalı geniş hasta popülasyonu ile yapılan prospektif çalışmalar yeterli değildir. Literatürde çalışmalar çoğunlukla geriye dönük ve vaka serileri şeklindedir.

Bu çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde takip ve tedavileri devam eden hastalarımızın verileri sunulmuştur.

Materyal/Method: Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde tedavi ve takipleri devam eden 8 T-LGL hastasının demografik verileri, uygulanan tedaviler ve yanıtları retrospektif olarak taranmıştır.

Sonuç: Toplam 8 hasta (3 erkek, 5 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı, 57 (25-85) idi. En sık başvuru semptomunun halsizlik (%62) olduğu görüldü. İki asemptomatik hastanın ise başka nedenlerden dolayı yapılan hemogram sonucunda lenfositoz saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildiği görüldü. Sık enfeksiyon ise sadece bir (%12.5) hastada mevcuttu. B semptomları iki hastada mevcuttu. Hastalarda ilk semptomların başlama süresi ile tanıya kadar geçen süre ortanca 8 (2-24) ay idi. Fizik muayenesinde 2 hastada splenomegali saptandı ve USG ile ölçülen dalak boyutu 150mm idi. Birer hastada ise hepatomegali ve lenfadenopati varlığı dikkat çekti. Hastaların eşlik eden hastalıklarına bakacak olursak, iki (%25) hastada otoimmünhemolitik anemi ve romatoidartrit olmak üzere otoimmünite mevcuttu. Bir hastada ise takipleri sırasında sekonder malignite (papillertiroid kanseri) tespit edildi. ANA hic bir hastada pozitif saptanmazken RF 2 hastada pozitif. Bir hastada romatoidartrit tanısı mevcuttu ancak diğer hastanın klinik belirti ve bulguları RA ile uyumlu değildi. Hastaların laboratuvar bulguları ve demografik verileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tüm hastalarda tanı hemogram ve periferik yaymada lenfositoz ve tipik büyük granuler lenfositlerin izlenmesi sonrası yapılan akım sitometri ve t hücre klonalitesinin gösterilmesi ile kondu. Vakaların hepsinde periferik yaymada medyan %30 (18-95) tipik büyük granüllü lenfoid hücreler izlendi.

Hastaların medyan takip süresi 18 ay idi. Toplam 4 hasta (%50) tedavi edildi. Hastaların tedavi endikasyonları, sık enfeksiyon, B semptomlarının varlığı, pansitopeni ve anemi idi. Tanıdan tedaviye kadar geçen süre medyan 8 (1-13) ay idi. Birinci basamak tedavi olarak, bir hastada siklofosfomid, iki hastada metotreksat ve bir hastada tekli steroid tercih edildi. 2 hastada Parsiyel yanıt, bir hastada tam yanıt elde edilirken bir hasta refrakterdi. Metotreksat tedavisine refrakter olan hastaya ikinci basamak olarak siklofosfomid tedavisi başladı ve tam yanıt elde edildi. Yanetki açısından baktığımızdametotreksat ve ardından siklofosfomid alan hastada akciğerde fungalpnömoni gelişti. Steroide bağlı osteoporoz bir hastada saptandı. Bu hasta toplam 3 ay steroid tedavisi almıştı.

Sonuç: T-LGL nadir lenfoproliferatifklonal kronik bir hastalıktır. Genellikle ileri yaş hastalarda (medyan yaş 60) görülür ancak bizim vakalarımızda da olduğu gibi 30 yaş altı hastalar da literatürde bildirilmiştir. İlk başvuru anında vakaların yaklaşık 1/3'ü asemptomatik olabilir ve tedavisiz izlenebilir. Bizim vakalarımızda da %50 hasta asemptomatikti ve tedavisiz izlem kararı alınmıştı. Semptomatik ve tedavi ihtiyacı olan hastalarda ise tedavinin temelini immunsupresif ilaçlar oluşturmaktadır ancak küransı düşüktür. Bu nedenle yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- MULTİPL MİYELOMDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU AKILCI BİR TEDAVİ YAKLAŞIMI MI ? ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hale Bülbül¹, Eren Arslan Davulcu¹, Yusuf Ulusoy¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Fahri Şahin¹, Nur Soyer¹, Murat Tombuloğlu¹, Mahmut Töbü¹, Güray Saydam¹, Filiz Vural¹

¹Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Multiple miyelom (MM) tedavisinde yeni ajanların, sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirmesine rağmen , hastaların büyük bir kısmında nüks kaçınılmaz olup; kür oranları düşüktür. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), MM'de potansiyel kür sağlayan bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, tarihsel olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'ndeki prospektif çalışmalarda nakil ile ilişkili ölüm (TRM) oranlarının yüksek bildirilmesi, bu modalitenin kullanımını sınırlandırmıştır. Bu retrospektif çalışmanın amacı, merkezimizde AHKHN yapılan MM hastalarının sonuçlarını bildirmektir.

Yöntem: Ege Üniversitesi Hastanesi'nde AHKHN yapılan MM hastalarının klinik verileri retrospektif olarak toplandı. Genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) analiz edildi. OS, nakil tarihinden herhangi bir nedenden dolayı gerçekleşen ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. PFS, nakilden nüks / progresyon yaşandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Ayrıca TRM ve greft versus host hastalığı (GVHD), tanıdan nakile kadar geçen medyan süre, ölüm nedeni, nakil öncesi alınan medyan tedavi sayısı ve hastalık durumu analiz edildi.

Bulgu: Ocak 2012 ile Aralık 2017 arasında MM'li 12 hastaya AHKHN yapıldı. 12 hastanın 10'u erkek, 2'si kadındı. Nakil sırasındaki medyan yaş 50 idi (38-67 aralığında). Yaklaşık üçte biri (%25) 60 yaşından büyüktü. Altı hastada (% 50) IgG-kappa MM, diğerlerinde IgG-lambda, IgA-lambda ve kappa-hafif zincir MM vardı. 10 hastada ekstramedüller hastalık mevcuttu. Nakil öncesi alınan medyan tedavi sayısı 4 idi (4-7 aralığında). Tanıdan nakile kadar geçen medyan süre 44 aydı (14- 142 aralığında). 8 hasta, nakilden önce remisyonda değildi. (en az bir kısmi yanıt ya da çok iyi kısmi yanıt elde edilemedi.) Tüm hastaların HLA tam uyumlu kardeş donörü vardı. Non-miyeloablatif (NMA) ve miyelolatif (MA) hazırlık rejimleri sırasıyla 7 ve 5 hastaya uygulandı. Medyan PFS 6 ay ve 1 yıllık PFS % 16 ± 10,8 idi. Medyan OS 6 ay ve 1 yıllık OS %50 ± 14,4 idi. Nüks oranı % 33 idi ve bu hastalarda medyan OS 17 ay olarak bulundu. 1 yıllık TRM, % 50 idi. TRM nedeniyle ex olan hastalarda medyan OS 3 ay olarak bulundu. Grade 3-4 akut ve kronik GVHD hastaların % 33'ünde gözlemlendi. MA ve NMA rejimleri için medyan OS sırasıyla 6 ay ve 14 ay olarak bulundu. 4 hasta relaps nedeniyle ve 7 hasta TRM nedeniyle ex oldu (TRM'ye bağlı ölüm nedenleri; 3 hastada GVHD, 2 hastada enfeksiyon, 2 hastada veno-oklusiv hastalığı).

Sonuç: MM' da AHKHN'nin rolü tartışmalıdır. Sonuç olarak , TRM tecrübemizdeki en önemli ölüm nedeni olarak bulundu. Yüksek TRM oranları, hastaların nakil öncesi çok sıra tedavi almalarına ve remisyonda olmamalarına bağlı olabilir. Ayrıca MA hazırlık rejimleri NMA hazırlık rejimlerine kıyasla daha düşük sağ kalımla ilişkilendirildi. Yüksek riskli miyelom hastalarında hastalığın erken döneminde yapılan AHKHN , nakil sonuçlarını iyileştirebilir. Bunu kanıtlamak için çok sayıda prospektif randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

P2- LÖSEMİ TEDAVİSİNDE FARKLI BİR PERSPEKTİF: LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNİN HEDEFLENMESİ

İlknur Karatekin¹, İlayda Alçitepe¹, Hilal Salçın², Fahri Şahin³, Burçin Tezcanlı Kaymaz⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyoloji ABD, ²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Temel Onkoloji/ Kanser Biyolojisi ve İmmunolojisi, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Dahiliye ABD/ Hematoloji BD, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Kanser Kök Hücreleri (CSC'ler), kendi kendini yenileme ve çok yönlü farklılaşma kapasiteleri ile karakterize edilen hücrelerdir. CSC'lerin birçok kanser tipinin başlaması, ilerlemesi ve metastazında büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Lösemi tedavisi üzerine yapılan çalışmalar, lösemnin kendini yenileme kapasitesine ve çok sayıda farklılaşmış lösemi hücresi üretme yeteneğine sahip, tedaviye dirençli malin hücrelerin popülasyonuna bağlı olabileceğini göstermektedir. Lösemi başlatan ve nüksünü arttıran CSC'ler Lösemi Kök Hücreleri(LSC'ler) olarak adlandırılmıştır. LSC'lerin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması, hastalığın tamamen iyileştirilmesi için uygulanabilecek umut vaadeden etkin bir yöntemdir. Lösemi tedavisinde geleneksel yöntemlerin aksine, farklı bakış açıları geliştirilerek hastalıktan sorumlu tutulan LSC'lerin hedeflenmesi, hastalığın tedavisi ve seyrinde önemli değişiklikler meydana getirebilir. Lösemi tedavisinde LSC'leri hedefleyen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, kaşılaşılan en büyük sorunlardan biri olan nüksün önlenmesine ve hatta hastalığın tamamen kürüne olanak tanır.

Bulgu: Lösemi kök hücrelerinin hedeflenmesine yönelik farklı yaklaşımlardan kaynaklı farklı yöntemler ortaya atılmıştır. Bu yöntemler; hücre yüzeyine ligand-antikor bazlı müdahaleler, LSC'ler ve nişler arasındaki etkileşim bozmak, hatalı aktive edilmiş sinyal yollarının seçici modülasyonu ve LSC'lerde varolan epigenetik değişikliklerin tersine çevrilmesini olmak üzere dört ana başlık altında toplanmıştır.LSC'ler üzerinde ifade edilen hücre yüzey antijenleri, antikor veya ligand bazlı terapötik yaklaşımlar için kullanılabilir. İdeal hedef antijen, yalnız LSC'ler üzerinde ve bol miktarda eksprese edilir; böylece terapötik etkiyi maksimize eder ve hedef dışı etkileri en aza indirir. Maalesef böyle bir antijen keşfedilmemiştir. Bununla birlikte, LSC'lere uygun sınırlı ekspresyon profillerine sahip bir dizi farklı hücre yüzey markeri tanımlanarak, yüzey markerlarını hedefleme çalışmaları yapılmıştır.Lösemilerde, Hematopoetik Kök Hücre (HSC) nişlerindeki mikroçevrenin, lösemi hücreleri tarafından salgılanan kök hücre faktörüyle bozulduğu gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, intravenöz olarak enjekte edilen AML-LSC'lerin endosteal bölgede yer aldıkları, ve daha sonra da yerleştikleri gösterilmiştir. Belirli bir niş için AML-LSC'lerin bu tür hücresel tropizmi, tipik olarak çeşitli kemokinler ve adezyon molekülleri tarafından koordine edilmiş sinyalleme içerir. Bu sinyallerin nötrleştirilmesi veya inhibe edilmesi, LSC'lerin seçici olarak ortadan kaldırılması için kullanılabilir. LSC'lerde yer alan yollar genellikle farklı şekilde düzenlenir. LSC'lerin, malin fenotiplerini korumak için bu disregüle yollara özellikle bağımlı oldukları görülmüştür. Bu güçlü bağımlılık, bu yollardaki terapötik müdahalenin, LSC'lerin seçici olarak ortadan kaldırılması için kullanılabileceğini göstermektedir. Şimdiye kadar, bu deregüle yolların bazıları tanımlanmıştır (Hedgehog ve Wnt). Bu sinyal yollarının seçici hedeflenmesi, umut vadeden anti-LSC aktivitesine yol açabilir. Lösemik hücrelerde gen ekspresyonu epigenetik yeniden programlama ile değiştirilir. Epigenetik yeniden programlama, çeşitli farklı kromatin modifikasyonları ile karakterizedir. Çeşitli özelleşmiş modifikasyonlara ek olarak, daha genel bir epigenetik modifikasyon aktivitesine sahip olan ilaçların, aynı zamanda LSC'lere saldırısı klinik olarak da uygun olabilir. Suberolaniliden hidrokсамikasit(SAHA), 4-fenilbütirikasit(PBA), VPA ve HDACi yaygın olarak kullanılan epigenetik modülatörlerdir. Bahsedilen bu yöntemler kullanılarak LSC'lerin hedeflenmesi ve sonuçların kliniğe yansması mümkündür.

Sonuç: Hemato-onkolojide LSC'lerin spesifik eliminasyonu, henüz gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Araştırmacılar, LSC biyolojisi için gerekli olan biyolojik süreçleri tanımlamak için çalışmaktadır. LSC'lere ait özelliklerin açığa çıkarılması, LSC'lerin hedeflenmesine yönelik tedavilerinin rasyonel tasarımı için büyük önem taşımaktadır. LSC'lerin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasının lösemi tedavisi üzerinde muazzam bir etkisi olacağı tahmin edilmektedir. LSC'lerin ortadan kaldırılması için birçok strateji ortaya çıkmaktadır. Ve bunların araştırıldığı çalışmalar, umut verici klinik öncesi sonuçlar doğurmuştur.

P3- BROMODOMAIN İNHİBİTÖRLERİNİN AKUT MYELOİD LÖSEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İlayda Alçıtepe¹, İlknur Karatekin¹, Hilal Salçın², Fahri Şahin³, Burçin Tezcanlı Kaymaz⁴

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü/Tıbbi Biyoloji ABD, ²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü/Temel Onkoloji ABD/Kanser Biyolojisi ve İmmünolojisi, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi/Dahiliye ABD/Hematoloji BD, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi/Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Bir organizmanın hücreleri aynı DNA dizisini içermekle birlikte, biyolojik fonksiyonları eksprese eden farklı fenotipleri ayırt edebilir. Bu süreçler epigenetiğe bağlıdır. "Epigenetik" DNA sekansındaki herhangi bir değişikliğe bağlı olmayan gen ifadesindeki kalıtsal değişikliklerdir. Epigenetik düzensizlikler kanserde sıkça karşılaşılmakta olup, çeşitli hematolojik malinitelerde gözlenen anormal gen ekspresyon paternlerini açıklayabilir. Birçok epigenetik değişiklik tersine çevrilebildiğinden; potansiyel antineoplastik hedefler olan bu faktörler, BRD2, BRD3, BRD4, testis-spesifik BRDT içeren bromodomain ve ekstra terminal (BET) protein ailesidir. 1990'larda Drosophila'nın brahma kompleksinde tanımlanan bromodomainler, asetil lizinleri histon kuyruklarına bağlamakta olup; kromatin modifiye edici enzimleri ve diğer proteinleri kromatin içindeki belirli bölgelere hedeflemekte; böylece gen transkripsiyonunu düzenlemektedir. BRD'ler ve asetil-lizin arasındaki hidrofobik etkileşimin karakterizasyonu sonrasında, BET proteinleri ve asetil-lizin BRD'si arasındaki etkileşimi bozan triazolothienodiazepin bileşikler sentezlenmiştir. İlk olarak JQ1 ve IBET762 sentezlenmiş olup; bu küçük moleküllü bileşikler, BET BRD ve asetil-lizin arasındaki etkileşimi bozarak, BET proteinlerinin kromatinden ayrışmasına neden olmaktadır. Bu bileşiklerin keşfinden bu yana, benzer etkilere sahip başka birçok bileşik de geliştirilmiştir. Bu inhibitörler aracılığıyla, BET inhibisyonu çeşitli hematolojik malinitelerde araştırılmış ve BET proteinleri ve onların asetillenmiş kromatin arasındaki etkileşimin seçici inhibisyonunun, akut lösemi, lenfoma ve multipl miyeloma (MM) klinik öncesi modellerinde aktivasyona neden olduğu belirlenmiştir. Hematolojik malinitelerden akut myeloid lösemi, erişkinlerde en yaygın akut lösemi formu olarak karşımıza çıkmaktadır ve tedavisindeki en büyük kısıtlama, AML tanısı alan hastaların büyük bir çoğunluğunun yaşlandıkça, tedaviye verdikleri yanıtın daha az olmasıdır. Her on yıl boyunca, 40 yaşın üstündeki daha az sayıda hasta geleneksel tedavi ile remisyona ulaşmakta olup, bu hastalarda daha yüksek relaps oranı gözlenmektedir. Ayrıca, relaps veya refrakter hastalığı olan hastalarda, tedavi seçenekleri çoğunlukla etkisizdir. Mevcut AML tedavisinin sınırlamalarına rağmen, AML'nin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasındaki son gelişmelerin sonuçları terapötik potansiyelin yükseldiğini işaret etmektedir. Bromodomain inhibitörleri ile myeloid lösemi patogenezinin araştırılması oldukça güncel terapötik yaklaşımlardır. BET ailesi proteinlerinin, AML'nin patogenezinde nasıl rol oynadığı ve BET inhibisyonunun AML'lerin alt kümelerinde nasıl etkili olduğu sorularını yanıtlayabilmek için, BET inhibitörlerinden JQ1 kullanımı ile BET proteinlerinin bağlanmasını engellemek ve çeşitli onkogenlerin aşırı ekspresyonunu da engelleyerek kanserleşmeyi önleyebilmek amaçlanmıştır.

Bulgu: Yapılan çalışmalarda, BET ailesi üyelerinden olan BRD4'ün JQ1 tarafından inhibisyonu sonucu, p53 aracılı bir şekilde hücre siklusunu durdurduğu ve AML hücrelerinin apoptozunu indüklediği rapor edilmiştir. Bunun yanında çalışmalara dayanarak JQ1'in, NPM1c mutasyonu ve DNMT3A R882C mutasyonunu içeren lösemik hücre hattı OCI-AML3'e karşı aktif olduğu da bildirilmiştir. Lösemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ajanı olan Daunorubisin'in OCI-AML3 hücrelerinde kullanımı ise, JQ1 ile Daunorubisin arasında anlamlı bir sinerjistik etki yaratmıştır. Ayrıca, Daunorubisin kullanımı, DNA hasarı yoluyla, anti-kanser çalışmalarda en sık kullanılan bileşik olan Nutlin-3'ü; HDM2 inhibisyonu yoluyla, büyüme aşaması başlangıcında

ökaryotik hücre döngüsünü inhibe eden, TSA (trichostatin A)'yı; HDAC inhibisyonu yoluyla p53 aktivitesini indüklemektedir.

Sonuç: BET inhibitörleri tipik olarak onkogenik MYC, IL7R ve E2F transkripsiyonel düzenlemelerin ekspresyonunu azaltmaktadır. Epigenetik inhibitörlerin artmış potansiyeli ve faydası, preklinik ve klinik aşamalarda BET gibi ikinci jenerasyon epigenetik modülatörlerin başarısı ile sürekli tümör cevabı gösteren seçici, spesifik ve etkili ilaçların geliştirilmesi için umut vaat etmektedir. Araştırmalarda kaydedilen ivmeyle birlikte, yeni hedeflenebilir moleküler yollar ve bromodomain-inhibitör duyarlılığını öngören yeni biyobelirteçler ortaya çıkarılmalıdır ki; kişiselleştirilmiş tıbbı doğru önemli bir adım atılabilsin.

P4- HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELER İLE LÖSEMİ KANSER KÖK HÜCRELERİNE SENTETİK KANNABİNOİD UYGULAMASININ LÖKOMOGENEZ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hilal Salcı¹, İlayda Alçitepe¹, İlknur Karatekin¹, Güray Saydam², Burçin Tezcanlı Kaymaz³

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Yeni tasarım maddelerin bir alt sınıfını temsil eden sentetik kannabinoidlerin kullanımı ucuz olması, internet üzerinden kolayca ulaşılabilir olması ve içeriklerinin sürekli değişmesi nedeniyle, standart madde testlerinden kurtulması vb. nedenlerle giderek yaygınlaşmaktadır.

Bulgu: Her ne kadar lösemi, kök hücre ve sentetik kannabinoidler hakkında ayrı ayrı literatürler bulunsa da yapılan literatür araştırması yapılan deneylerde saf kannabinoid kullanımı olduğunu göstermektedir. Son yıllarda kullanımı artan sentetik kannabinoidler hakkında yapılan çalışmalar ise genellikle nörobilim ve akciğer kanseri ile sınırlıdır.

Sonuç: Lösemi ve sentetik kannabinoidle alakalı literatürün olmaması nedeniyle bu alanda çalışmalara ihtiyaç vardır.

P5- ALLOJENİK NAKİL SONRASI MESANE KANSERİ İLE MORTAL SEYREDEN AML OLGUSU

Hasan Atilla Özkan¹,Yasemin Çınar¹,Kübra Yıldız¹,Rahman Nurmammedov¹,Yunus Sütşurup¹

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Giriş: İkinci en sık görülen ürolojik malignite olan mesane kanseri, kansere bağlı ölümlerin % 5'inden sorumludur. Biz bu vakada allojenik nakil sonrası immunsuprese bir hastada sık rastlanabilen bk virüs ve cmv virüs pozitifliğine rağmen mesane kanserinin ekartasyonunun elzemliğini vurgulamak istedik.

Yöntem: 48 yaşında erkek hasta ilk olarak halsizlik şikayeti ile başvurdu. Akut Miyeloid Lösemi tanısı konulan hastaya allojenik kök hücre nakli gerçekleştirildikten sonraki +37. gününde hastanın hematüri şikayeti başladı. BK PCR S: POZİTİF >120 000 000 kopya/ml ve Sitomegalovirüs (CMV) pozitif 4500 kopya ile yüksek seyretmekte olan hastaya Valgansiklovir 2x900mg ardından haftada 1 kere Sidofovir 90mg başlandı.

Bulgu: İnatçı hematüri, anemi ve trombositopeni ile takip edilen hastanın şikayetlerinin devam etmesi üzerine üroloji bölümü tarafından konsülte edildi. Patoloji raporunda ürotelyumda yaygın dökülme, fokal yüksek dereceli displazi/karsinoma insitu odağı ve yüzeysel lamina propria içinde iki adet küçük izole odak halinde p53 ve Ki-67 ile nükleer pozitif, ileri derecede atipik epitelyal hücre adacığı varlığı ile eşlik eden kronik sistit bulguları izlenirken, kas tabakası invazyonu izlenilmedi. Üreter orifisinin üzerini ve etrafını kaplayan 4cm çapında yüzeysel kabarıklık, papiller ve solid yapıda multipl tümöral kitleler tespit edilen hastaya radikal sistektomi, ortotopik mesane yapıldı, laparotomi, ve üreteral kataterizasyon işlemleri uygulandı. Postop barsak perforasyonu gelişen hastanın anürik olmasından ötürü diyalize alınmasının ardından gelişen komplikasyonlar sonucu hasta exitus mortalis kabul edildi.

Sonuç: Sonuç BK virüsü, CMV virüsü gibi viral hastalıkların yaygın ve immunokompetan bireylerde patolojik olmadığı bilinmektedir. Allojenik nakil sonrası pozitif sonuçların immunsupresif bireylerde anlamlı olmasının yanı sıra bu olguda olduğu gibi mesane kanserini gölgelemeleri olasılığı ve ek patoloji olarak ayırıcı tanıda değerlendirilmesinin önemini vurgulamak isteriz.

P6- PRİMER TİROİD MARGİNAL ZON LENFOMA VAKA SUNUMU

Mesut Tıǧlıođlu¹, Murat Albayrak¹, Abdulkerim Yıldız¹, Buğra Sađlam¹, iğdem Pala Öztürk¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Senem Maral¹, Pınar Cömert¹

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Marjinal zon lenfomalar (MZL), non-hodgkin lenfomalar (NHL) arasında sınıflandırılan düşük dereceli (indolen) lenfomalardır. NHL`lar arasında 3. sıklıkta görülmekte olup, kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 60`dır. MZL`nın 3 alt tipi vardır. Ektranodal MZL, Splenik MZL ve Nodal MZL. Ekstranodal MZL, MZL`nin %65 ini oluşturmaktadır ve en sık midede görülmesine rağmen göz, beyin, meme, barsak, cilt, mesane, böbrek, tükürük bezlerinde de görülebilmektedir. Primer tiroid MZL`ısı ise oldukça nadir görülen ekstranodal bir MZL`dır. Biz burada; primer tiroid tutulumlu MZL vakasının nadir görülmesi ve literatüre de katkısı olabileceği kanaatiyle sunuma uygun bulduk.

Yöntem: Olgu Sunumu: 49 yaşında bayan hastada bilinen MNG nedeni ile takip edilirken mayıs 2018 tarihinde yapılan USG`de sağ lob arka lateralde belirgin kanlanma örneği göstermeyen 13x13x17 mm boyutlarında izohipoekoik, ağırlıklı olarak kistik olduğu düşünölen nodöl saptandı. Ön planda paratiroid adenomu düşünölen hastada mayıs 2018 de yapılan paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomu ile uyumlu bulgu saptanmadı. SPECT görüntölemeye ise tiroid bezi sol lob alt lokalizasyonunda posterior yerleşimli fokal aktivite tutulumu saptandı. Tiroid sağ lobuna yapılan İİAB nondiagnostik olarak sonuçlandı. Haziran 2018 tarihinde sağ tiroid lobektomi+bilateral alt paratiroidektomi+sol santral bölge eksplorasyonu operasyonu yapıldı. Patoloji sonucu Ki-67 düşük, Bcl-2 negatif, düşük dereceli B hücreli lenfoma, MZL ile uyumlu olarak raporlandı. Ateş ve gece terlemeleri gibi B semptomları olmayan hastaya PET-CT çekildi. PET-CT`de tiroid bezi sol lobda patolojik artmış tutulum harici patolojik bulgu saptanmaması üzerine hastada sol lobda da lenfoma tutulumu olabileceği göz önüne alınarak Kasım 2018 de sol lobektomi operasyonu yapıldı. Operasyon sonrası patoloji sonucu hashimoto tiroiditi ile uyumlu kronik lenfositik tiroidit olarak raporlandı. Yapılan kemik iliği biyopsi sonucunda lenfoma tutulumu saptanmadı. Hasta evre 1E olarak kabul edildi. GELF/BNLI kriterleri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede hastanın tedavisiz takip edilmesi planlandı. Hasta mevcut durumda tanıdan itibaren 5 aydır tedavisiz takip edilmektedir.

Sonuç: Sonuç ve tartışma: Tüm tiroid malignitelerinin sadece %2 sini oluşturan, sıklıkla NHL olarak saptanan primer tiroid lenfomalarında kadınlar erkeklere oranla 4 kat daha riskli olup ortalama yaş 65-75 arasındadır. Primer tiroid lenfomalarında %30 oranla 2. sırada ekstranodal MZL yer almaktadır ve sıklıkla hashimoto tiroiditi ile birlikteliği mevcuttur ve hashimoto tiroiditi tüm tiroid lenfomaları gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Tiroid lenfoma tanısı alan hastaların %90`ından fazlasında major semptom hızlı büyüyen guatr iken, bu vakada göröldüğu üzere hashimoto tiroiditi takibinde yavaş büyüyen tiroid nodülü de nadir görölen semptomlar arasındadır. Sonuç olarak primer tiroid lenfomaları nadir görülmesine rağmen; sıklıkla hashimoto tiroiditi zemininde de ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple hızlı büyüyen guatr olguları yanında yavaş seyirli tiroid nodülü varlığında eşlik eden indolen lenfomalar da olabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer yandan, primer tiroid lenfomalarında Hashimoto birlikteliği, aynı zamanda otoimmünitenin lenfoma gelişimine etkisinin olabileceğini akılda tutmamız gerektiğini göstermektedir.

P7- SJÖGREN TANILI, KARACİĞER, DALAK TUTULUMLU LENFOMA OLGUSU

Hüseyin Semiz¹,Fatih Tekin²,Güray Saydam³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Yöntem : 68 yaşında kadın hasta 17 yıldır romatoid artrit ve Sjögren hastalığı nedeniyle romatoloji poliklinik tarafından takip ediliyor. Methotreksat tablet 7,5 mg/hafta, folbiol tablet ve prednol 2mg/gün tablet kullanmakta. Hastanın rutin kontrollerinde serum ALP değeri 173 U/L (35 - 104), GGT: 107 U/L (< 38) saptanıyor. Fizik muayenede genel durumu iyiydi. Son 6 ayda yaklaşık 5 kilo kadar kaybı mevcuttu. Gece terlemelerinden yakınıyordu. Ara ara olan ateş yüksekliklerinden de bahsetti. Solunum sesleri olağandı. Batın muayenesinde karaciğer kot altından 2 cm kadar ele geliyordu. Traube alanı kapalıydı. Servikal, inguinal, aksiller bölgede ele gelen bir kitle mevcut değildi.

P8- DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA İLEUM TUTULUMU: ATİPİK BİR EKSTRANODAL PRESENTASYON

Pınar Cömert¹,Abdulkerim Yıldız¹,Murat Albayrak¹,Çiğdem Pala Öztürk¹,Senem Maral¹,Hacer Berna Afacan Öztürk¹,Mesut Tıgıloğlu¹,Buğra Sağlam¹,Osman Şahin¹

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), non-hodgkin lenfomaların (NHL) yaklaşık yarısını oluşturan, B hücre kökenli, agresif seyirli bir lenfomadır. Genellikle lenfadenopati (LAP) şeklinde presente olan bu hastalıkta, ektranodal organların tutulumu da görülebilmektedir. En sık ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsildir. Biz bu sunumda ileumdan DBBHL tanısı alan olgumuzu sunmak istedik.

Yöntem: Olgu: 56 yaşında erkek hasta, acil servise bulantı, kusma, karın ağrısı ve sarılık şikayeti ile başvurdu. 3 gündür gaita deşarjı olmayan hastanın bakılan tetkiklerinde kolestaz enzimlerinde yükselme, ayakta direkt batın grafisinde hava sıvı seviyeleri ve abdomen BT`de mezenterinde duodenuma bası yapan 8x10 cm kitle tespit edildi. Tıkanma ikteri ve ileus tanıları ile opere edildi. İntraoperatif bakıda kitlenin ince barsak mezenterinden köken aldığı, çevre dokulara ve superior mezenterik artere invaze olduğu görüldü, kitle unrezektabl kabul edildi. Palyatif operasyon tamamlanıp, kitleden tanısız amaçlı wedge biyopsi alındı. Biyopsi patoloji sonucu DBBHL olarak raporlandı. Kİ 67: %80 saptandı. Evreleme için çekilen PET-BT`de boyun, bilateral aksiller, mediastenel, hiler, intraabdominal, pelvik, inguinal lenf nodlarında, lenfoma infiltrasyonu ile uyumlu artmış FDG tutulumu izlendi. Yapılan kemik iliği biyopsisinde lenfoma infiltrasyonu saptanmadı. Lomber ponksiyon yapılan hastada beyin-omurilik sıvısında atipik hücre saptanmadı. Hasta evre 3EB; orta-yüksek riskli olarak değerlendirildi. IPI skoru 3 olarak hesaplandı. Hastaya evre III EB olması ve IPI skorunun 3 olması nedeniyle R-EPOCH (rituksimab+etoposid+vinkristin+adriamisin+siklofosamid+prednizolon) kemoterapi rejimi ile her kürde profilaktik intratekal kemoterapi (metotreksat+ARA-C+deksametazon) planlandı. Üçüncü kür sonrası yapılan hastalık değerlendirmesinde belirgin regresyon izlenmesi üzerine tedaviye devam edildi. Beşinci kür sonrasında hastanın sol inguinalde yeni gelişen LAP saptanması üzerine hastalık progresyonu düşünülerek yapılan lenf nodu eksizyonel biyopsi patoloji sonucu diffüz DBBHL olarak raporlandı. Refrakter hastalık düşünülerek kurtarma kemoterapisi olarak R-DHAP (rituksimab+deksametazon+sitarabin+sisplatin) tedavisi verilmesi ve tam remisyon elde edilebilir ise sonrasında otolog kemik iliği nakli yapılması planlandı. Hasta şu an 1. kür R-DHAP kemoterapisi almaktadır.

Sonuç: Tartışma: DBBHL, erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir. Yüksek dereceli bu lenfomalar genellikle agresif seyir gösterir ancak kür şansı olan malignitelerdir. Hızlı gelişen LAP ile seyreden bu hastalıkta ektranodal tutulum da sık görülmektedir. İntraabdominal kitlelere yaklaşımda ayırıcı tanıda lenfomaların da düşünülmesi gerektiği ve agresif seyir gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

P9- PRİMER TİROİD MARGİNAL ZON LENFOMA VAKA SUNUMU

Mesut Tıǧlıođlu¹, Murat Albayrak¹, Abdulkerim Yıldız¹, Buğra Sađlam¹, Çiğdem Pala Öztürk¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Senem Maral¹, Pınar Cömert¹

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Giriş: Marjinal zon lenfomalar (MZL), non-hodgkin lenfomalar (NHL) arasında sınıflandırılan düşük dereceli (indolen) lenfomalardır. NHL`lar arasında 3. sıklıkta görölmekte olup, kadınlarda erkeklere göre daha fazla görölmektedir. Ortalama görölme yaşı 60`dır. MZL`nın 3 alt tipi vardır. Ektranodal MZL, Splenik MZL ve Nodal MZL. Ekstranodal MZL, MZL`nin %65 ini oluşturmaktadır ve en sık midede görölmesine rağmen göz, beyin, meme, barsak, cilt, mesane, böbrek, tükürük bezlerinde de görölebilmektedir. Primer tiroid MZL`si ise oldukça nadir görölen ekstranodal bir MZL`dir. Biz burada; primer tiroid tutulumlu MZL vakasının nadir görölmesi ve literatüre de katkısı olabileceği kanaatiyle sunuma uygun bulduk.

Yöntem: Olgu Sunumu: 49 yaşında bayan hastada bilinen MNG nedeni ile takip edilirken mayıs 2018 tarihinde yapılan USG`de sağ lob arka lateralde belirgin kanlanma örneği göstermeyen 13x13x17 mm boyutlarında izohipoekoik, ağırlıklı olarak kistik olduğu düşünölen nodöl saptandı. Ön planda paratiroid adenomu düşünölen hastada mayıs 2018 de yapılan paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomu ile uyumlu bulgu saptanmadı. SPECT görüntölemde ise tiroid bezi sol lob alt lokalizasyonunda posterior yerleşimli fokal aktivite tutulumu saptandı. Tiroid sağ lobuna yapılan İİAB nondiagnostik olarak sonuçlandı. Haziran 2018 tarihinde sağ tiroid lobektomi+bilateral alt paratiroidektomi+sol santral bölge eksplorasyonu operasyonu yapıldı. Patoloji sonucu Ki-67 düşük, Bcl-2 negatif, düşük dereceli B hücreli lenfoma, MZL ile uyumlu olarak raporlandı. Ateş ve gece terlemeleri gibi B semptomları olmayan hastaya PET-CT çekildi. PET-CT`de tiroid bezi sol lobda patolojik artmış tutulum harici patolojik bulgu saptanmaması üzerine hastada sol lobda da lenfoma tutulumu olabileceği göz önüne alınarak Kasım 2018 de sol lobektomi operasyonu yapıldı. Operasyon sonrası patoloji sonucu hashimoto tiroiditi ile uyumlu kronik lenfositik tiroidit olarak raporlandı. Yapılan kemik iliği biyopsi sonucunda lenfoma tutulumu saptanmadı. Hasta evre 1E olarak kabul edildi. GELF/BNLI kriterleri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede hastanın tedavisiz takip edilmesi planlandı. Hasta mevcut durumda tanıdan itibaren 5 aydır tedavisiz takip edilmektedir.

Sonuç: Sonuç ve tartışma: Tüm tiroid malignitelerinin sadece %2 sini oluşturan, sıklıkla NHL olarak saptanan primer tiroid lenfomalarında kadınlar erkeklere oranla 4 kat daha riskli olup ortalama yaş 65-75 arasındadır. Primer tiroid lenfomalarında %30 oranla 2. sırada ekstranodal MZL yer almaktadır ve sıklıkla hashimoto tiroiditi ile birlikteliği mevcuttur ve hashimoto tiroiditi tüm tiroid lenfomaları gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Tiroid lenfoma tanısı alan hastaların %90`ından fazlasında major semptom hızlı büyüyen guatr iken, bu vakada göröldüğu üzere hashimoto tiroiditi takibinde yavaş büyüyen tiroid nodölü de nadir görölen semptomlar arasındadır. Sonuç olarak primer tiroid lenfomaları nadir görölmesine rağmen; sıklıkla hashimoto tiroiditi zemininde de ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple hızlı büyüyen guatr olguları yanında yavaş seyirli tiroid nodölü varlığında eşlik eden indolen lenfomalar da olabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer yandan, primer tiroid lenfomalarında Hashimoto birlikteliği, aynı zamanda otoimmünitenin lenfoma gelişimine etkisinin olabileceğini akılda tutmamız gerektiğini göstermektedir.

P10- HİPERKALSEMİ, AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE PLAZMABLASTİK HİSTOPATOLOJİ İLE PREZENTE OLAN GENÇ, NONSEKRETUVAR MULTİPL MYELOM OLGUSU

Ceren Gümüsel¹, İttr Şirinoğlu Demiriz², Süheyla Apaydın³, Mehmet Sar⁴, Mehmet Hürşitoğlu¹

¹SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM İç Hastalıkları Kliniği, ²SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Hematoloji Kliniği, ³SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Nefroloji Kliniği, ⁴SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği

Amaç: Multipl myelom(MM) plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması ve M proteini sekrete etmesiyle karakterize bir hastalıktır. Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin %15'ini oluşturur. İnsidansı 100.000 de 4-5 olup ortalama başlangıç yaşı 66'dır. Hastaların %2'si 40 yaş altında tanı almaktadır. MM'da kemik iliğindeki plazma hücre morfolojisi, normal plazma hücrelerinden ayrılamayacak kadar matür görünümde olabileceği gibi, atipik(pleomorfik, multinükleer) ve immatür hücrelerden oluşabilir. Pleomorfik/multinükleer hücrelerden oluşan, anaplastik morfolojiyle karakterize MM formlarına anaplastik/plazmablastik MM adı verilmektedir.

Bulgu: 38 yaşında, kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan kadın hasta bel ağrısı, bulantı ve kusma sebebiyle acile başvurdu. Sistem muayeneleri doğaldı. 2 ay önceki kreatinin değeri normaldi, kre 5.81 mg/dl, üre 118 mg/dl, ürik asit 12.2 mg/dl, AST 20, U/L, ALT 19 IU/L, LDH 243 U/L, CK 151 U/L, Total protein 6,1 g/dl, Albumin 4 g/dl, Kalsiyum 15.9 mg/dl, Sodyum 137 mmol/l, Potasyum 4.25 mmol/l, CRP 2,35 mg/dl, Hb 11.5 g/dl, Wbc 10.200/mm³, Plt 240.000/mm³ saptandı. İdrarda 2 lökosit, 2 eritrosit, albumin (+) mevcuttu. Viral hepatit markerları negatifti. Hiperkalsemi, albumin-globulin tersleşmesi ve kreatinin yüksekliği plazma hücre diskrazilerini düşündürdü. Hiperkalsemi ve akut böbrek yetmezliği sebebiyle hemodiyaliz planlandı. 24 saatlik idrarda 1392 mg proteinüri, 78 mg albuminüri mevcuttu. MPO ve PR3-ANCA, ANA, Anti-ds DNA negatifti. Serum İFE'de monoklonal band gözlenmedi. Torakolomber BT-MRG'de sakrum ve iliak kemikte, L2-L5'te kemik metastazları, L4'te patolojik kırık izlendi. PET-CT'de kemik tutulumu olan bölgeler dışında patolojik FDG tutulumu saptanmadı. Kemik iliği biyopsisinde diffüz, malign karakterde infiltrasyon izlendi. Hücreler iri, eozinofilik nükleoluslu, veziküler, büyük, pleomorfik nükleuslu ve geniş eozinofilik sitoplazmalı olup MM morfolojisinden ziyade plazmablastik neoplazileri düşündürdü. Russell ve Dutcher body görülmedi. Hücreler kuvvetli CD-38 ve CD-138 pozitif, diğer İHK boyamaları negatifti. Kappa, lambda hafif zincirler ve IgG, IgM, IgA negatifti. "Plazma hücreli neoplaziler" ön planda düşünüldü ve klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda "İmmatür tip nonsekretuar plazmablastik MM" ile uyumlu kabul edildi. Hastaya VCD protokolü başlandı. İlk kür sonrası klinik ve laboratuvar yanıtı alınan hasta tedavisine ayaktan devam etmek üzere taburcu edildi.

Sonuç: Hiperkalsemi ayırıcı tanısında hiperparatiroidi, MEN sendromları, vitamin D intoksikasyonu, granüloamatöz hastalıklar, plazma hücre hastalıkları, malignite, tiyazid ve lityum kullanımı yer alır. Yaş ilerledikçe MM sıklığı artar. Erkeklerde 2 kat sık rastlanır. 5 yıllık sağkalım %25, 10 yıllık sağkalım ise %5 civarındadır. %2'sinde non-sekretuar hastalık görülür. Plazmablastik lenfoma, CD-20 ve diğer B hücre antijenleri, yüzey immünglobulin ekspresyonu gibi klasik B hücre fenotipini kaybeden, CD-38 ve CD-138 gibi plazma hücre antijenleri kazanan bir malignitedir. Sıklıkla HIV pozitif bireylerde EBV'ye bağlı görülür. CD-38, CD-138, MUM-1 pozitifliği, tipik B hücre markerları olan CD-20 ve PAX-5 negatifliği ile karakterizedir. Olguda HIV saptanmaması, CD-38, CD-138 pozitif, CD-3, CD-20, PAX-5, CD-30, ALK, EBV-EBER, EBV-LMP1, HHV-8, MUM-1, bcl-1, bcl-6 negatif olması, immünsupresyon olmaması, lenfadenomegali saptanmaması doğrultusunda plazmablastik lenfomadan uzaklaşmış ve MM düşünülmüştür. MM; hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi, kemik lezyonları varlığında akla gelmelidir. Olguda literatürden farklı olarak genç

yaşta tanı alan ve plazmablastik morfolojide nonsekretuar myelom tespit edilen bir hasta sunulmuştur.

P11- JAK2 (V617F) MUTASYONU POZİTİF AİLESEL POLİSİTEMİA VERA

Nesim Akın¹, İrfan Yavaşoğlu²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: JAK2 (V617F) mutasyonu 9 nolu kromozom üzerinde yer alır. Bu gen mutasyonu polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve primer myelofibrozisde görülen somatik bir gen mutasyonudur. PV`de %97, esansiyel trombositemide %57, primer myelofibrozisde %50 JAK2 mutasyonu saptanmıştır. JAK2 gen mutasyonu bireylerde sporadik olarak oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda sporadik mutasyon dışında genetik geçişinde olabileceği düşünülmüştür.

Yöntem: Biz, polisitemia vera tanılı 47 yaşında erkek hastada genetik geçişi sunmayı amaçladık.

Bulgu: 3 yıldır hemoglobin yüksekliği bilinen hasta, epigastrik ağrı nedeniyle yapılan tetkiklerde hemoglobin değeri 18 gr/dl saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastanın özgeçmişinde özellik yoktu. Sigara, alkol öyküsü yoktu. Yapılan fizik muayenede dalak kot altında 2 cm palpabldı. Laboratuvarında hemoglobin 17.7 gr/dl, hematokrit % 55.4, mcv 74.7 fl, eritrosit 7,42 106/mkrL, lökosit 8,23 103/mkrL, trombosit 411 103/ mkrL, üre 35 mg/dL, kreatinin 0.92 mg/dL, sedimantasyon 1 mm/saat, ferritin 15.8 ng/mL olarak saptandı. Periferik yaymasında %60 nötrofil, %30 lenfosit, %3 monosit, %6 eozinofil, %1 bazofil mevcuttu. Trombositler 10`lu 20`li kümeli, atipik hücre yoktu. Yapılan Abdominal Usg`de dalak boyutu 15 cm. olarak saptandı. Hastanın soy geçmiş sorgulamasında kardeşinde de hemoglobin yüksekliği olduğu ve JAK2(V617F) mutasyonu olduğu öğrenildi. Hastadan JAK2 (V617F) gen mutasyonu istendi. Hastada JAK2 (V617F) (exon 14) pozitif olarak saptandı. DSÖ 2016`ya göre polisitemia rubra vera tanısı konuldu. Ebeveynlerinden JAK2 (V617F) gen mutasyonu planlandı. Anne vefat etmişti. Babadan bakılan gen analizi negatif olarak saptandı. Hasta öncelikle flebotomi tedavisiyle takip edildi. Kontrollerde konstitüsyonel semptomları olması üzerine asetilsalisilik asit 100 mg 1x1, hidroksiüre 500 mg1x1 başlandı. Takiplerde hemoglobin değeri normal değer aralığına geriledi ve fizik muayenede dalak ele gelmiyordu. Rutin kontrollere gelen hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir.

Sonuç: JAK2 (V617F) gen mutasyonu sıklıkla sporadik görülmektedir. Yapılan çalışmalarda genetik geçişinde olabileceği düşünülmüştür. Elisa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sporadik kronik myeloproliferatif hastalığı olan 264 bireyin aile öyküsü araştırmasında ailesel kronik myeloproliferatif hastalığı olan 20 soyağacı tespit edilmiştir. Bu çalışma, ailesel kronik myeloproliferatif hastalığı olan hastalarda JAK2 (V617F) mutasyonunun sekonder bir genetik olay olarak ortaya çıktığını göstermiştir. Kronik myeloproliferatif hastalığı olan ailelerde JAK2 (V617F) mutasyonu kalıtsaldır.

P12- AKUT HEMOLİTİK ATAKLA GELEN KADIN HASTADA GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ: VAKA SUNUMU

Mürüvvet Seda Aydın¹, Mehmet Sezgin Pepeler¹, Selin Merih Uurlu¹, Emine Eylem Genç¹, Özlem Beyler¹, Hamza Sümter¹, Zehra Narlı¹, Mesude Falay¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği, en sık görülen kalıtsal hastalık olup X-kromozomuna bağlı kalıttır. Eritrositlerin, oksidatif strese aşırı duyarlılığı ile karakterizedir. Hastalık, coğrafi olarak malaryanın endemik olduğu bölgelerde sıklık göstermektedir. Kadınlarda G6PD mutasyonunda genellikle heterozigotluk söz konusu olup, ağır hemolitik anemi gözlenmez ancak homozigot kadınların nadir de olsa görülebileceği unutulmamalıdır.

Yöntem: Burada kuvvetli aile öyküsü olan, ancak geç yaşta bulgu veren bir kadın hastayı sunmaktayız.

Bulgu: Yirmi bir yaşında İranlı kadın hasta hastanemiz acil servisine baklagil tüketiminin 48 saat sonrası sarılık şikâyeti ile başvurdu. Bilinen dâhili hastalığı yoktu, ancak babası ve erkek kardeşinin favizm öyküsü mevcuttu. Hastanın şimdiki kadar baklagil tüketiminde herhangi bir şikâyeti olmamıştı. Fizik bakışında yüzde gövdeye uzanan sarılığı mevcuttu. Tam kan sayımında Hb 11 gr/dL iken, indirek bilirubin düzeyi 11 mg/dL gelmişti. Üst abdominal görüntüleme karaciğer ya da safra yolları patolojisi mevcut değildi. Hasta kliniğimize yatırıldı. Bakılan periferik yaymasında ısırılmış eritrositler, hayalet hücreler ve polikromazi mevcuttu. Düzeltilmiş retikülosit % 3,25 idi. B12 vitamini 190 pg/mL ve folat düzeyi 3,6 ng/mL gelmişti. Haptoglobin 3,4 mg/dL ve LDH 230 U/L idi. İntravenöz hidrasyon başlandı. Folik asit ve B12 desteği verildi. İzlemede Hb 9 gr/dl'ye kadar geriledi ancak daha fazla düşmedi, bilirubin de izlemede 2 mg/dL'ye kadar geriledi. Anemisi semptomatik olmayan hastada eritrosit transfüzyonu yapılmadı. G6PD düzeyi hemoliz sırasında alınmasına karşılık 4,12 U/g Hb (6,97-20,5) saptandı. Hastaya sakınması gereken medikasyonlar ve besinler anlatılarak taburcu edildi. G6PD düzeyinin hemolizsiz dönemde tekrar görülmesi ve genetik inceleme planlandı.

Sonuç: Hemolitik anemilerin ayırıcı tanısında özellikle endemik bölgelerde yaşayan erkek çocuklarda G6PD eksikliği akla gelebilirken, erişkin yaşta kadın hastada atlanılabilir. Kliniğimizde bu vakaya benzer şekilde akut hemolitik atakla gelen ve G6PD eksikliği tanısı alan 42 yaşında bir kadın hasta daha vardı. Hasta öyküleri iyi sorgulanmalı ve özellikle endemik bölgelerden gelen hastalarda bu tanı mutlaka akılda tutulmalıdır.

P13- DASATİNİB İLE MUAMELE EDİLEN K562 HÜCRE SERİSİNDE, DASATİNİBİN, PP2A KATALİTİK VE REGULATUVAR ALT BİRİMLERİNDE, ENZİM AKTİVİTESİNE VE PROTEİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Buket Özel¹, Sezgi Kıpçak¹, Çağdaş Aktan², Çığır Biray Avcı¹, Cumhuriyet Gündüz¹, Güray Saydam³, Nur Selvi Günel¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR / ABL translokasyonuna bağlı artmış tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir. Dasatinib BCR-ABL1'i inhibe etmek için kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Dasatinib, imatinibden daha etkili olsa da KML hastalarının %20'si ilaç tedavisine yanıt vermemektedir. Bu durum, tedavide etkin olabilecek alternatif yolların ve mekanizmalarının aydınlatılmasını gerektirmektedir. KML'de genomik ya da fonksiyonel değişime uğramış birçok hücresel olayda fonksiyon gören protein fosforilaz 2A (PP2A) gibi yapıların incelenmesi bu yaklaşımlardan biri olabilir. Bu çalışmada amacımız, dasatinib ile muamele edilen K562 hücre serisinde, hücre homeostazı sağlayan PP2A'nın enzim aktivitesi ve alt birimlerinin protein düzeyinde ekspresyon değişimini saptamaktır.

Yöntem: Dasatinibin K562 hücre serisindeki sitotoksik etkisi WST-1, apoptotik etkisi Annexin V ve Apo Direct Tunel, sitostatik etkisi Hücre Döngüsü Analizi, enzim aktivitesi serin/treonin fosforilaz ve PP2A'nın alt birimlerindeki protein ifade düzeyleri ise Western Blot analiziyle değerlendirilmiştir. PP2A'nın apoptoz ve hücre döngüsü üzerindeki etkisini belirlemek için PP2A inhibitörü olarak Okadaik asit (OA) ile çalışılmıştır.

Bulgu: Dasatinibin, K562 hücre serisinde sitotoksik etkisi 4,6 nM olarak belirlenmiştir. Annexin V'e göre, apoptoz sırasıyla, dasatinib ve 2.5 nM ve 25 nM OA kombinasyonu ile 2.35 ve 3.76 kat, Tunel testine göre, aynı sırada 16.45 ve 49.38 kat artmıştır. OA ile baskılanan PP2A'dan dolayı hücre döngüsünün G2/M fazında aresti kaydedilmiştir. Hücrelerin PP2A enzim aktivitesi 72 saatte kontrole kıyasla azalmıştır. Western Blot analizi ile PP2A'nın katalitik alt birimi olan C alt biriminin protein seviyesinin kontrole kıyasla azaldığı saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, pek çok hücresel olayda görev alan ve hücrede fosforilasyon/defosforilasyon dengesinin sağlanmasında kritik rol oynayan PP2A'nın KML tedavisinde umut veren bir terapötik hedef olabileceğini düşünmekteyiz.

P14- NADİR BİR KANAMA SEBEBİ OLARAK EDİNSEL VON WILLEBRAND SENDROMU : BİR OLGU SUNUMU

Serkan Ünal¹,Özgür Mehtap¹,Pınar Tarkun¹,Meral Uluköylü Mengüç¹,Sinan Mersin¹,Ayfer Gedük¹,Esra Terzi Demirsoy²,Merve Gökçen Polat¹,Abdullah Hacıhanefioğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Edinsel Von Willebrand Sendromu (EvWS) , daha önceden bilinen kanama bozukluğu ve aile öyküsü olmayan kişilerde, bir çok farklı nedenle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan ve nadir görülen bir kanama bozukluğudur. Hipotiroidi, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar, aort stenozu, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri, enfeksiyonlar ve önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) başta olmak üzere plazma hücre diskrazileri, çeşitli mekanizmalar ile, EvWS 'na neden olabilir. Biz burada, 58 yaşında, diş eti kanaması ile başvuran erkek hastada tespit edilen EvWS ile ilgili bir olgu sunmayı amaçladık.

Bulgu : 58 yaşında erkek hasta, 8 saat süren diş eti kanaması şikayetiyle Kocaeli Üniversitesi DişHekimliği Fakültesi'ne başvuruyor.Dental incelemede,patoloji saptanmayan ve tekrarlayan tansiyon ölçümlerinde normotansif saptanan hasta,olası hematolojik hastalık açısından tarafımıza yönlendiriliyor.Hastanın sorgulamasında bilinen kanama öyküsü ve ailesinde kanama bozukluğu olmadığı öğreniliyor. Tetkiklerde hemoglobinin:13,8 gram,trombosit:332000,protrombin zamanı 13 sn,INR: 1,02 saptanıyor. Periferik yaymada trombosit sayısı yeterli sayılıyor, atipik hücre ve blast görülüyor. Serum fibrinojen, d-dimer düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak saptanıyor,fizik muayenede hepatosplenomegali,diş eti hipertrofisi ve enfeksiyon odağı saptanmıyor.Kanama kontrolü lokal işlemler ve traneksamik asit içeren gargara ile sağlanıyor.Olası bir kanama bozukluğu açısından , faktör VIII ve vonWillebrand faktör düzeyi,trombosit flowsitometri,ristosetin kofaktör aktivitesi(vWf : RCo), kollajen epinefrin ve ADP agregasyon testleri planlanıyor. Vonwillebrand faktör düzeyi %9 ,vWf : RCo : 1 IU, faktörVIII düzeyi %18 olduğu izlenirken diğer incelemeler normal olarak değerlendiriliyor. vWf eksikliği saptanan hastada etiyolojik araştırma planlanıyor,serum immun elektroforezde(SIE) monoklonal immunglobulinG(IgG)-Kappa(K) bandı saptanıyor.Serum IgG:975mg/dl, IgA:96 mg/dl,IgM :64 mg/dl olarak ölçülüyor.Böbrek yetmezliği,anemi,hiperkalsemi ve kemik lezyonu saptanmıyor.Kesitsel görüntüleme solid tümör ve lenfoproliferatif hastalık bulgusu izlenmiyor,kalp kapak hastalığı ile hipotiroidi saptanmıyor.Anti nükleer antikor (ANA),lupus antikoagulan negatif saptanıyor.Kemik iliği biyopsisi gerçekleştiriliyor.Biyopsi sonucu,CD38(+) kümeler halinde perivasküler ve periselüler,kappa hakim boyanan %6 oranında plazma hücre infiltrasyonu görülüyor ve hasta MGUS olarak kabul ediliyor. İlk başvuru sonrası tekrarlayan kanaması olmayan hasta,takibe alınıyor,yaklaşık olarak 1 sene boyunca kanama tekrarlamıyor.4 ay önce yaygın ağziçi kanama şikayeti ile tarafımıza başvuran hastanın kanaması traneksamikasit içeren garagara,faktörVIII ve vWf içeren faktör konsantreleri,taze donmuş plazma uygulanmasına rağmen durdurulamıyor.Hastaya intravenöz immunglobulin(IVIG) başlanmasına karar veriliyor. Endikasyon dışı kullanım onayı alınarak hastaya 1gr/kg/gün 28 günde olmak üzere IVIG başlanıyor.IVIG tedavisi sonrası hastanın kanama şikayeti duruyor ve takiplerinde diş eti kanaması şikayeti tekrarlamıyor.Toplam 4 kür IVIG sonrası faktörVIII:%24,vWf:%13 olarak saptanıyor.MGUS açısından takip edilen ve bulguları stabil olan hastada , IVIG tedavisi sonrası kanama görülmemiş ve faktör düzeylerinde ılımlı yükselme sağlanmıştır.

Sonuç: Kanama bozukluğu öyküsü olmayan ileri yaş hastada,epistaksis,dişeti kanaması,eklem içi kanama ve subkutan kanamaların nadir,hayatı tehdit edici sebepleri olabilir. MGUS'a bağlı gelişen EvWS bu sebeplerden biridir. MGUS,50 yaş üzerinde yaklaşık %3 oranında karşılaşılan asemptomatik

plazma hücre diskarizisidir. MGUS,immun aracılıklı mekanizmalar, otoantikörler ile vWf eksikliğine neden olur.Ağız içi kanamalar vWh'da yaygın olmayan kanama alanları olsa da;edinsel durumlarda nadir,atipik kanama odakları olarak karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Faktör konsantreleri lokal müdahale ile kanama durudulamaz ise IVIG ile olumlu sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır. Kanamaya bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmada önemli bir yeri vardır. Sonuç olarak , MGUS'a bağlı gelişen EvWS tanılı hastalarda IVIG tedavisinin, kanama kontrolünü sağlamada ve kanama tekrarının önlenmesinde önemli bir yeri olduğu akılda tutulmalıdır.

P15- DİMETİL SULFOKSİT,OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SIRASINDA NÖROLOJİK YAN ETKİLERE SEBEP OLABİLİR Mİ :BİR OLGU SUNUMU

Serkan Ünal¹,Özgür Mehtap¹,Pınar Tarkun¹,Meral Uluköylü Mengüç¹,Sinan Mersin¹,Ayfer Gedük¹,Esra Terzi Demirsoy²,Merve Gökçen Polat¹,Abdullah Hacıhanefioğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Dimetil sulfoksit (DMSO) , CH₃(2SO) formülü ile belirtilen organokükürt bileşiğidir. Serbest radikallerin temizlenmesi, membran penetrasyonu nedeniyle hücre koruyucu özelliği, DMSO'nin ilaç sektöründe kullanılmasının önemli nedenidir ve tipik sarımsak kokusu ile bilinir. Hematoloji alanında otolog ve allojenik kök hücre nakli sürecinde (OKİT) , kök hücrelerin dondurularak saklanması için koruyucu madde olarak kullanılmasıdır.DMSO'nin sistemik yan etkileri vardır fakat, temporal lökoensefalopati, tonik-klonik epileptik nöbetler gibi nörolojik yan etkileri daha nadirdir.Biz burada otolog kök hücre nakli gerçekleştirdiğimiz bir hastada, nakil sırasında karşılaştığımız nörolojik yan etki ile ilgili bir olgu sunmayı amaçladık.

Bulgu: Ek hastalığı olmayan 66 yaşında erkek hasta boyunda ve dil kökünde şişlik nedeniyle tarafımıza başvuruyor. Yapılan dil kökü biyopsisi , ALK(-) ,CD20(-), Bcl-2(-),CD30(+),LCA(+), KI-67 %60 T hücreli lenfoma olarak raporlanıyor. EvreIII olarak değerlendirilen hastaya, Doksorubisin, vinkristin, siklofosamid, metilprednizolon ve etoposid içeren tedavi protokolü (CHOEP) başlanıyor. 2 kür tedavi sonrası kesitsel görüntüleme ile tam yanıt saptanan hastanın tedavisi 6 küre tamamlanıp OKİT yapılmasına karar veriliyor. Etoposid , karboplatin , ifosfamid(ICE) protokolü ile hastadan toplam 7 torbada %10 DMSO ile dondurularak saklanmak üzere 4.3x10⁶ hücre mobilizasyonu gerçekleştiriliyor.Karmustin, sitarabin, etoposid ve melfalan (BEAM) protokolü ile nakil hazırlama rejimi sonrası,0.Günde kök hücre transfüzyonuna normal vital ve muayene bulguları eşliğinde başlanıyor.4 torbada toplam 210 ml hücre transfüzyonu sonrası, işlemin başlamasından yaklaşık olarak 20 dakika sonra hastada ani olarak bilinç kaybı gelişiyor. 210 cc transfüzyon sonunda,ani gelişen bilinç bulanıklığına,sözel ve ağırlı uyaranlara yanıtsızlık,somnolans eklenmesi üzerine işleme ara verildi. Yaklaşık 1 saat süren derin uyku süresi boyunca hastanın vital bulguları:Solunum sayısı 12/dk,TA:120/80 mmhg, saO₂:%98, nabız:74/dk olarak saptandı. Nörolojik muayenesinde patolojik refleksleri negatif,bilateral ekstremitelerde kas gücü kaybı vardı. Epileptik nöbet izlenmedi.1 saat sonra spontan şekilde bilinci açılan hastaya kranial görüntüleme yapıldı.İncelemede diffüzyon kısıtlılığı ve akut patoloji yoktu.Hastanın derin uyku sürecinden sonra , yeni gelişen nörolojik semptomu, motor defisiti, kas gücü kaybı olmadı ve ardışık yapılan nörolojik muayenelerde lateralizan saptanmadı.işlem bir sonraki güne ertelendi. Ertesi gün 180cc hücre nakline başlandı,fakat işlemin sonunda hastada tekrar, ani bilinç bulanıklığı gelişti ve bu sefer daha kısa süre içerisinde spontan olarak bilinci açıldı. Hastanın takibinde ek nörolojik problem gelişmedi, epileptik nöbet ile bradikardi izlenmedi. Mevcut bulgular ile, hastada DMSO' ya bağlı geçici nörolojik yan etki geliştiği düşünüldü. Hasta, engraftman sonrası poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edildi.

Sonuç: Otolog ve allojenik kök hücre nakli için hastalardan toplanan kök hücreler %10'luk DMSO ile dondurularak saklanmaktadır. Kök hücre nakli sırasında nörolojik yan etkiler nadir olarak bildirilmiş olsa da, bu yan etkilerin ölümcül sonuçları olabileceği,iyi gözlemlenmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Nörolojik yan etkiler, DMSO 'nun kan-beyin bariyerini geçip direk toksik etkisi ilişkili ya da hücre membranına iyi penetrasyonu kaynaklı olabilir. Vazokonstrüksiyon da bu durumuna neden olabilir. Her ne kadar çok nadir olarak karşımıza çıksa da, nörolojik yan etkilerin solunum depresyonu gibi hayatı tehdit edici sonuçları olabilir. Daha düşük konsantrasyonda DMSO kullanımı

yan etki gelişim riskini azaltabilir. Korkutucu sonuçları olabileceğinden DMSO'nun nörolojik yan etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır.

P16- RİCHTER TRANSFORMASYONUNDA İBRUTİNİB KULLANIMI : BİR OLGU SUNUMU

Serkan Ünal¹,Özgür Mehtap¹,Pınar Tarkun¹,Meral Uluköylü Mengüç¹,Sinan Mersin¹,Ayfer Gedük¹,Esra Terzi Demirsoy²,Merve Gökçen Polat¹,Abdullah Hacıhanefioğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Richter transformasyonu (RT), allta yatan kronik lenfoitik lösemi(KLL)varlığında, agresif büyük hücreli lenfoma gelişimidir. Sıklıkla diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL)olarak karşılaşılsa da, T hücreli lenfoma ve hodgkin lenfoma da görülebilir. KLL tanısından ortalama 2-4 yıl sonra ortaya çıkar ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kombine kemoterapilere yanıt oranı düşük olduğundan alternatif yeni tedavi gereksinimleri ortaya çıkmıştır. Venatoklaks, nivolumab ve ibrutinib RT’da son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni ve hedefe yönelik ajanlardır. İbrutinib bir bruton tirozin kinaz inhibitörüdür. Bazı çalışmalarda ibrutinib tedavisinin RT’da etkili olduğu gösterilmiştir. Biz burada RT gelişen ve kombine kemoterapi rejimlerine refrakter olarak değerlendirilen bir hastada ibrutinib kullanımı ile ilgili olgu sunmayı amaçladık.

Bulgu: 5 yıl önce, karın ağrısı ve lenfositoz ile tarafımıza başvuran 42 yaşında, ek hastalığı olmayan erkek hastaya, RAI EVREIV KLL tanısı konularak 6 kür R-FC(rituksimab, fludarabin, siklofosamid) tedavisi uygulanıyor.6 kür tedavi sonrası 4 yıl tedavisiz takip edilen hasta yeni gelişen aksiller ,servikal şişlikler ve B semptomu olması üzerine tekrar tarafımıza başvuruyor. Sol aksillada 5 x 4 cm , sol servikal bölgede en büyüğü 3x3 cm boyutlarında malign karakterde lenfadenotiler ultrasonografik inceleme ile saptanıyor ve hasta eksizyonel lenf bezi biyopsisi için yönlendiriliyor. Eksizyonel biyopsi sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak raporlanması üzerine hasta RT olarak kabul ediliyor ve hastaya R-CHOP (doksorubicin,vinkristin,metilprednizolon,rituksimab) protokolü başlanıyor.Kesitsel görüntüleme yöntemleri ile evre IV olarak değerlendiriliyor ve yapılan FISH analizinde, p(53) negatif, t(11,14) negatif, t(6,14) negatif olarak saptanıyor. 3 kür R-CHOP protokolü sonrası gerçekleştirilen PET-CT incelemede progresyon saptanarak hastaya R-DHAP protokolü ikinci sıra tedavi olarak başlanıyor. 2 kür R-DHAP bitiminde yapılan değerlendirmede sağ plevrada yeni gelişen tutulum, boyunda ve mediastinel alanlarda mevcut lenfadenopatilerin sayısı ve metabolizmalarında artış olduğu görülüyor. Kombine kemoterapilere refrakter olan hastada, hastane yatışının uzaması, sık tekrarlayan enfeksiyon varlığı, plevral tutulumla bağlı olarak gelişen plevral effüzyon ve solunum problemleri nedeniyle IGEV (ifosfamid, gemicitabin,vinorelbin) protokolü planlanıyor ve 2 kür tedavi sonrası hasta tekrar progresse olarak değerlendiriliyor. İbrutinib endikasyon dışı kullanım başvurusu yapılıyor ve bu süre içerisinde hastaya bir kür rituksimab – bendamustin tedavisi uygulanıyor. İbrutinib endikasyon dışı onay alınarak 1x560 mg dozda başlanıyor ve 72 saat içerisinde sol servikal bölgede ve sol aksillada mevcut lenfadenopati boyutlarında belirgin gözle görülür küçülme tesbit ediliyor ve klinik düzelme sağlanarak taburcu ediliyor. Hasta, ibrutinbe bağlı gelişen sitopeniler nedeniyle doz titrasyonu yapılarak halen ayaktan kontroller ile takibimizdedir. 2. Kür ibrutinib sonrası yanıt değerlendirmesi yapılacaktır.

Sonuç: RT, kombine kemoterapilere yanıtız olabilir ve bu durum yeni tedavilerin kullanımını gerekli kılmıştır. İbrutinib KLL tedavisinde artan sıklıkla kullanılmasına rağmen, literatürde RT olgularında bildirilmiş ibrutinib kullanımı çok nadirdir. Bizim hastamızda ibrutinib tedavisi sonrası dramatik klinik yanıt alınmış olup refrakter vakalarda ibrutinibin ilerleyen yıllar ve yapılan yeni çalışmalar ile daha sık kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tek başına veya nivolumab ile kombine olarak kullanımını destekleyen klinik çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmalar kısıtlı hasta sayısı ile

gerçekleştirildiği için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, bu çalışmalar ile birlikte , RT tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar almak ilerleyen yıllarda mümkün hale gelebilir.

P17- VASKÜLİTE BAĞLI BİLATERAL BÖBREK KAPSÜLÜ HEMATOMU OLARAK TAKİP EDİLEN DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Hasan Atilla Özkan¹,Kübra Yıldız¹,Rahman Nurmuhammedov¹,Yasemin Çınar¹,Yunus Sütşurup¹

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Biz, bu olgu ile DBBHL'nın böbreklerde hematoma benzer bir tutulum ile prezente olabileceğini ve santral sinir sistemi (SSS) profilaksi yapılmasına karşın tedavi bitiminde izole SSS tutulumu ile relaps gelişebileceğini vurgulamak istedik.

Yöntem: 57 yaşında kadın hasta karnın her iki yanında ele gelen şişlik, dolgunluk ve yan ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerinde her iki böbrek kapsülünde 25 cm çaplarında hematoma ile uyumlu kitleler saptanmış. Ürolojik açıdan cerrahi müdahale düşünülmemiş. Böbrek anjiyografisi ve serolojik tetkikler sonrası vaskülit tanısı ile pulse siklofosfamidi takiben steroid tedavisi başlanmış. Zamanla yakınmaları düzelmiş ve radyolojik kontrollerde kitlenin 50% küçüldüğü görülmüş. Ancak, steroid dozu azaltıldıkça kitlelerin boyutları büyüme göstermiş. Kurumumuz hematoloji polikliniğe başvuran hastaya sol böbreğindeki kitlesel lezyondan tanısal amaçlı tru-cut biyopsi yapıldı. Patoloji tanısı germinal merkezli olmayan DBBHL olarak konuldu. PET/BT görüntülemesinde Evre-IV hastalığa sahip olan hastaya R-CHOP rejimi başlandı. İntratekal metotreksat ve BOS analizini takiben, klinik olarak SSS tutulum riski yüksek olan hastaya ilk 2 siklusta yüksek doz metotreksat uygulandı ve R-CHOP rejimi 6 küre tamamlandı.

Bulgu: Kontrol PET/BT de rezidü saptanmadı. İlaçsız izlemde iken 2 ay sonra jeneralize konvulziyon gelişmesi üzerine çekilen beyin MR'ında sol frontoparietal bileşkede parasagittal kesimde, çevresinde yaygın vazojenik ödem ile uyumlu beyaz cevher sinyal artışlarının eşlik ettiği difüzyon kısıtlılığı ve kontrastlanma gösteren kitle izlendi. İzole SSS tutulumu ile R-MPV (Rituksimab, Metotreksat, Vinkristin, Prokarbazin) rejimi ile kurtarma tedavisi başlandı. 2 kür sonra periferik kök hücre hasatı yapıldı. 4. kürü yeni tamamlanan hastaya 3 hafta sonra kontrol beyin MR sonucuna göre otolog kök hücre nakli uygulanması planlanmaktadır.

Sonuç: DBBHL'de sekonder SSS tutulumu , risk gruplarına göre bakıldığında %1 ile 17 arasında değişmektedir. Schmitz ve arkadaşlarının non-hodgkin lenfoma hastalarında yaptıkları çalışma sonucu ortaya koydukları CNS-IPI de böbrek veya adrenal bez tutulumu varlığında SSS tutulum riski 2.8 kat artmaktadır. Bu vaka ile DBBHL'nın böbreklerde hematoma benzer bir tutulum ile prezente olabileceğini ve santral sinir sistemi (SSS) profilaksi yapılmasına karşın tedavi bitiminde izole SSS tutulumu ile relaps gelişebileceğini vurgulamak istedik.

P18- VALPROİK ASİT KULLANIMINA BAĞLI MDS

Azime Baş Özçalmlı¹, Ali Zahid Bolaman², İrfan Yavaşođlu²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, ²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

Amaç: GİRİŞ Myelodisplastik sendrom kemik iliğinde displazi ve AML'ye yakınlıkla karakterize hastalıklar grubudur. Genelde yaşlılarda görülür. Altmış yaşından sonra sıklığı artar. Çoğu idiyopatiktir. Sitogenetik anomaliler %50 hastada görülür. Beş, 7, 20. kromozomun uzun kollarında delesyon, trizomi 8, nokta mutasyonlar (RAS, P53, SF3B1, ASXL, RUNX1, ASXL, EZH2 gibi) en belirginleridir. Kemoterapötik ilaçlar (alkilleyici ajanlar, DNA topozomeras inhibitörleri), benzen, pestisid, radyasyon, radyoterapi etyolojide rol oynamaktadır. Nöroloji ve psikiyatri pratiğinde kullanılan ilaçların etkisi hep dikkati çekmiştir. Biz burada iki olguda valproik asit ilişkili iki MDS'yi sunduk.

Bulgu: Olgu 1 : Elli yedi yaşında erkek hastaya 1987 yılında epilepsisi tanısı konulmuş. Valproik asit 3x500mg/gün tedavisi başlanmış. İkinci on dört yılında anemi ve trombositopeni nedeniyle hematoloji polikliniğinde değerlendirildi. Laboratuvarında Hemoglobin: 12,8gr/dL, MCV: 97fL lökosit: 3890x10³ nötrofil: 450 x10³ trombosit: 96x10³/mkrL idi. Fizik muayenesinde batın bölgesinde geniş ekimotik alanları mevcuttu. Hepatosplenomegali yoktu. Anemi parametreleri normaldi. Çevre kan yamasında bazı nötrofillerde hipogranülasyon vardı, trombositler 2-3 lü küme göstermekteydi. Kemik iliği aspirasyon biyopsi patoloji değerlendirmesinde %70 sellülarite, megakaryositlerde ve eritroid seride daha belirgin, myeloid seride daha hafif displazi izlendi. Blast oranı %9 idi. Hastaya DSÖ 2016 göre MDS-RAEB 1 tanısı kondu. Kemik iliği aspirasyon sitogenetik çalışmasında kromozom anomalisine rastlanmadı. Del 5q negatif. FISH normaldi. Yüksek riskli MDS olarak değerlendirilip Azasitidine 75 mg/m²/7 gün tedavisi başlandı. Hasta izlemedir. Olgu 2 – Ellisekiz yaşında kadın hasta 17 yıldır bipolar tanılı valproik asit kullanan hasta diabetes mellitus nedeniyle insülin tedavisi almaktaydı. İnsülin uygulama yerlerinde abartılı ekimoz nedeniyle hematoloji polikliniğine başvurdu. Geliş Hb: 7,6gr/dL MCV: 86,4 fL, lökosit: 7650X10³ Nötrofil: 4790 X10³ trombosit: 92 BİN 10³/mkrL. Çevresel kan yaymasında hipogranülasyon mevcuttu. Fizik muayenede hepatosplenomegali yoktu. İnsülin uygulama yerlerinde geniş ekimozları mevcuttu. Kemik iliği aspirasyon biyopsi patolojisinde; normo-hipersellüler kemik iliğinde eritroid granüler myelositer seride displazi bulguları vardı. Kemik iliği sitogenetik analizinde normal kromozom kurulumu saptandı. Hastaya DSÖ 2016 göre MDS-çoklu seri displazi tanısı kondu. Hasta tedaviyi ret etmiştir.

Sonuç: Tartışma: Valproik asit MDS tedavisinde kullanılabileceğini dair yayınlar vardır. Karşıt olarak displazi gelişimi olabilmektedir. Özellikle uzun kullanımında akılda bulundurulmalıdır. Anahtar Kelimeler: MDS, ilaç ilişkili MDS, valproik asit

P19- AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİLİ BİR OLGUDA ATRA İLİŞKİLİ LOKALİZE CİLT ÖDEMİ: VAKA SUNUMU

Buğra Sağlam¹, Murat Albayrak¹, Abdulkerim Yıldız¹, Mesut Tıgıhoğlu¹, Pınar Cömert¹, Çiğdem Pala Öztürk¹, Senem Maral¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Osman Şahin¹

¹SBÜ. Yıldırım Beyazıt Dışkapı EAH Hematoloji kliniği

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) miyeloid seriden köken alan hematopoetik bir kanserdir. Akut promiyelositik lösemi (APL) biyolojik ve klinik olarak AML'nin farklı bir varyantı olup FAB sınıflamasına göre AML M3 olarak, 2016 DSÖ güncel sınıflamasına göre PML-RARA ile birlikte olan akut promiyelositik lösemi olarak sınıflandırılmaktadır (1). Tedavisiz yaşam süresi 1 aydan daha kısadır. APL yüksek oranda ölümlü sonuçlanabilen hemorajiye neden olabileceğinden, hematolojik bir acildir (2). Erken dönemde all-trans retinoik asit (ATRA) başlanması kanama komplikasyonunun azaltılmasında çok önemli bir role sahiptir. ATRA tedavisi altında çoğu hastada ilaç ilişkili baş ağrısı, ateş, halsizlik, yaygın ödem, cilt döküntüleri görülebilmektedir. Biz burada ATRA ilişkili lokalize ödem gelişen bir vakayı sunmak istiyoruz.

Bulgu: Aralık 2017 tarihinde halsizlik, burun kanaması şikayeti ile hematoloji polikliniğine başvuran hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, akım sitometrik inceleme, sitogenetik inceleme sonrası APL tanısı konuldu. Hastaya ATRA ile beraber indüksiyon kemoterapisi başlandı. Tedavinin 31.gününde yüz bölgesinde lokalize ödem, şişlik ve konjesyon gelişmesi sonrasında ATRA tedavisi kesildi. Hastaya deksametazon ve antihistaminik tedavi başlandı. Cildiye bölümüne de değerlendirilen hastanın mevcut tedavisine topikal steroid eklendi ve hastanın şikayetleri geriledi. Yaklaşık 2 hafta ATRA tedavisine ara verilen hastanın şikayetleri tamamen düzelmesi sonrasında, öncelikle daha düşük dozdan sonra tam dozdan olmak üzere ATRA tedavisi tekrar başlandı ve hastanın 1.konsolidasyon tedavisi verildi. İkinci kez başlanan ATRA tedavisinin 37.gününde yüzde hiperemi ve ödem gelişen hastada şikayetlerin steroid, antihistaminik tedaviler ile kontrol altına alınmaması sonrasında ATRA tedavisi 2. kez kesildi. Şikayetleri ilaç kesilmesi sonrasında topikal steroid, antihistaminik uygulanması ile gerileyen hastaya ATRA'yı tolere edememesi ve kontrol kemik iliğinde %7-8 blast olması nedeniyle Arsenik Trioksit ile tedavisine devam edildi. Sonraki tedavi sürecinde benzer şikayetleri tekrarlamayan hasta halen idame tedavisi altında moleküler remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç: ATRA etkin ve APL tedavisinde çığır açan bir molekül olmasına karşın ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Özellikle yaygın ödem ile seyreden ATRA sendromu en önemli yan etkilerindedir. Bizim vakamızda nadir görülebilen bir yan etki olarak ATRA ilişkili lokalize ödem tablosu ortaya çıkmıştır. Bu tür yan etkilerin önlenmesinde ve mekanizmaların açıklanmasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır

Kaynaklar: 1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016 ;127 (20):2391-405. 2. Park, Jae H., et al. "Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid." Blood (2011): blood-2011.

P20- NASAL KAVİTE TUTULUMU İLE TANI KONULAN ROSAI-DORFMAN HASTALIĞI: VAKA SUNUMU

Osman Şahin¹, Murat Albayrak¹, Abdülkerim Yıldız¹, Mesut Tıghoğlu¹, Pınar Cömert¹, Çiğdem Pala Öztürk¹, Senem Maral¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Rosai-Dorfman Hastalığı (RDH) etiyojisi tam olarak bilinmeyen, nadir görülen histiyosit kökenli bir hastalıktır. Hastalığın kliniği spontan remisyondan, morbidite ve mortaliteye yol açan vital organ tutulumlarına kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Sıklıkla baş ve boyun bölgesini tutar. Her yaş grubunu etkilese de, sıklıkla çocukluk ve genç erişkinlik döneminde görülür. Tüm vakaların % 43'ünde ektranodal tutulum görülmekte olup; deri, üst solunum yolu, kemik, göz ve bağ doku en sık etkilenen alanlardır. Hastaların % 22'sinde baş boyun tutulumu görülmekte ve bu alanlarda parotis bezi ve nazal kavite başı çekmektedir. Bu yazıda nazal kaviteyi tutan RDH tanısı almış genç erkek hastanın klinik takibi sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Yöntem: Kırküç yaşında erkek hasta yaklaşık 7 aydır olan sol taraflı burun tıkanıklığı ile KBB kliniğine başvurmuş. Yapılan KBB muayenesine sol nazal pasaj içinde sol nazal kavitenin yarısı dolduran kitlesel oluşum görülmüş. Sarı-pembe renkli düzensiz yüzeysel kitle eksizyonel olarak çıkarılmış. Patoloji sonucu RDH olarak rapor edilmesi üzerine hasta kliniğimize yönlendirilmiş. Hastanın değerlendirmesinde halsizlik dışında şikayeti yoktu. B semptomları eşlik etmiyordu. Fizik muayenesinde sol submandibular semimobil, ağrısız, fluktuasyon vermeyen lenfadenopati ve kot altında 1 cm palpe edilen splenomegalisi mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde anlamlı özellik yoktu. Bu aşamada hastaya visseral ve nodal tutulum açısından sistemik tarama yapıldı. Hastaya boyun, toraks, abdomen BT çekildi. BT sonuçlarında; büyüğü sol submandibular bölgede angulus mandibula düzeyinde kısa çapı 14 mm ölçülen, her iki submandibular, submental, oval konfigürasyonlu multipl lenf nodları ile splenomegali (140 mm) izlendi. Kitlenin tamamen çıkarılması, patolojik lenfadenopati ve visseral tutulum olmaması nedeniyle hastaya tedavi gerekliliği olmadığı ve klinik takibin uygun olacağına karar verildi.

Bulgu: RDH genellikle ilk iki dekada, masif ağrısız bilateral servikal lenfadenopati ya da diğer lenf bezi gruplarının tutulması ile ortaya çıkan, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, lökositöz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, ateş ve poliklonal hipergamaglobulinemi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tanısı lenf bezi veya tutulan organlardan alınan biyopsi materyallerinin histolojik olarak incelenmesi ile konulur. Mikroskopide lenf bezinin normal düzeni bozulmuştur. Lenf sinüslerde çok sayıda lenfositler, plazma hücreleri ve nötral lipid yüklü geniş berrak sitoplazmalı, büyük veziküler nüveli histiyositler bulunmaktadır. Bu histiyositlerin çoğunun sitoplazmalarında çok sayıda sağlam lenfositler, kırmızı kan hücreleri ve az sayıda plazma hücreleri bulunmaktadır. Bu özellik "emperipolesis" olarak adlandırılır ve RDH için patognomoniktir. Hastalığın klinik seyri tutulan bölgeye göre değişmektedir. Tanı konulduktan sonra hastalığın yaygınlığı değerlendirilmelidir. Olguların çoğunluğu benign bir seyir gösterir ve tedavi gerektirmez. Vital organları etkileyen ektranodal hastalığı olanlar ile hayatı tehdit eden nodal hastalığı olanlar tedavi gerektirir.

Sonuç: Literatürde tarif edilen hastalar genellikle boyunda büyük kitlesi olan hastalardır. Bizim hastamızda nazal kaviteden köken alan ve zamanla nazal kavite pasajını etkileyen bir tutulum gözlenmiştir. Bu nedenle nadir görülen bir durum olan RDH baş-boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında akıldaki tutulmalıdır. Bu olgu sayesinde visseral tutulumu olan hastalarda erken tanının hastalığın yönetimini etkileyeceğinden, baş boyun lezyonlarında RDH' nin ayırıcı tanıdaki yerini vurgulamak istedik.

P21- DRAMATİK VE SIRADIŞI EXTRAMEDÜLLER TUTULUM İLE PREZENTE OLAN MYELOM OLGUSU

Gizem Kaynar¹,İtr Şirinoğlu Demiriz²

¹İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, ²İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

Amaç : Plazma hücre neoplazmaları, tipik olarak bir monoklonal immünoglobülin üreten tek bir plazma hücre klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilen bir grup hastalıktır. Plazma hücre neoplazileri kapsamında plasmositoma, yerine ve tutulum sayısına göre, iki ana başlıkta ifade edilebilir. Sırasıyla ; kemik veya extramedüller ,soliter veya multipl plasmositomalar olmak üzere. Soliter plasmositomalar en sık kemikte görülmektedir. Multipl miyelomlu hastalarda deri tutulumu çok nadirdir (görülme sıklığı:% 1.14 1,2). Biz burada literatürde oldukça nadir görülen derinin multipl plasmositomaları ile gelen myelom olgusunu sunacağız.

Bulgu: Vaka 57 yaşında erkek hasta, tip 2 diabetes mellitus tanısıyla 2 yıldır insülin kullanan hastada bilinen başka bir kronik hastalık yoktu. Soygeçmişinde hiçbir özellik yok. Hasta sol omzunda kırmızı, ağrılı, kabarıklık lezyonları ile dış merkeze başvurmuş. Cilt lezyonlarından yapılan biyopside plazma hücre infiltrasyonu tespit edilmesi üzerine yapılan tetkiklerinde; anemi (Hgb: 7.9 g/dl), hiperkalsemi (Ca: 9.8 mg/dl), albümin globulin tersleşmesi (total protein 11.3 g/dl, albümin 2.3 g/dl), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (92 mm / s) ve plazma IgA yüksekliği (serum IgA 4219 mg/dl) saptanmış. Serum Kappa hafif zincir 17.5 mg / L , Serum lambda hafif zincir 4.98 mg / L , Serum IgG 374.6 mg/Dl , 24 saatlik idrarda kapa hafif zincir <6.720 mg /L olarak tespit edilmiş. Toraks ve abdomen BT taramalarında yaygın torakal ve abdominal lenadenopatiler saptanması üzerine , PET CT istenmiş. PET CT taramasında, parasternal, subklavyen bölgeler ve sol omuz çevresinde) yaklaşık 20 cm, kemik dokusunu ve çevresindeki dokuları, abdominal karın, pelvis ve iskelet sistemine invaze olan kitle lezyonları tespit edildi. Toraks ve sol omuz bölgesindeki bulgular primer tümörle uyumlu ve diğer lezyonlar primer tümörün metastazı olarak yorumlanmış Dış merkezde yapılan kemik iliği biyopsisinde, plazma hücre yüzdesi net olarak boyanamamış. Ancak hastanın semptomlarına ve doku biyopsi sonucuna istinaden ivedilikle radyoterapi planı yapılmış. Sol omuza 10 F / 30 GY RT), sonrasında; CyBorD kemoterapi protokolü başlanmıştı. 2 kür kemoterapi aldıktan sonra hastanemize başvuran hastaya, 3. kür ve 4. kür (Cy-Bor-D) uygulandı. Dördüncü kür sırasında; hastanın vücudunun sol tarafında ve sol kol derisinde kırmızı, aktif büllöz lezyonları gelişti. Ekstramedüller plasmositom ön tanısı ile lezyondan biyopsi yapıldı.Biyopside, dermis ve deri altı yağ dokularında yaygın pleomorfizm, yaygın plazma hücre infiltrasyonu ve nadir intranükleer Ducher cisimleri saptandı. CD3, CD20 ve CD56 negatif. CD38 ve CD138 ve kısmen BCL-1 pozitif saptandı. KI 67 %80-90 saptandı. Progresif agresif hastalık için yoğun kombinasyon protokolü (VRD-PACE) kapsamında yeni kuşak ajanlar ve imid kombinasyonu uygun bulundu.Tedavi ile, kitle dramatik bir şekilde geriledi. Ancak süreçte nötropenik ateş ve takip eden septik tablo ile, hasta yoğun bakıma devredildi. Yoğun bakımda izlenirken hasta kaybedildi.

Sonuç: Tartışma Kutanöz plasmositom, spesifik olmasına rağmen, hastalığın seyri sırasında geç ortaya çıkan eritematöz veya menekşe renginde nodüller ve plaklar olarak kendini gösterebilir. Başlangıçta literatürde çok nadir tarif edilen lökositoklastik vaskülit, amiloidoz, pyoderma gangrenosum veya vezikülobüllöz lezyonları gibi yaygın kutanöz durumlar ile karışabilir. Biz burada myelomun sadece kemik iliğine sınırlı olmadığı bir vaka sunduk. Atipik cilt lezyonları ve sistemik semptomlar eşlik ettiğinde, ileri inceleme ve cilt biyopsisi mutlaka gerekmektedir. Malign hematolojik hastalıkların cilt lezyonları da yapabileceği akılda tutulmalıdır.

P22- HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN SERONEGATİF SEREBRAL TOKSOPLAZMOZİS

Hasan Atilla Özkan¹,Rahman Nurmuhamedov¹,Kübra Yıldız¹,Yasemin Çınar¹,Yunus Sütşurup¹

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Toksoplazmozis fırsatçı protozoal bir enfeksiyondur. Nadir görülmesine karşın immunsupresif durumlarda fatal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Biz bu vakada haploidentik nakil sonrası erken dönemde toksoplazmaya bağlı beyinde mikroabseler gelişen ve konvülziyon ile prezente olan hastayı sunacağız.

Yöntem: 27 yaşında kadın hasta yaygın lenfadenopati nedeni ile başvurduğu hastanede T hücreli lenfoma tanısı konulmuş. HYPER-CVAD (siklofosamid, vinkristin, adriamisin, ve deksametazon) ile kısa sürede relaps olmuş. Hastanın tarafımıza nakil için başvurması üzere yeniden kemik iliği aspirasyonu ve tanısal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. refrakter T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) tanısı alan hastaya FLAG (idarubisin, fludarabin, sitozin arabinozid) kemoterapi rejimi verildi. 5/10 uyumlu kardeşinden total vücut irradasyon (TBI) bazlı rejim sonrası haploidentik nakil yapıldı. Pretransplant dönemde beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklemeşi malign hücre açısından negatif idi.

Bulgu: Nakil sonrası kontrol kemik iliği tam remisyon ile uyumlu idi. +36. gününde konvülziyon nedeniyle yapılan beyin magnetik rezonans (MR) görüntüleme de sağ frontal, sağ oksipital ve sağ periventriküler alanlarda non-homojen kontrast tutulumu gösteren, çevresinde ödemin eşlik ettiği lezyonlar görüldü. BOS örneklemeşi yapılarak Epstein barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV)ve toksoplazma PCR istendi. Toksoplazma Ig M negatif bulunmasına karşın PCR 284.000 kopya olarak ölçüldü. Hastada toksoplazma aktif enfeksiyon kabul edilerek yüksek dozda trimetoprim/sülfametoksazol ve klindamisin verildi. 10 gün aralıklarla Beyin MR ile kontrollerinde gerileme görüldü. 45 gün sonra lezyonların tamamen kaybolduğu görüldü. Takibinde toksoplazma enfeksiyonu nedeniyle kullanılan yüksek doz trimetoprim/sülfametoksazole bağlı sekonder engraftman yetmezliği gelişti. Kimerizm kaybı saptanmayan hastaya CD34+ boost infüzyonu planlandı.

Sonuç: Post- transplant serebral toksoplazmozis genellikle önceki enfeksiyonun reaktivasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Bizim hastamızda da olduğu gibi transplant öncesi toksoplazma seropozitiflik mevcut ise reaktivasyon açısından dikkatli olunması ve nötrofil engraftmanı gerçekleştirilmezse profilaksi başlanması önerilmektedir. Ayrıca BOS örneklemeğinde Toksoplazma Ig M negatif olmasına rağmen PCR testinin pozitif olması serebral toksoplazmozis tanısı için mutlak PCR yöntemi ile teyit edilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Tedavide kullanılan ajanların ikincil graft yetmezliğine yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

P23- MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN BORTEZOMİB'E BAĞLI NADİR BİR AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU VAKASI

Hasan Atilla Özkan¹, Kübra Yıldız¹, Yasemin Çınar¹, Rahman Nurmammedov¹, Yunus Sütşurup¹

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

Amaç : Bortezomib ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar nadir ve fatal seyirlidir. Biz bu vakada Multipl Miyelom(MM) tanılı hastada Bortezomib kullanımına bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu(ARDS) gelişimini sunmak ve bu nadir yan etki açısından dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

Yöntem: Vakamızda hiperkalsemi etyoloji araştırmasında malignite taraması yapılırken kemiklerde litik lezyonlar tespit edilerek evre 3A IgG Kappa MM tanısı konulmuştu. Kemoterapi öncesi kontrollerinde toraks BT de fibrotik sekel değişiklikleri dışında bulgu yoktu. Hastaya V(Bortezomib)C(Siklofosfamid)D(Deksametazon) rejimi başlandı ancak tedavi verildikten iki saat sonra ani gelişen takipne ,taşikardi ,hipoksi ile genel durumu bozuldu. Ateşi olmadı.Kan gazı:Ph:7.40 ,BE: -2.5, PO2:81 mmHg, CO2:35 mmHg ,HCO3:21 mmol/L. Maske oksijen desteği (12L/dk) ile spO2:%70 ,yardımcı solunum kasları solunuma katılıyordu. TA:220/90 mmHg, nabızı 113 /dk bulundu. Solunum sesleri dinlemekle yaygın olarak zayıf duyuluyordu ve krepitasyonları mevcuttu. Çekilen akciğer grafisinde sol hemitoraks orta ve alt zonu sağ hemitoraks parakardiyak alanı kaplayan birleşme eğilimi gösteren alveoler dansite artışı mevcuttu.

Bulgu: Bulgular konsolidasyon açısından anlamlıydı. Hasta yoğun bakım ünitesine alındı,yüksek doz kortikosteroid ile stabilize edildi. Enfeksiyon açısından anlamlı üreme olmadı ve hastanın durumu ARDS olarak değerlendirildi. Tedavide değişikliğe gidildi. Bortezomib yerine Lenalidomid ile kombine Siklofosfamid+Deksametazon kullanıldı. Hasta 3. Ve 4. Kür tedavisinden sonra otolog kemik iliği nakli oldu.Takiplerinde progresyon görüldü. Tedaviye rağmen MM tanısı aldıktan 5 ay sonra exitus oldu.

Sonuç: Bortezomib'e bağlı pulmoner yan etki gelişimi yaygın değildir. Biz bu vakada multipl miyelom tanılı hastada Bortezomib kullanımına bağlı ARDS gelişimini sunduk. Sonuç olarak, klinisyenler, bortezomib alan hastalarda ciddi pulmoner komplikasyonlar açısından dikkatli olmalıdır.

P24- REFRAKTER TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA’ DA OLGU YÖNETİMİ

Hande Oğul Hıncal¹,Bahriye Çelik¹,Başak Ünver Koluman¹,Nil Güler¹

¹Pamukkale Üniversitesi

Amaç: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ön planda nörolojik semptomlarla ilerleyen mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek yetmezliği ve ateş izlenebilen akut bir sendromdur.

Yöntem: Biz de bu sunumumuzda TTP nedeniyle takip etmiş olduğumuz vakayı sunmayı planladık.

Bulgu: 39 yaşında bilinen hastalığı olmayan erkek hasta bir gündür devam eden vücut sağ tarafında uyuşma, kol ve bacaklarda güçsüzlük, bilinç bulanıklığı şikayetleriyle dış merkez acil servise başvurmuş olup takibinde nöbet geçirmesi üzerine entübasyon uygulanmış. Hemogramında anemi ve trombositopeni izlenmesi üzerine TTP ön tanısıyla hastanemiz yoğun bakım ünitesine kabul edilen hasta tarafımıza TTP açısından danışıldı. Tetkiklerinde lökosit 11270 K/uL, nötrofil 10270 K/uL, hemoglobin 8.2 gr/dL, trombosit 15000 K/uL, düzeltilmiş retikülosit değeri %9.48, laktat dehidrogenaz (LDH) 1071 U/L, total bilirubin/indirekt bilirubin 4.56/ 3.73 mg/dL olarak izlendi. Diğer biyokimya ve koagülasyon parametreleri olağandı. Direkt ve indirekt coombs testleri negatifti. Periferik yaymasında her sahada 6-7 adet şistosit izlendi. Çekilen beyin tomografisinde ve difüzyon magnetik rezonans görüntülemesinde patoloji saptanmadığı öğrenildi. ADAMTS-13 aktivitesi gönderildi ve ardından taze donmuş plazmayla plazmaferez işlemine alındı. Dört gün boyunca günde bir defa olmak üzere devam ettirilen plazmaferez işlemi sonrası trombosit değeri 108000’ e kadar yükseldi fakat takibinde tekrar düşmeye başladı. Yoğun bakım ünitesi takibinin 6. gününde ekstübe edildi. 8. gününde genel durumunun stabilleşmesi üzerine Hematoloji Servisi’ ne devralınarak plazmaferez işlemine devam edildi. Hastanın takibinde trombosit değerinin 7000 K/uL’ e, hemoglobin değerinin ise 4.8 g/dL’ e kadar düşmesi üzerine 10. gününde tedavisine plazmaferez sonrası 10 mg/kg’ dan metilprednizolon 3 gün boyunca eklendi. Uykuya meyil, ajitasyon izlenmesi, nöbetlerinin tekrar başlaması üzerine hastanın yoğun bakım ünitesinde takibine karar verildi. ADAMTS-13 aktivitesi <%0.2, ADAMTS-13 antijeni 0.05 IU/mL, ADAMTS-13 inhibitör 29.28 U/mL olarak sonuçlanan hasta için haftalık rituksimab tedavisine başvuruldu. 13. gününde metilprednizolon dozu 2.5 mg/kg’ a düşürüldü. Plazmaferez tedavisi devam eden hastanın takibinin 15. gününde hemoglobin değeri 10.5 gr/dL, trombosit değeri 170.000 K/uL, LDH 199 U/L, total bilirubin/indirektbilirubin 1.68/ 0.99 mg/dL’ e kadar geriledi.19. gününde ilk doz rituksimab tedavisi 375 mg/m2 dozundan uygulandı. 21.gününde metilprednizolon dozu 1 mg/kg’ a düşürüldü. Tedavinin 25. gününde bilincinin tamamen açık olması, oryantasyon, kooperasyonunun tam olması üzerine Hematoloji Servisi’ ne devralındı. 26. gününde 2. doz rituksimab tedavisi uygulandı. Tedavinin 31. gününde tetkiklerde hemoglobin 10.8 gr/dL, trombosit 201000 K/uL olarak izlenmesi, ardışık 3 gün boyunca LDH değerlerinin normal olması ve periferik yaymada şistosit izlenmemesi üzerine plazmaferez tedavisi sonlandırıldı. Tedavinin 33. gününde 3. doz ritüksimab tedavisi uygulandı. Metilprednizolon tedavisi 50 mg/gün’ e düşüldü. Hastanın takibinde laboratuvar ve klinik bulgularının stabil izlenmesi üzerine steroid tedavisiyle takibinin 39. gününde önerilerle taburcu edildi. Hasta takibinin 42. gününde poliklinikte görüldü. Hemoglobin değeri 12.1 gr/dL, trombosit değeri 278000 olup periferik yaymasında bazı alanlarda 1-2 adet şistosit izlendi. 4. doz rituksimab tedavisi verildi. Metilprednizolon 50 mg/gün tedavisi altında hastanın takibi devam ediyor.

Sonuç: Plazmafereze refrakter TTP nadir olarak görülmekte olup rituksimab tedavisine hızlı yanıt aldığımız bu olguyu sunmak istedik. Santral sinir sistemi tutulumuyla prezente olan TTP’ lere relaps

ve refrakterliği engelleme amaçlı daha erken basamaklarda rituksimab tedavisine başlanması düşünülebilir. Nitekim bu vakada plazmaferezin yanına yüksek doz kortikosteroid ve rituksimab tedavileri eklenerek hastalık kontrol altına alınabildi.

P25- KİMURA HASTALIĞI; NEFROTİK SENDROMUN EOZİNOFİLİK SEBEBİ

Elif Selvioğlu¹, Burcu Güneş¹, Hakan Akdam², Yavuz Yeniçerioglu², İrfan Yavaşoğlu³, Ali Zahit Bolaman³

¹Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ²Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniği, ³Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği

Amaç: Kimura hastalığı, etiyojisi bilinmeyen, nadir görülen kronik eozinofilik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Vakaların büyük çoğunluğu Güneydoğu Asya'dan bildirilirken, Hindistan alt kıtası dahil olmak üzere dünya çapında sporadik olaylar bildirilmiştir. Nefrotik sendrom Kimura hastalığının bulgusu olabilir ve bu hastalarda histolojik olarak çeşitli renal lezyonlar gözlenebilir. Burada kimura hastalığına bağlı, steroide yanıt veren bir membranoproliferatif glomerulonefrit vakasını sunduk.

Yöntem: Kimura hastalığı ilk olarak 1937'de Çin'den Kimm ve Szeto tarafından bildirildi; ancak, Kimura ve arkadaşlarının Japonya'dan benzer vakalar bildirmesiyle 1948'den sonra spesifik bir hastalık olarak tanınmaya başlandı². Kimura hastalığı genellikle periauriküler bölgede deri altında şişme ve beraberinde lenfadenopati ile kendini gösterir. Kimura hastalığı böbrekleri etkileyebilir. Proteinüri %12-16 vakalarda bildirilmiştir ve bunların yaklaşık %60-70'i nefrotik düzeyde proteinüriye sahiptir³. Şimdiye kadar birçok vakada Kimura hastalığına bağlı nefrotik sendrom bildirilmiştir⁴.

Bulgu : Otuz yaşında erkek hasta kasıkta şişlikle başvurdu. Gece terlemesi, 3 ayda 15 kilo kaybı ve halsizliği mevcuttu. Sol inguinal, hareketli, sert, ağrısız, 2 cm boyutunda lenfadenomegali saptandı. Hepatosplenomegali yoktu. Hemoglobün: 10 gr/dL, lökosit: 9,40x10³mkrL, eozinofil: 1,99x10³mkrL, platelet: 361x10³mkrL, albümin: 3,5 gr/L, globulin:6,3 gr/L, sedimentasyon: 86 mm idi. Brucella, antinükleer antikor, anti düz kas antikor, anti mitokondriyal antikor, anti CCP, anti ds DNA, anti toxoplazma antikorları ve CMV PCR negatif, PPD testi anejikti. Kompleman C3 düzeyi

Sonuç : Periferik eozinofili, lenfadenopati ve nefrotik sendrom birlikteliğinde lenfoproliferatif hastalıkların yanısıra Kimura hastalığı da ayırıcı tanıda yer almalıdır.

P26- MYELODİSPLASTİK SENDROM TANISINDA KARYOTİP VE FISH ANALİZLERİNİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Uzak¹, Eren Arslan², Burak Durmaz¹, Fahri Şahin², Özgür Çoğulu¹, Güray Saydam², Haluk Akın¹, Nur Akad Soyer², Emin Karaca¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. Tıbbi Genetik Ad., ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. Hematoloji Bilim Dalı.

Amaç : Myelodisplastik Sendrom, kemik iliğinin klonal bir grup hematolojik malignitesini kapsayan ve akut lösemiye ilerleme riski yüksek bulunan bir durumdur. MDS’li olguların %60-80’inde anormal sitogenetik bulgular saptanmaktadır. MDS’de en sık görülen anomaliler monozomi 5/5q delesyonu, monozomi 7/7q delesyonu, trizomi 8 ve 20q delesyonudur. Çalışmamızda kemik iliği ve periferik kan örneklerinden yapılan FISH ve karyotip analizlerinin MDS hastalarında karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem : Çalışmaya Ocak 2017- Ocak 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’na MDS ön tanısı ile başvuran 547 hasta alınmıştır.

Bulgu: 547 hastadan 27 hastada sitogenetik anomali saptanmıştır. Moleküler sitogenetik olarak 50 hastada değişiklik gözlenmiştir. Dokuz hastada sitogenetik analizinde saptanan değişiklikler FISH analizinde saptanmamıştır.

Sonuç: FISH analizi ile tespit edilen sık görülen kromozomal yeniden düzenlenmelerin etkisi çok iyi bilinse de bazen sitogenetik sonuçlar ile uyumsuzluk saptanmaktadır. Bu çalışmada bu gibi olguların oranların saptanması ve genetik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

P27- TROMBOSİTOPENİK SLL HASTASINDA İBRUTİNİB TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Bahriye Çelik¹,Hande Oğul Hıncal¹,Sibel Hacıoğlu¹,Nil Güler¹

¹Pamukkale Üniversitesi

Amaç: KLL (Kronik lenfositik lösemi) / SLL (küçük lenfositik lenfoma) hastaları için yeni bir tedavi seçeneği olan ibrutinib yüksek etkinliği ile günümüzde sık kullanılmaya başlanmıştır.İbrutinib bir bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörüdür.BTK üzerine irreversibl kovalan bağlanarak BCR aktivitesini yönlendiren hedeflenmiş bir tedavi ajanıdır. İbrutinibin de ishal, bitkinlik, ateş, bulantı, sitopeniler,alerjik reaksiyonlar, kanama , atrial fibrilasyon gibi yan etkileri görülmektedir. Kanama %50 den fazla vakada görülmüştür. Çoğunluğu peteşiyal kanamalar olmasına rağmen hayatı tehdit eden kanamalara da yol açmaktadır. Bizde ibrutinib tedavisi verdiğimiz ve yanıt aldığımız trombositopeni ile seyreden refrakter KLL/SLL vakamızı sunduk.

Yöntem: İbrutinibin kanamaya eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamak için ibrutinib tedavisi verdiğimiz ve yanıt aldığımız trombositopeni ile seyreden refrakter KLL/SLL vakamızı sunduk.

Bulgu: 71 yaş kadın hasta, bilinen romatoid artrit tanısı mevcut olan, leflunomid tedavisi almakta olan hastada pansitopeni gelişmesi üzerine ilaca ara verilmiş.Aralık 2016`da ilacın kesilmesine rağmen pansitopeninin devam etmesi üzerine hasta ileri tetkik amaçlı yönlendirilmiş. Yapılan ki bx: kll/sll infiltrasyonu olarak raporlanmış. 17 p delesyonu negatif olarak saptanmış. Hastaya KLL/SLL Evre 3 olması nedeniyle 6 kür CVP tedavisi Aralık 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında verilmiş ve kısmi yanıt elde edilmiş. Hasta tedavisiz takibe alınmış. Mayıs 2018`de pansitopeni ,grade 4 trombositopeni (plt:5000 wbc: 5700 neu:590 lym:4910 hb:7.1) gelişmesi üzerine hastaya tekrar kemik iliği incelemesi yapıldı.Kemik iliği biyopsisi (kll/sll) infiltrasyonu , %95-98 dolayında küçük-orta çaplı neoplastik lenfoid hücre proliferasyonu , retiküler lif 3 olarak raporlandı. Hastaya verilen trombosit süspansiyonlarına rağmen trombosit refrakterliği olması nedeniyle, eşlik eden olası immün aracılıklı yıkımı önlemek ve immün trombositopeniyi ekarte etmek amacıyla 1g/kg`danIVIG tedavisi ve metilprednizolon 0.5mg/kg/gün verildi, yanıt alınamadı. R-Klorambucil başlandı. Hastanın tedaviyi tolere edememesi nedeniyle İbrutinib için başvuru yapıldı, onay gelmemesi nedeniyle 3 kür R-Bendamustin (Temmuz-Eylül 2018) verildi. Tedaviye yanıtız olan hastaya 01.11.2018`de İbrutinib 420 mg/gün trombositopenisi olması nedeniyle hasta interne edilerek başlandı. Tedavi başlangıcında trombosit değeri 9000 olan hastaya İbrutinibin ilk dozu 1ü aferez trombosit replasmanı sonrası başlandı. 1-28/11/2018 tarihleri arasında 28 gün süreyle hasta interne edilerek tedavisi aralıksız verildi. Toplamda 6ü aferez trombosit ve 1ü havuzlanmış trombosit ,2ü ES replasmanı yapılarak ibrutinib tedavisine ara verilmeksizin devam edildi. İzlemede anemi ,trombositopeni ve nütropeniye yönelik destek tedavisi verildi. Kanama,NPA, atrial fibrilasyon ,enfeksiyon gibi tedaviye bağlı yan etkiler gözlenmedi. Tedavinin 28. gününde 34.000 trombosit değeri ile hasta İbrutinib tedavisini evde almak üzere taburcu edildi.46 gündür trombosit ve eritrosit süspansiyon desteği verilmeksizin takip edilen,aktif şikayeti olmayan hasta en son 11.01.2019`da plk kontrolünde değerlendirildi.hb:12.1 plt:64.000 wbc:4130 neu:2310 Hastanın takiplerine devam edilmektedir

Sonuç: İbrutinibin trombosit sinyallerini ve fonksiyonunu, kollajen reseptör glikoprotein VI'yı ve trombositlerin von Willebrand factor (VWF) `e adezyonunu inhibe ederek bozduğu gösterilmiştir.Trombosit fonksiyonlarını bozan ve kanama riski yaratan bir ajan olmasına rağmen grade 4 trombositopenisi olan hastamıza (plt:9000) , kemik iliğinin tamamıyla malign hücrelerle infiltre olması nedeniyle ibrutinib tedavisi verildi. Buradaki amacımız kemik iliği infiltrasyonunu

gerilerek ,normal hematopoeze izin verecek bir tedaviyi planlamaktı. Kemik iliğinde normal hematopoezin gerçekleşme sürecinde ibrutinibin kanamaya neden olmaması için trombosit replasmanı desteği ile ve hasta interne edilerek tedavi aralıksız olarak verildi ve hastada herhangi bir kanama gelişmedi.

P28- RELAPS-REFRAKTER AML'Lİ HASTADA IAGO SONRASI GÖRÜLEN REMİSYON

İrem Kolsuz¹,Numan Emre Ak¹,Merve Sungur Özgünen¹,Hüseyin Derya Dinçyürek¹,Selver Kurt¹,Birol Güvenç¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) sıklıkla erişkinlerde görülen ,hızlı ve agresif seyirli bir lösemi türüdür. Gemtuzumab-ozogamisin(GO) CD33'ü hedefleyen , orta-düşük riskli AML ve akut promyelositik lösemide konvansiyel kemoterapi ile birlikte uygulanmasının sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu olguda çoklu kemoterapi sonrası relaps refrakter seyreden hastada GO-ARA-C-idarubicin (IAGO) ile kemik iliği nakli öncesi, köprüleme tedavisi olarak, tam remisyona elde edilen hastamızı sunduk.

Bulgu: 41 yaş erkek hasta, ağız içinde yaralar ve dişetlerinde şişlik şikayeti ile başvurup Mart 2017'de AML tanısı aldı. Mart 2017'de 7+3 indüksiyon protokolü verildi. Flt-3 mutasyonu saptanmadı. Nisan 2017'de bakılan kemik iliği (Kİ) biyopsisi rezidüel hastalık olarak geldi. Normal sitogenetik saptandı. Mayıs 2017'de FLAG-IDA KT protokolü verildi. Temmuz 2017 Kİ remisyona olarak sonuçlandı. Ekim 2017'ye kadar hasta kontrollerine gelmedi. Ekim 2017'de hastanın periferik kanında blast olması üzerine relaps olarak değerlendirildi ve MEC KT protokolü verildi. Aralık 2017'de Kİ biyopsisi remisyona geldi. Hastanın; Akriba , ulusal ve uluslararası Dönör taramalarında uygun donör bulunamadı. Şubat 2018'de Kİ biyopsisi relaps AML ile uyumlu olarak geldi. Mart 2018 ARA-C+ klofarabin protokolü verildi. Mayıs 2018'de bakılan Kİ biyopsisi rezidüel hastalık ile uyumlu geldi. GO başvurusu yapıldı. Ağustos 2018'de donör araştırması sürdürülen hastaya IAGO protokolü verildi. Takibinde Eylül 2018'de yapılan Kİ tam remisyona uyumlu olarak geldi.

Sonuç: GO tedavisi, sitotoksik kemoterapi ile birlikte düşük ve orta riskli AML'de birinci basamak tedavide faydalı olmasıyla birlikte, relaps refrakter hastalıkta da remisyona sağlamak amacıyla kullanılabilir.

P29- BRODİFAKUM MARUZİYETİNE BAĞLI SÜPERWARFARİN ZEHİRLENMESİNE YAKLAŞIM

Birsen Sahip¹,Şehmus Ertop¹

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Süperwarfarinler yağda çözülebilen uzun etkili anti-koagülanlardır. Etki mekanizmaları warfarinle aynı olup 100 kat daha güçlüdür ve yarılanma ömrü yaklaşık 24 gündür. Biz burada bir rodentisit olan brodifakuma bağlı süperwarfarin zehirlenme vakasını sunduk.

Bulgu: 25 yaşında kadın hasta.Daha öncesinde bilinen herhangi bir hastalık öyküsü yok.Tarafımıza dış çekimini takiben 2 gündür devam eden kanama ve yaklaşık 1 aydır travmadan bağımsız olan ekimozlar nedeniyle başvurdu.Hastanın öyküsünde 1.5 ay önce fare zehiri olarak bradifakum maruziyeti vardı.Fizik muayenede kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 76/dk, üst ve alt extremitelerde en büyüğü 1x1.5 cm boyutunda çok sayıda ekimozlar izlendi.Diğer sistemik muayeneleri normaldi.Yapılan ilk tetkiklerde: Hgb, 12.5 g/dL; MCV, 85.8 fL; lökosit, 12.500/mm³; trombositleri, 279.000/mm³; protrombin zamanı (PT), 147.1 sn; INR, 11.44; parsiyal tromboplastin zamanı(aPTT), 70.7; kanama zamanı, 10 dk 15 sn; fibrinojen, 472 mg/dL; D-dimer, negatif izlendi.PT ve aPTT uzun olan hastada karışım testi yapıldı.Karışım testi sonrasında PT ve aPTT'nin normale dönmesi inhibitör varlığını dışlayarak faktör eksikliği olduğunu gösterdi.İstenebilen faktör testlerinde Faktör VII %3, Faktör IX %23, Faktör V %41, Faktör X %6, Faktör VIII %100, vWF %122 olarak sonuçlandı.Karaciğer ve böbrek testleri normaldi.Yapılan periferik yaymada trombosit sayısı yeterli olup agregasyonu doğaldı,eritrositer seri normokrom normositerdi. PMNL %70, lenfosit %23, monosit %6 ve eozinofil %1 oranında sayıldı.Tüm bu sonuçlarla değerlendirildiğinde hastada bir fare zehiri olan bradifakum maruziyetine bağlı süperwarfarin zehirlenmesi olduğu düşünüldü.Hastaya 20 mg intravenöz K vitamini ve 10-15 ml/kg'dan taze donmuş plazma verildikten sonra INR 1,3 olarak izlendi.Hastaya periyodik takiplerindeki PT-INR sonuçlarına göre oral vitamin K desteği sağlandı.2 aylık takip sonunda hastanın koagülasyon parametreleri ve kanama diyatezi normale döndü.

Sonuç: Rodentisitler güçlü etkilerinden dolayı sık kullanılan ve tek dozla bile insanlarda ölümcül olabilen toksik maddelerdir.Bunların bir çoğu örneğin;bradifakum, difenakoum,kumafuril,bromadolin uzun etkili anti-koagülanlardır ve ikincil nesil anti-koagülanlar veya süperwarfarinler olarak adlandırılırlar. Bu ajanlar koagülasyon kaskadındaki vitamin K'a bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini inhibe ederler. Buna bağlı alınan doz ve süre ile ilişkili olarak ekimoz ,dış eti kanaması,subkonjoktival kanama ,masif hematemez ve intrakraniyal kanamalar gibi kanama bulguları ile karşımıza çıkabilirler.Rodentisit maruziyetinin yönetimi hastanın klinik bulgularına ,tahmini alınan doza ve PT-INR sonuçlarına bağlı olarak değişebilir. Hayatı tehdit edici kanamalarda warfarinin anti-koagülan etkisinin acil olarak geri çevrilmesi için taze donmuş plazma (TDP) ve protrombin kompleks konsantratesi (PCC) kullanılabilir.Süperwarfarinin aşırı alımı ve koagülopati gelişme durumunda 500-800 mg/gün gibi yüksek dozda ve uzun süre oral K1 vitamini uygulanabilir.Sonuç olarak süperwarfarin zehirlenmelerindeki uzun süren anti-koagülan etkiden dolayı hastaların yakın takibi ve haftalar boyunca tekrarlayan K vitamini tedavisi gerekmektedir.

P30- DIŞ ÇEKİMİ SONRASI ANORMAL KANAMA İLE TANI ALAN POLİSİTEMİA VERA OLGUSU

Emine Eylem Genç¹, Selin Merih Uurlu¹, Özlem Beyler¹, Hamza Sümter¹, Mehmet Sezgin Pepeler¹, Mürüvvet Seda Aydın¹, Zehra Narlı Özdemir¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Mesude Falay¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Bulgu: Polisitemia Vera kronik ve klonal miyeloproliferatif bir hastalıktır. Gerçek insidansı bilinmemekle beraber , JAK2 mutasyonunun keşfi ile hastalığın patogenezi ortaya konmuştur. Hastalar sıklıkla laboratuvar testlerinde polisitemi saptanması veya hastada histamin salınımıyla ilgili semptomlar , polisitemiye bağlı iskemik ve tromboz bulguları ile tanı almaktadır. 72 yaşında erkek hasta dış çekimi sonrası durdurulamayan kanama sebebiyle hematolojiye yönlendirilmişti. Öz geçmişinde paratiroid adenom operasyonu vardı ancak anormal kanaması yoktu . Soy geçmişinde kanama bozukluğu öyküsü yoktu. Trombosit fonksiyon bozukluğu yapan herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Fizik muayenede sızıntı tarzında ağız içi kanama ve traube alanının kapalı olması dışında patolojik bulguya rastlanmadı . Laboratuvarında aptt: 40 sn pt:16.2 sn , INR: 1.24 , wbc:16.9 , rbc:6.2 x10⁶ /mikrolitre , hb: 17.9 g/dL , htc:55% , plt:559.000 x 10³ /mikrolitre ölçüldü , biyokimyasal değerleri normaldi . Periferik Yayma'da : Granülositoz, eritrositoz ve trombositoz izlendi sola kayması yoktu. Devam eden kanamaya eşlik eden polisitemisi ve hemostaz testlerinde anormalliği olan hasta servise yatırıldı. Kronik myeloproliferatif hastalık ön tanısıyla gönderilen Eritropoetin: 3.87mu/ml , JAK2 Gen1 V617F: %75 pozitif geldi Edinsel von willebrand hastalığı açısından vwf ve ricof gönderildi. Ancak normal geldi. Hastanın hemostaz testinde kullanılan sitrat oranında düzeltme yapılarak tekrar çalışıldı. Aptt:38 , pt:13.2 , INR:1.1 düzeyinde normal ölçüldü. WHO 2016 kriterlerine göre hastaya Polisitemia Vera tanısı konuldu ve tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

Sonuç: Miyeloproliferatif hastalıklarda mikrovasküler iskemik ve trombotik olaylar sık olmakla beraber kanama riski de artmıştır. Özellikle trombosit düzeyindeki artış , trombosit yarı ömründe kısalma , aspirin kullanımı ve edinsel vw hastalığı kanama riskini arttırmaktadır. Literatürde myeloproliferatif hastalıklarda trombositlerde sekresyon ürünlerinde azalma , adrenaline uyarılan agregasyonda ikincil dalgada zayıflama, ADP agregasyon eşliğinde azalma ortaya konmuş trombosit fonksiyon bozukluklarıdır . Bazı çalışmalarda JAK2 allel yükünün artışının da kanama riskinde artışa eşlik ettiği gösterilmiştir. Hastamız literatürde nadir görülen bir sebeple kanama ile başvurmuş olup Polisitemia Vera tanısı almıştır. Hastada Edinsel VWH saptanmamıştır. Hemostaz testlerindeki bozukluk hematokrit artışına bağlı plazma düzeyinde nispi azalma ile ilişkili düşünülmüştür, testin çalışıldığı tüpte sitrat oranı azaltılmasıyla hemostaz testi normale dönmüştür. Kronik Miyeloproliferatif hastalıklarda kanama riskinin özellikle trombosit 1.500.000 x 10³ /L üzerinde arttığı bilinmekle beraber hastamızda daha düşük trombosit düzeylerinde anormal kanama meydana gelmesi dikkat çekicidir.

P31- BORTEZOMİB KULLANIMINA BAĞLI AKUT PANKREATİT : NADİR BİR OLGU SUNUMU

Zeynep Komesli¹,Harun Aslan¹,Emre Osmanbaşođlu¹,Emrah Alper¹,Olga Meltem Akay¹

¹Koç Üniversitesi Hastanesi

Amaç : Akut pankreatit, pankreasın genellikle safra taşları ve alkol kullanımına bağlı ortaya çıkan ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici şiddette seyredabilen akut inflamasyondur. İlaç toksisitesi, akut pankreatit etyolojisinde sıklık olarak 3. sırada gelir ve tüm vakaların yaklaşık %0.1-2'sini oluşturur (1). Bortezomib, 2003 yılından beri multiple myelom tedavisinde kullanılan bir proteazom inhibitörü olup en sık izlenen yan etkileri sitopeni, gastrointestinal bozukluklar, periferik nöropati, döküntü, ateş, halsizlik, dispne ve miyaljidir. Burada, bortezomib kullanımına bağlı nadir bir akut pankreatit olgusunu sunmaktayız.

Bulgu: Mayıs 2018 tarihinde hafif zincir multiple myelom tanısı alan 71 yaşında kadın hasta 2. kür bortezomib (subkütan) /siklofosfamid/deksametazon tedavisinden 10 gün sonra karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvurdu. Acil serviste pankreatik amilaz 1146 U/L, lipaz 2748 U/L saptanması üzerine yapılan kontrastlı batın BT görüntülemesi akut ödematöz pankreatit ile uyumlu bulundu. Akut pankreatit etyolojisine yönelik bakılan lipid profili, serum kalsiyum ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Batın BT ve USG değerlendirmelerinde safra kesesinde taş veya çamur bulgusu izlenmedi, safra yollarının normal görünümde olduğu belirtildi. Gastroenteroloji tarafından yapılan EUS incelemesinde de safra yollarında veya pankreas anatomisinde pankreatit etyolojisine yönelik patoloji saptanmaması üzerine hasta ilaç toksisitesi açısından değerlendirildi ve bortezomibe bağlı akut pankreatit geliştiği düşünöldü. Yatışının 4. gününde ağrısı tama yakın gerilemiş ve genel diyeti tolere eden hasta taburcu edildi. Hastanın takibinde kliniği hafif seyretti ve yaklaşık 6 hafta içinde lipaz, amilaz ve CRP değerleri normale döndü. Bortezomid dozu azaltılarak uygulanan 3. kür kombinasyon kemoterapisinin 3. haftasını takiben lipaz düzeyinin 151U/L' e yükselmesi nedeniyle bortezomibin kemoterapi protokolünden çıkarılmasına karar verildi ve alternatif bir tedaviye geçildi.

Sonuç: Bortezomib ilişkili pankreatit açısından literatür incelediğimizde 9 vaka bildirimini olduğunu gördük (2,3). Sadece bir olguda, bizim olgumuzda olduğu gibi subkütan bortezomib kullanımı mevcut idi. Bildirilen vakalar farklı şiddette seyretmekle beraber tümü iyi seyretmiş ve ölümlle sonuçlanan vaka olmamıştır. Bortezomib kullanan hastaların %11'inde karın ağrısı ve bulantı-kusma şikayetleri bildirilmektedir. Bu şikayetlerle başvuran hastalarda nadir bir komplikasyon olarak pankreatit ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

P32- PERİ-ENGRAFMAN RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU: OLGU SUNUMU

Harun Aslan¹,Barbaros Ümit Üre¹,Emre Osmanbaşođlu¹,Olga Meltem Akay¹,Burhan Ferhanoglu¹

¹Koç Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Engrafman sendromu hematopoetik kök hücre naklinin erken komplikasyonları arasında yer alır ve özellikle tanıdaki gecikmeler yüksek morbidite ve mortalite için önemli olabilir. Genellikle nakil sonrası 30-60. günlerde ortaya çıkar ve vasküler endotel hasara bağlı etkilenen organ disfonksiyonu olarak karışımıza çıkar. Burada, allojeneik kök hücre nakli sonrası erken dönem gelişen bir peri-engrafman respiratuar distres sendromu gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Bulgu: Ekim 2017 yılında gece terlemesi nedeniyle yapılan tetkikler sonucu evre 4 Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma tanısı konulan 42 yaşında bayan hastaya, birinci sıra kemoterapi (6 kür R-CHOP), takiben iki sıra kurtarma tedavisi (3 kür İCE+2 kür R-DHAP) sonrası olog kök hücre nakli uygulandı ancak yanıtız olması üzerine kız kardeşinden haploidentik kök hücre nakli tyapıldı. Nakil sonrası +33. günde nötrofil engrafmanı sağlanana hastada +34. günde ani başlayan solunum sıkıntısı gelişti. Oksijen saturasyonu %80 ölçülen hastada nasal oksijen desteği (5-10 lt/dk) ile oksijen saturasyonu %90 seviyesine yükseldi. Çekilen akciğer grafisinde(Şekil 1) parakimal infiltrasyon şüphesi olması üzerine hastaya Toraks BT (Şekil 2) çekildi. Toraks BT ‘de yaygın bilateral infiltrasyon saptandı. Hastanın nakil ünitesinde takibinde genel durum kötüleşmesi , bilinç letarjik olması , uykuya meyilli olması üzerine hasta yoğun bakım kliniğine alındı. Hastada eşlik eden ateş olmaması, CRP (22) ve prokalsitoninde (0,1)anlamlı artış olmaması üzerine “engrafman sendromu” düşünülerek 3 gün yüksek doz pulse steroid (1000 mg) yapıldı. Steroid tedavisi sonrası solunum sıkıntısı ve hipoksisi düzelen yoğun bakımda 5 günlük takip sonrası tekrar nakil ünitesine alındı . Kontrol Toraks BT’de (Şekil 3) anlamlı radyolojik düzelme saptandı ve hasta 2 hafta sonra şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: Hemapoetik kök hücre naklinin erken komplikasyonları arasında yer alan engrafman sendromu nadir ancak doğru zamanda müdahale edilmediğinde ölümcül seyredebilen bir klinik tablodur.

P33- EKSTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA NAZAL TİP OLGUSUNDA HIZLI GELİŞEN TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Özlem Beyler¹,Hamza Sümter¹,Emine Eylem Genç¹,Selin Merih Uurlu¹,Mürüvvet Seda Aydın¹,Mehmet Sezgin Pepeler¹,Zehra Narlı Özdemir¹,Funda Ceran¹,Simten Dağdaş¹,Gülsüm Özet¹

¹Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Bulgu: Ekstranodal NK / T hücreli lenfoma (ENKL) nazal tip, erişkinlerde tüm non Hodgkin lenfomaların yüzde 15`inden azını oluşturan agresif neoplazmların bir alt grubudur. ENKL`nin patogenezi, kısmen tümör hücrelerinin Epstein-Barr virüsü (EBV) ile enfeksiyonu ile ilgilidir. Tanısal özellikler NK / T hücre belirteçlerinin ve EBV`nin gösterilmesidir. Plazma EBV DNA ölçümü ile lenfoma yükü arasında pozitif bir korelasyon vardır. Ayrıca tedaviye cevabın ölçülmesine de olanak sağlar. 28 yaşında erkek hasta, sol göz kapağının şişmesiyle dış merkezde KBB bölümüne başvurusunda orbital sellülit şüphesi ile antibiyotik ve steroid tedavisi uygulanmış, ancak belirgin bir düzelme olmaması üzerine nazal kitleden alınan biyopsi sonucu NK-T hücreli lenfoma nazal tip olarak raporlanmış. Hastanın herhangi bir sistemik hastalığı, sigara, alkol, uyuşturucu kullanma öyküsü yoktu. Fizik muayenede sol alt ve üst göz kapaklarında hastanın görüşünü engelleyecek düzeyde şişlik ve kızarıklık mevcuttu. Tam kan sayımında hemogloblin 15 g/dl, beyaz küre sayısı 11,4 x 103 / microL ve trombosit sayısı 44 x 103 / microL olarak ölçüldü. Kan biyokimyası ve koagülasyon sistemiyle ilgili testleri normaldi. PET CT`de sol nazal kaviteye ve orbita kas planlarına uzanan kitle ile sol akciğer alt lob superiorde 12 mmlik nodülde artmış FDG tutulumu izlendi Kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve normoselülerite izlendi. CMV IgM (-), CMV IgG (+), EB virüsü IgM (-), EB virüsü IgG (+) saptandı. Periferik kanda EBV-DNA`nın PCR ile ölçümü 1,6 x 103 kopya idi. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi 117 ml/dk ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu normaldi. . Hastanın tümör yükü fazla olmamasına rağmen akciğer tutulumu nedeniyle ileri evre olarak kabul edilmesinden dolayı kemoterapi başlanmasına karar verildi. Hastaya 2, 4, 6 ve 8. günlerde intravenöz L-asparaginaz 6000 ünite / m2 ve 1, 4 günlerde 3 g / m2 metotreksat ve 1-4 günlerde 40 mg oral deksametazondan oluşan AspaMetDex protokolü uygun görüldü. Metotreksattan önce idrar alkalizasyonu yapıldı. Leucovorin kurtarma tedavisi, metotreksat infüzyonunun başlamasından sonraki 24 saat içinde başlatıldı. Kemoterapinin birinci günü uygulanan ilk doz metotreksat infüzyonu sonrasında hastada hızlı gelişen tümör lizis sendromu görüldü. Hastaya ivedilikle yoğun hidrasyon ve yanısıra rasburikaz başlandı. Sonrasında üremik semptomların izlenmesi ve gerilemeyen metabolik asidozu olması nedeniyle acil hemodiyaliz yapıldı. Böbrek fonksiyonlarında azalmanın yanısıra toksik hepatit tablosu ve asemptomatik sinüzoidal bradikardi kliniğine eklendi.

Sonuç: Ekstranodal NK / T hücreli lenfoma nazal tip, kötü prognozlu ve agresif klinik seyir gösteren bir non Hodgkin lenfoma alt grubudur. Hastalarda, özellikle bizim hastamızda olduğu gibi, tümör yükü fazla olmamasına rağmen agresif seyirden dolayı kemoterapinin ilk dozundan sonra hızla gelişebilecek tümör lizis sendromu açısından tetikte olunması gerekmektedir.

P34- ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU SONRASI GELİŞEN KRİPTOKOK MENENJİTİ OLGUSU

Ayşe Bengü Kandemir¹, Hale Bülbül², Güray Saydam², Nur Akad Soyer², Fahri Şahin²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi-İç Hastalıkları, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi-Hematoloji

Amaç: Cryptococcus neoformans dünyanın her yerinde bulunabilen kapsüllü bir maya mantardır. Güvercin başta olmak üzere kuş dışkılarıyla kirlenmiş toprak en önemli kaynaktır. C. Neoformans tüm sistemlere yerleşebilmekle birlikte, en çok santral sinir sistemine yerleşmeye eğilimlidir. Klinik en sık menenjit ve meningoensefalit şeklinde görülür ve ölüm ile sonuçlanabilen ciddi tablolara neden olur. Kriptokokal menenjit gelişen hastaların çoğunluğunu immünespresif hastalar oluşturur. En yaygın görüldüğü durumlar; HIV enfeksiyonu , glukokortikoid tedavisi, organ transplantasyonu, malignite, karaciğer yetmezliği ve sarkoidozdur. Burada, karaciğer transplantasyonu öyküsü olan, allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası hızlı progresyon gösteren kriptokok menenjit olgusu sunmayı amaçladık.

Bulgu: 23 yaşında beta talasemi major tanılı hastaya, karaciğer sirozu nedeni ile 1 yıl önce canlı vericiden karaciğer transplantasyonu yapıldı. Hasta allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKIT) planı ile hematoloji servise yatışında; everolimus - takrolimus immünespresif tedavisi altındaydı. Hastaya allojenik nakil öncesi; tiotepa , treosulfan ve fludarabin içeren kemoterapi rejimi verilerek tam uyumlu dayısından AKIT yapıldı. İmmünespresif tedavisi siklosporin - everolimus- metotreksat olarak düzenlendi. Nakil sonrası ilk 3 gün içinde; bir aydır devam eden, son günlerde şiddetlenen baş ağrısı yakınması üzerine yapılan muayenesinde; arteriyel tansiyon 140/75 mmHg, nabız 95/dk, solunum sayısı 26/dk , vücut sıcaklığı 37,8°C idi. Fizik muayenesinde patoloji saptanmadı. Kranial tomografisinde sol frontal ve ethmoidal sinüslerde sinüzit ile uyumlu bulgular dışında patoloji saptanmadı. Bakteriyel sinüzit ön tanısı ile antibiyoterapi başlandı. Hastanın baş ağrısının artarak devam etmesi üzerine kranial MR görüntülemesi yapıldı; normal olarak raporlandı. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit:2.630mm³ , nötrofil:780mm³, hemoglobin:8,9 gr/dl , trombosit:199.000mm³ CRP:1,24, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Olguda; görmede bulanıklık şikayeti gelişmesi üzerine yapılan göz dibi bakışında, her iki gözde papil ödem tespit edildi. Takibinde genel durumunda bozulma ve bilinç bulanıklığı gelişti, yer- zaman- kişi oryantasyonu bozuldu. Nörolojik muayenesinde; ense sertliği belirgin pozitif, Kernig ve Brudzinski işareti şüpheli pozitif saptandı. Meninks irritasyon bulguları olan hastaya menenjit şüphesi ile lomber ponksiyon yapıldı. BOS bulguları menenjit ile uyumlu saptandı. Gram boyamada; gram pozitif maya benzeri mantar hücreleri görüldü, çini mürekkebi ile incelenmesinde kapsüllü maya hücreleri tespit edildi. BOS kriptokok antijeni pozitif olarak sonuçlanması üzerine C. neoformans menenjit tanısı ile lipozomal amphoteresin B (5 mg/kg) tedavisi başlandı. Tedavisinin üçüncü gününde kültürde C. neoformans üremesi saptandı. İzleminde septik tablo gelişmesi ve desatüre olması üzerine entübe edilerek yoğun bakım koşullarında tedavisine devam edildi. Bilinci kapalı, glaskow koma skoru:4 olarak takip edilen ve genel durumunda düzelme olmayan hasta, tanı aldıktan bir hafta sonra exitus oldu.

Sonuç: Kriptokok menenjit; immünespresif hastalarda subakut - kronik seyir gösterir. En sık ve ilk görülen belirti yaygın künt baş ağrısıdır. Bulantı-kusma, uyku hali, bilinç ve davranış bozuklukları sık görülen diğer belirtilerdir. Hastalar genellikle afebril veya subfebril seyrederek ve bu durum tanı konulmasını zorlaştırır. Kriptokok enfeksiyonlarında mortalite oranı yüksek olabilmektedir. Sunduğumuz olgu; solid organ transplantasyonu öyküsü olan , AKIT sonrası nötropenik seyri sırasında baş ağrısı ile tanı alan kriptokok menenjit olgusudur. Erken tanı ve tedavi kriptokokal menenjit ile ilişkili mortalitenin azaltılmasında önemlidir. Kriptokokoz; yüksek mortalitesi ve gözden

kaçabilme olasılığı nedeniyle nörolojik semptomları olan immünyüpresif hastalarda akılda tutulması gereken önemli fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasında yer alır.

P35- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE UMUT VEREN BİR POTANSİYELİ BULUNUN TELOMERAZ İNHİBİTORU BIBR1532'NİN GLİKOLİZ METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zaka Abbaszade¹, N Pınar Özateş¹, Vahidreza Karamad¹, Bakiye Göker Bağca¹, Ali Haydar Kayğusuz¹, Selin Çeşmeli¹, Alican Kuşoğlu¹, Cansu Çalışkan Kurt¹, Fatma Söğütü¹, Cıgır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

Amaç: Kronik Miyelojenik Lösemi (KML) her yaşta görülebilse de genellikle orta yaştan sonra görülen kan ve kemik iliğinin yavaş seyirli kanseridir. Philadelphia kromozomu olarak adlandırılan karakteristik bir kromozomal translokasyon ile ilişkili bir tür miyeloproliferatif neoplazmdır. KML, büyük ölçüde, tirozin-kinaz inhibitörleri (TKI'ler) olarak adlandırılan hedefli ilaçlarla tedavi edilir. BIBR1532 mix-tip, rekabetçi olmayan bir telomeraz inhibitörüdür ve spesifik olarak telomeraz ters transkriptaz enziminin katalitik alt ünitesini hedefler ve kanser hücrelerinde yaşlanmayı veya apoptozu indükler. Kanser metabolizması, çoğu normal doku hücresiyle karşılaştırıldığında kanser hücreleri için spesifik olan hücresel metabolizma yollarındaki değişiklikleri ifade eder. Kanser hücrelerinde metabolik değişiklikler çok yönlüdür ve aerobik glikoliz, indirgenmiş oksidatif fosforilasyon sonucu biyosentetik ara maddelerin oluşumu artmış olur, bu da hücre büyümesi ve çoğalması için zemin oluşturur. Seahorse XFp teknolojisi, hücrelerde iki ana enerji üretme yolu- mitokondriyal solunum ve glikolizi aynı anda ölçebilme kapasitesine sahiptir. Bu yöntem iki farklı metabolizma hızını aynı anda ölçerek hücresel fonksiyonlar, hücre aktivasyonu, proliferasyon, farklılaşma ve hastalık etiyojisi ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda bir Telomeraz inhibitörü olan BIBR1532 etken maddesinin K562 kanser hücre hattı üzerindeki metabolik etkilerini ve özellikle glikolitik yolk üzerindeki etkisini araştırmayı hedeflenmiştir. Bu nedenle daha önce laboratuvarında yaptığımız çalışma sonucu K562 hücre hattı için bulduğumuz BIBR1532 etken maddesinin sitotoksik dozunu (IC50) K562 hücrelerine uygulayarak metabolizma profilini ayrıca metabolik yolaktaki ALDO A, TALDO1 ve ENO1 enzimlerinin gen ekspresiyon seviyelerini değerlendirdik.

Yöntem: Bu çalışmada K562 hücre hattı üzerinde BIBR1532'nin etken maddesinin 72. Saatteki IC50 değerinin etkilerini belirlemek için Seahorse XFp Ekstrasellüler Akım Analizörleri ile kullanılan Seahorse XFp Hücre Enerji Fenotipi Testi (Seahorse XFp Energy Phenotype Test Kit) kullanılmıştır. Test hücre enerji metabolizmasının üç temel parametresini (Temel Fenotip, Stresli Fenotip ve Metabolik Potansiyel) ölçerek, bazal ve stresli koşullar altında mitokondriyal solunum ve glikoliz hızını belirleyerek hücrenin metabolik davranışını ortaya koymaktadır. Belirlenen metabolik etkilerin glikoliz metabolizması üzerindeki moleküler seviyede değişikliklerle ilişkilendirilebilmesi için ALDO A, ENO1 ve TALDO1 genlerinin ekspresyon seviyesindeki değişiklikler Real-time RT-PCR yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgu: K562 hücrelerinde BIBR1532 etken maddesinin etkisine bakıldığında kontrol grubuna kıyasla metabolik potansiyel açısından anlamlı derecede artış görülmesi de hem hücre dışı asidifikasyon seviyelerinde, hem de oksijen alımı düzeylerinde artış gözlemlenerek hücre metabolizması profilinde bütünlükte energetik metabolizmaya doğru eğilim gösterdiği görülmektedir. Ekspresyon seviyesindeki analizlerimiz sonucunda ise ALDO A, TALDO1 genlerinin ekspresyon seviyesinde sırasıyla 4.87, 4 kat azalma olduğu gözlenirken ENO1 geninin ekspresyon seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç:Kanser hücreleri için tüm bilinen diğer mekanizmaların yanısıra metabolik mekanizmanın da kanserleşme sürecinde büyük öneme sahip olduğu Warburg tarafından ortaya çıkarılmış olup, bu konuda yapılmış sayısız çalışmalar bu teörinin önemini kanıtlamaktadır. Bu çalışmada telomeraz inhibitörünün metabolizma üzerindeki etkisini değerlendirerek, hem metabolik açıdan, hem de gen ekspresyonu profili açısından elde edildiği verilerin bu konuda yapılacak olan çalışmalara katkıda bulunacağını düşünmektedir.

P36- BENDAMUSTİNİN HL60 HÜCRELERİNDE MİTOTİK KATASTROFİYE ETKİSİ

Sezgi Kıpçak¹, Buket Özel¹, Çağla Kayabaşı¹, Güray Saydam², Cumhuriyet Gündüz¹, Nur Selvi Günel¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik öncül hücrelerin heterojen klonal bir hastalığıdır. Akut promiyelositer lösemi (APL), bir AML alt tipidir ve morfolojik olarak anormal promiyelositler ile karakterize edilir. Bendamustin suda çözünebilir, beyaz, nitrojen hardal grubu ve bütirik asit yan zinciri bulundurması nedeniyle amfoterik özellik gösteren mikrokristalin tozudur. Alkilleyici ajan olan bendamustin aynı zamanda pürin analogu özelliği gösterir ve diğer alkilleyici ajanlara göre toksisite profili daha ılımlıdır. Mitotik katastrofi, hatalı mitoz sırasında veya hemen sonrasında gerçekleşen hücre ölümü şeklindedir. Hücre döngüsünün hatalı kontrol noktalarının bir kombinasyonu sonucunda meydana gelir. Mitotik katastrofi siklin B1 bağımlı kinaz, polo-like kinaz, aurora kinaz, kaspazlar ve Bcl-2 ailesi gibi pek çok moleküler sistemle kontrol edilmektedir. Çalışmadaki amacımız mitotik katastrofiye neden olduğu bilinen bendamustinin, APL hücre serisi olan HL60 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini belirleyerek, hücre döngüsünü durdurucu etkisini ve mitotik katastrofi, hücre döngüsüyle ilişkili genlerin ekspresyon değişimlerini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmamızda bendamustinin APL'ye model oluşturan HL60 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla 10 µg/ml, 30 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml'lik dilüsyonları 48. saatte WST-1 testi kullanılarak belirlenmiştir. Hücre döngüsü üzerindeki etkileri Cycletest Plus DNA Reagent Kit ile hücre döngüsü ve mitotik katastrofi ile ilişkili genlerin ekspresyonları ise kantitatif RT-PCR ile rölatif olarak belirlenmiştir.

Bulgu: Bendamustinin sitotoksik etkisinin HL60 hücre serisi üzerinde yüksek dozlarda etkili olduğu belirlenmiştir. Hücre döngüsü analizi sonucunda 48 Saat boyunca bendamustin ile muamele edilen HL60 hücrelerinin kontrole kıyasla doza bağımlı olarak G2/M evresinde hücre arrestine neden olduğu belirlenmiştir (G2/M; kontrol : %14.09, 10µg/ml Bendamustin; %23.56, 30µg/ml Bendamustin: %24.97). Gen ekspresyon analizleri sonucunda ise mitotik katastrofi ile ilişkili olan, tümör hücrelerinde aşırı ifade edildiği bilinen ve onkogenik özellik gösteren Polo like kinaz 1 (Plk1) ekspresyonunun 7.5-kat, Plk1 tarafından fosforile edildiği bilinen Siklin B 'nin ise 12,1 kat azaldığı belirlenmiştir. Hücre döngüsü genlerinden p21 ve ATM'nin ekspresyonu ise sırasıyla 25,2 ve 8,2 kat artmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda bendamustinin ancak yüksek dozlarda sitotoksik etki yarattığını belirledik. Hücre döngüsü analizleri sonucunda mitotik katastrofiye neden olduğu bilinen bendamustinin bu özelliğiyle uyumlu olarak HL60 hücrelerinin G2/M evresinde arrestine neden olduğunu ve gen ekspresyon analizleri sonrasında mitotik katastrofi ile ilişkili olduğu bilinen Plk1 ve siklin B ekspresyonlarının da hücre döngüsü analizi sonuçlarını destekleyici biçimde değiştiğini belirledik. Bunun yanı sıra siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak tanımlanan hücre döngüsü kontrolünde önemli role sahip olduğu bilinen p21 geninin ekspresyonunda artış olduğunu tespit edilirken p21 geni tarafından regüle edilen ve DNA hasarı sonucunda tetiklenen sinyal ileti kaskadında aktif bir role sahip olan ATM geninin ekspresyonunun da artmış olduğu belirledik. Bu sonucun p53 defektli hücre serisi olan HL60 da hücre döngüsünün G2 evresinde arreste neden olabileceğini sonucuna varılabilir. Sonuç olarak, bendamustinin, özellikle apoptozdan kaçan hücreleri mitotik katastrofi yoluyla hücre ölümüne sevk edebilme yeteneği açısından APL'nin tamamlayıcı tedavisinde umut vad edebileceğini düşünmekteyiz.

P37- FARKLI ULTRASONİFİKASYON YÖNTEMLERİ KULLANILARAK HAZIRLANAN PROPOLİSİN THP-1 AKUT MONOSİTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNDE SİTOTOKSİK ETKİSİ

Latife Merve Oktay¹, Burak Durmaz², Hikmet Memmedov², Nurselvi Günel¹, Hatice Kalkan Yıldırım³, Eser Yıldırım Sözmen²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü

Amaç: Terapötik olarak sıklıkla kullanılan Propolis, 300'den fazla bileşikten oluşmakta ve bu bileşiklerin antioksidan, antimikrobiyal, antiseptik, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antimutajenik, immünmodülatör ve sitotoksik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Farklı çözünme yöntemlerinin kullanılması propolisin biyo-yararlılığını sağlayan etken maddelerin aktivitelerini etkileyebilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, farklı yöntemler kullanılarak çözülen propolisin THP-1 monositik lösemi hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamızın ilk aşamasında katı propolis örnekleri tartım, öğütme ve boyutlandırma (elek-35mesh) işlemlerinden geçirildikten sonra 4 farklı çözünme tipine göre hazırlanmıştır. Bu örneklerin kromatografi analizleri, ACQUITY Ultra Performance™ liquid chromatography sistem ve ACQUITY TQ detektör içeren Waters® ACQUITY™ TQD tandem quadrupole UPLC-MS/MS (Waters, Milford, MA) sistemde electrospray ionization (ESI) ve multiple reaction monitoring (MRM) mod kullanılarak gerçekleştirilmiştir. UPLC-MS/MS sistem MassLynx™ 4.1 software ile sonuçlar kontrol edilmiştir. Her bir molekül için; MRM değerleri, iyon modu, cone voltaj ve collision enerji değerleri belirlenmiştir. Sadece suda çözülmüş, suda çözülerek 40 kHz/5 dk, 40 kHz / 10 dk ve 40 kHz/15 dk ultrasonifikasyon uygulanmış propolis örneklerinin (25-1500 µg/ml) sitotoksikite değerleri, akut monositik lösemi hücre hattı olan THP-1 hücrelerinde WST-8 yöntemi ile ölçülmüştür. Hiçbir etken madde eklenmemiş hücreler kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Elde edilen veriler Graphpad Software v5 ile hesaplanmış, iki yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni testi ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. IC50 değerleri CalcuSyn v2.0 yazılımı ile belirlenmiştir.

Bulgu: Sitotoksikite sonuçlarımıza göre THP-1 lösemi hücre hattında 72. saatteki IC50 değerleri; distile suda çözülmüş propolis için 405 µg/ml, suda çözülüp 40 kHz / 5 dk ultrasonifikasyon uygulanan örnek için 116 µg/ml, suda çözülüp 40 kHz / 10 dk ultrasonifikasyon uygulanan örnek için 264,2 µg/ml, suda çözülüp 40 kHz / 15 dk ultrasonifikasyon uygulanan örnek için 347 µg/ml olarak bulunmuştur. Suda çözülüp 40 kHz / 5 dk ultrasonifikasyon uygulanan propolis örneğinin IC50 değerinin, sadece distile suda çözülen örneğin IC50 değerinden 3,5 kat daha düşük olduğu belirlenmiştir. En yüksek sitotoksik etki % 95 oranı ile 40 kHz / 5 dk ultrasonifikasyon uygulanan propolis örneğinde 72. saatte 1000 µg/ml konsantrasyonda bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre akut monositik lösemi hücre hattında suda çözülüp farklı ultrasonifikasyon uygulamaları yapılmış propolis örnekleri arasında en yüksek sitotoksik etki 40 kHz / 5 dk ultrasonifikasyon uygulanan propolis örneğinde görülmüştür. Propolisin uygun yöntemlerle çözülmesinin ve doğru oranlarda kullanımının, içeriğindeki yararlı polifenollerin aktivitelerini artırarak kanser tedavisinde alternatif bir yaklaşım oluşturma potansiyeli olduğunu önermekteyiz. Teşekkür: Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde finansal destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkürlerimizi sunarız (Proje No: 116Z223).

P38- RUXOLİTİNİB MULTİPL MİYELOM HÜCRELERİNDE ENERJİ METABOLİZMASINI ETKİLER

Alican Kuşoğlu¹, Bakiye Göker Bağca¹, N. Pınar Özateş Ay¹, Selin Çeşmeli¹, Zaka Abbaszade¹, Çığır Biray Avcı¹, Cumhuri Gündüz¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Multipl miyelom, bağışıklık sisteminin temel düzenleyicilerinden olan kemik iliği plazma hücrelerinin kanseridir. Malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu özellikle çeşitli sitokinler aracılığıyla gerçekleşen sinyal iletiminde, hücre döngüsünde ve apoptozda görev alan genlerle ilişkilendirilmiştir. Janus kinaz ailesi tirozin kinazları, STAT transkripsiyon faktörleriyle birlikte JAK-STAT sinyal iletim yolağını oluşturur. Bu yolak gen ekspresyonunu düzenleyen etkili ve karmaşık bir sistemdir. Çeşitli etkenlerle JAK'ın aktive olması STAT'ların seçici olarak fosforillenmesine neden olur. Fosforillenen STAT'lar dimerize olarak nükleusa yönelir ve gen regülasyonunu düzenlemek üzere hedef genin promotör bölgesine bağlanır. JAK/STAT yolağının düzenlenmesindeki problemler hematolojik malignitelerin oluşumunda kritik rol oynamaktadır. JAK1 ve JAK2 inhibitörü ruxolitinibin temel etkisi JAK'ın STAT'ı fosforile edebilmesini önleyerek hücre bölünmesini engellemesidir. Ruxolitinib bu özelliği ile miyelofibroz tedavisinde kullanılan FDA onaylı ilk ajandır. Warburg etkisi, kanser hücrelerinin kendilerine büyüme, çoğalma, hayatta kalma avantajı sağlamak için metabolizmalarında glikoz alımı ve metabolizma hızının artışı şeklinde değişiklik meydana getirmesi olarak tanımlanabilmektedir. Glikolizdeki artış, hücre dışında pH düşüşüne neden olarak tümör mikroçevresinin asidifikasyonunda artışa neden olmaktadır. Bu durum kanserlerin başlangıç aşamasında rol oynama potansiyeli taşıdığı gibi progresyon aşamasında da yer almaktadır. Bununla birlikte ARH77 hücrelerinde ruxolitinibin hücrenin enerji metabolizması üzerindeki etkileri henüz incelenmemiştir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda ruxolitinibin ARH77 multipl miyelom hücreleri üzerindeki olası etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ticari olarak temin edilen ARH77 insan multipl miyelom hücre hattı, 2mM L-glutamin, %1 penisilin-streptomisin içeren, %10 fetal bovin serumla desteklenmiş olan RPMI-1640 besiyeri kullanılarak deneyler için yeterli hücre ve pasaj sayısına ulaşılan kadar 37°C de %95 nem ve %5 CO₂ içeren inkübatörde kültüre edilerek çoğaltılmıştır. Ruxolitinib etken maddesinin hücre metabolizması üzerindeki fenotipik ve genetik etkilerini belirlemek amacıyla sırasıyla için Seahorse XFp enerji fenotipi testi ve gerçek zamanlı kantitatif PCR yöntemleri uygulanmıştır. Bu amaçla, ruxolitinib daha önceden belirlemiş olduğumuz IC₅₀ dozunda (20,03 uM) ARH77 hücrelerine uygulanmış ve 72 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon periyodunun ardından Seahorse XFp enerji fenotipi testi kitinin protokolü doğrultusunda hücrelerin bazal metabolizma, oksijen tüketim ve hücre dışı asidifikasyon seviyeleri Seahorse XF24 Bioanalizer cihazıyla ölçülmüştür.

Bulgu: Seahorse metabolik analiz yöntemi uygulanarak ARH77 hücrelerinde ruxolitinib etken maddesinin hücre metabolizması üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kontrol ve ruxolitinib uygulanmış grupta metabolik potansiyeller arasında anlamlı fark gözlenmemiş de ruxolitinib uygulanmış hücre grubunda hem ekstraselüler asidifikasyon seviyelerinde, hem de oksijen alım düzeylerinde anlamlı ölçüde artış belirlenmiştir. Ayrıca ruxolitinibin hücrenin enerji metabolizmasını düzenleyen PYGM, PGM2, PHKB, PCK2, H6PD, PDK4 ve GYS2 genlerinin ekspresyon seviyelerinde anlamlı değişim oluşturduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, ruxolitinibin ARH77 hücrelerinde daha önce değerlendirilmemiş olan hücre enerji metabolizmasını genetik olarak düzenlediğini ve bu değişimin fenotipe de yansıdığını göstermektedir. İleri çalışmalarla ruxolitinibin daha önce üzerinde durulmamış

olan enerji metabolizmasındaki olası potansiyel rolünün araştırılması, kanser araştırmalarındaki yerine yeni bir bakış açısı kazandıracaktır.

P39- HEMATOLOJİ PRATIĞİNİN SIK KULLANILAN İLACI TRİMETOPRİM – SULFAMETAKSAZOL KULLANIMININ NADİR KOMPLİKASYONI :TİP IV RENAL TÜBÜLER ASİDOZ

Cem Selim¹,İrfan Yavaşođlu²,Ali Zahit Bolaman¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Adnan Menderes Üniversitesi Hem

Amaç : Trimetoprim - sulfametoksazol kombinasyonu tetrahidrofolik asidin sentezi için enzimatik yolu iki ayrı yerinden inhibe ederek bakteri DNA replikasyonu için esansiyel olan timidilat sentezi için gerekli tetrahidrofolik asit sentezini inhibe eder. Pneumocystis jirovecii pnömonisi tedavisi için yüksek doz trimetoprim - sulfametoksazol (üç ya da dört bölünmüş dozda trimetoprim 15–20 mg / kg / gün artı sulfametoksazol 75–100 mg / kg / gün) etkilidir. Yüksek doz trimetoprim - sulfametoksazol kullanımı ilacın yan etkilerinin daha sık görülmesine neden olmaktadır. Biz de bu olgu sunumumuzda trimetoprim - sulfametoksazol tedavisinin gözden kaçan bir yan etkisi olabilen tip IV renal tübüler asidozu gözden geçirmeyi amaçladık.

Yöntem: olgu sunumu

Bulgu: Elli beş yaşında Akut myeloid lösemi (AML) tanılı hastaya Mayıs 2017’de allojenik kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Hastada akciğer tutulumlu graft versus host hastalığı gelişmesi üzerine hastaya immünsüpresif tedavi ve ardından ekstrakorporeal fotoferez işlemi uygulandı. Daha sonra ibrutinib verilen hasta, tedavi sonrası kanlı balgam ve öksürük şikayetiyle başvurdu. Hastaya çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi sonrası bronkoskopi yapıldı. Bronkoskopi esnasında alınan lavajada pneumocystis jirovecii tespit edilen hastaya Trimetoprim - sulfametoksazol başlandı. Trimetoprim - sulfametoksazol kullanımı esnasında, takiplerinde hastada hiperkalemi (potasyum 6.53(mmol/L), hiponatremi(sodyum 123 (mmol/L), metabolik asidoz(ph:7.23), üre (80 (mg/dL)ve kreatinin (1.02 (mg/dL) değerlerinde progresyon görüldü (tablo 1 ve 2).(hastanın değerleri renin-aldosteron düzeyleri dahil tabloda detaylıca belirtilmiştir) Hastanın sonuçlarıyla Tip IV Renal Tübüler Asidoz düşünöldü. Hastada enfeksiyon hastalıkları bölümü önerileri alınarak PCR tedavisinde ikinci sıra tedavi olan primakinin 1x30mg/gün ve klindamisin 4x300mg/gün başlandı. Primakinin, klindamisin tedavisi sonrası akciğer bulguları düzelen hasta pneumocystis jirovecii PCR değeri negatif gelmesi üzerine hasta taburcu edildi.

Sonuç: Trimetoprim - sulfametoksazol, hematoloji pratiğinde sıklıkla reçete edilen bir antibiyotiktir. Trimetoprim - sulfametoksazol kullanımı esnasında gelişen hiperkalemi ve böbrek fonksiyon değerlerinde görölen artış, trimetoprim ve sulfametoksazol kullanımına bağlı görölebilen tip IV renal tübülerasidozu ayırıcı tanıda mutlaka akla getirmelidir. Alternatif tedavi primakinin ile klindamisin tedavisidir.

P40- MİKOZİS FUNGOİDES;SEZARY SENDROMU

Burcu Güneş¹,İrfan Yavaşođlu¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Mikozis Fungoides Who 2016 Klasifikasyonunda T Hücreli Lenfomalarda Sınıflandırılmıştır. Ortalama Yaş 50 Dir. Siyah Irkta Ve Erkeklerde Daha Sıktır. Mikozis Fungoides Yavaş Seyirli Bir Lenfomadır, Hastalarda Tanı Konulmadan Önce Egzematöz Veya Dermatitik Deri Lezyonları Vardır. Deri Lezyonları Yama Şeklinden Plak Tarzına Ve Tümöral Kitlelere Ulaşabilir. Hastalığın Erken Döneminde Biyopsileri Değerlendirmek Güçtür Ve Tanı Yalnızca Zaman İçinde Hasta Gözlemleyerek Belirgin Hale Gelebilir. Hastalığın İleri Aşamalarında, Lenfoma;Lenf Düğümleri Ve İç Organlara Yayılabilir. Bu Hastalarda Jeneralize Eritrodermi Ve Dolaşımında Tümör Hücreleri Ortaya Çıkabilir, Bu Durum Sezary Sendromu Olarak Adlandırılır. Nadiren, Lokalize Erken Evre Mikozis Fungoidesli Hastalar Radyoterapi İle Sıklıkla Total-Deri Elektron Işın Radyasyon İle İyileşebilir. Daha İleri Evre Hastalıklarda Tedavi Seçenekleri Topikal Glukokortikosteroid, Topikal Nitrojen Mustard, Fototerapi, Ultraviyole A'lı Psoralen (Puva), Elektron Işın Radyasyon, İnterferon, Antibiyotikler, Füsyal Toksinler Ve Sistemik Kemoterapidir.

Yöntem: Altmışyedi Yaşında Kadın Hasta Vücudunda 1 Yıldır Var Olan Kaşıntı Ve Kızarıklık Şikayeti İle Dermatoloji Polikliniğine Başvurdu. Öyküsünde Meme Kanseri Vardı Kemoterapi İle Tedavi Olmuştu.Dermatolojik Muayenesinde Yüzde, Alt Ve Üst Ekstremitelerde Daha Yoğun Olmakla Beraber Tüm Vücutta Belirgin Eritem, Skuam Ve Likenifikasyonlar Mevcuttu. Lezyonlardan Yapılan Punch Biyopsi “Mikozis Fungoides Patch Evre” Gelmesi Üzerine Hematoloji Hastalıklarına Konsülte Edildi. Hemogramında Hemoglobın: 13.6 Kg/Dl Trombosit: 378 103/Mkrl ,Lökosit: 21.18 103/Mkrl, Nötrofil: 8.43 103/Mkrl, Lenfosit: 11,36 103/Mkrl ,Ldh: 340 U/L İdi. Periferik Yaymasında Atipik Lenfositler Görüldü. (Figür 1,2) Kemik İliği Biyopsisi Kutan T Hücreli Lenfoma, Kemik İliği Tutulumu (%10) Olarak Sonuçlandı. Bu Arada Cilt Biyopsisi Değerlendirmesinde T Hücre Klonalite Saptandı.Sol Aksiller Lenf Bezi Biyopsisinde Tutulum Vardı.Mikozis Fungoides Tanısı Konulan Hasta İnterferon Alfa-2a Ve Haftada 3 Kez Puva Tedavisi İle Hematoloji, Dermatoloji Polikliniğinde Ayaktan Takip Ediliyor.

Bulgu: Yüzde, Alt Ve Üst Ekstremitelerde Daha Yoğun Olmakla Beraber Tüm Vücutta Belirgin Eritem, Skuam Ve Likenifikasyonlar Mevcuttu.

Sonuç: Mikozis Fungoides Derinin En Sık Görülen T Hücreli Lenfomasıdır. Çoğu Mf Hastası Erken Sürede Tespit Edilir Ve Bu Dönemde Kullanılan Deriye Yönelik Tedaviler İle Yüksek Cevap Oranları Ve Uzun Süre Hastalısız Yaşam Elde Edilebilir. Kaşıntı, Eritemli Lezyonlar Şikayetiyle Gelen Hastalarda Mf Akla Gelmelidir.

P41- OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN BİR SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU VE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI OLGUSU

Nebil Havvat¹, Hale Bülbül², Filiz Vural²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Abd, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bd

Amaç: Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), kök hücre nakli (KHN) sonrası gelişebilecek, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. Başlıca klinik bulguları hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve asit ile karakterizedir. Günümüzde SOS insidansı, miyeloablative rejim sonrası KHN yapılanlarda %10-15 civarında iken, olog KHN (OKHN) veya nonmyeloablative rejim sonrası allojenik HKHN (AKHN) yapılanlarda < %5 tir. Graft versus host hastalığı (GVHD), AKHN sonrası görülen yaygın bir komplikasyon olup; donör immun hücrelerinin alıcının hücrelerine karşı immun reaksiyon gerçekleştirdiği multisistemik bir hastalıktır. Bu iki hastalığın OKHN sonrası görülmesi son derece nadirdir. Burada OKHN sonrası direkt hakimiyetinde total bilirubin, ALP, GGT yüksekliği saptanan hastada ayırıcı tanılarda SOS ve GVHD de olması gerektiğini sunmayı amaçladık.

Bulgu: 64 yaşında erkek hasta 2 yıl önce halsizlik, gece terlemesi, karın ağrısı ve boyun bölgesinde şişlik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde saptanan sağ supraklavikuler LAP tan yapılan eksizyonel biyopsi ile Marjinal Zon Lenfoması tanısı aldı. Evreleme amacıyla çekirtilen tüm vücut BT de mide ve duodenum düzeyinde diffüz duvar kalınlık artışı ve paraaortik alanda kısa aksları 1 cm yi geçmeyen lenf bezleri izlendi. KİAB normoselüler kemik iliği ile uyumluydu. 8 kür Rituksimab+CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon)'dan oluşan kemoterapi tedavisi aldı. Son kemoterapi tedavisinden 2 ay sonra poliklinik başvurusunda pansitopeni ve sağ supraklavikuler LAP saptandı. LAP eksizyonel biyopsisi Marjinal Zon Lenfoma ile uyumlu gelmesi üzerine relaps olarak değerlendirilen hasta 2 kür ESHAP(Etoposid+Metilprednizolon+ARA-C+Sisplatin)'tan oluşan kemoterapi rejimi sonrası mobilize edildikten sonra OKHN planı ile servisimize yatırıldı. BEAM (Karmustin+Etoposid+Ara-C+Melfalan) hazırlık rejimi sonrası OKHN yapıldı. 11. günde engraftman gerçekleşti.16. günden itibaren ALP, GGT ve direkt hakimiyetinde total bilirubin seviyeleri artışa geçti. Abdominal US : Perikolesistik mesafede sınırlı kolleksiyon-sıvı, sağ subhepatik alanda çok az serbest sıvı, enflame perikolesistik yağ dokuları şeklinde raporlandı. Takip eden günlerde ALP, GGT seviyeleri >1000 U/L , direkt bilirubin >15 mg/dl olması üzerine hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi : Perivenüler sinüzoidlerde bağ dokusu artımı izlenmektedir. Bir santral vende izlenen obliterasyon, sinüzoidal fibrozis ve parankimdeki rejenerasyon, olguda Graft Versus Host Hastalığı yanı sıra hafif düzeyde bir sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olabileceğini düşündürdü. GVHD ve SOS nedeniyle hastaya 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon ve tedavi dozunda defibrotid başlandı. Tedavi altında altında bilirubin değerleri stabil seyreden hastada fungal pnömoni gelişmesi üzerine metilprednizolon tedavisi sonlandırıldı. 40. günden itibaren kilo artışı ve asit gelişti. Total bilirubin değerleri >30 mg/dl seviyesine çıkması üzerine hasta plazmafereze alındı. Ancak fungal pnömoni kliniği ilerleyen hasta multiorgan yetmezliği nedeni ile exitus oldu.

Sonuç: Miyeloablative hazırlık rejimi ve karaciğer GVHD si SOS gelişimindeki başlıca risk faktörleridir. SOS insidansı AKHN'den sonra daha sık görülmekle beraber nadir de olsa OKHN'den sonra gözlenebilir. Yine GVHD, AKHN sonrası sık bir komplikasyon olarak izlenirken OKHN sonrasında da çok nadir gelişebildiği vaka bazında bazı yayınlarda gösterilmiştir. Bu durumun etyopatogenezi net değildir. Bizim vakamızda da OKHN sonrasında SOS ile beraber karaciğer GVHD

si gelişmiştir OKHN sonrası bu iki hastalığın nadir olmasına karşılık, bilirubin yüksekliği, sağ üst kadran ağrısı ve assit gelişen hastalarda başta SOS olmak üzere bu tanılar akla gelmelidir. Kesin tanı histopatolojik olup; mortalitenin yüksek olması nedeniyle erken tanı ve tedavi son derece önemlidir.

P42- MERKEZİMİZDE NÖROLOJİK ENDİKASYONLARDA UYGULANAN TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMLERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

Yusuf Ulusoy¹,Mahmut Töbü¹,Ayşe Güler²,Hale Bülbül¹,Fatma Keklik Karadağ¹,Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç : Terapötik plazmaferez plazmadan antikor, immun kompleks, toksin, sitokin vb. maddelerin uzaklaştırılmasına dayanan ve çok çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılan bir tedavi metodudur. Merkezimize ait deneyimi ortaya koymak amacıyla aferez ünitemizde çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisi için uygulanan plazmaferez işlemlerini analiz ettik.

Yöntem: Ünitemizde 2013-2018 yılları arasında aferez işlemine alınmış 54 nörolojik hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan 2'si başka merkezde tedavisine başlandığından, 2'si de verilerine ulaşılamadığından analiz dışında bırakıldı.

Bulgu: Toplam 50 hastanın 38'i (%76) kadın idi, yaş ortalaması 50.8±2.4 idi. İşlemlerin 9'u taze donmuş plazma ile geri kalanları ise albümin ile yapılmıştı. Olguların 14'ü nöromiyelitis optika, 12'si miyastenia gravis, 10'u Guillain-Barre sendromu, 3'ü paraneoplastik sendrom (2'si paraneoplastik ensefalomyelit, 1'i paraneoplastik serebellar sendrom), 2'si multipl skleroz, 1'i transvers miyelit, 1'i kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati, 1'i optik nörit, 1'i opsomiyoklonus, 1'i akut disemine ensefalomyelit (ADEM), 1'i multifokal edinilmiş demyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM) endikasyonları ile plazmafereze alınmıştır, 3 olguda tanı konulamamıştır. Hastalardan 16'sı (%32) uygulanan plazmaferez işlemine yanıtız iken 33'ünde (%66) tedaviye yanıt alınmıştır, 1 olguda yanıt durumu geriye dönük dosya taramalarından edinilememiştir. Paraneoplastik nörolojik sendromlarda öneri düzeyi düşük olmasına rağmen 3 hastanın 1'inde plazmafereze yanıt alınmıştır. Takiplerde gelişen 6 nüksten (3 nöromiyelitis optika, 2 miyastenia gravis, 1 ADEM) 4'üne (3 nöromiyelitis optika, 1 ADEM) plazmaferez tedavisi yeniden uygulanmış ve 2'sinde (1 nöromiyelitis optika, 1 ADEM) yeniden yanıt elde edilmiştir. Toplam 4 hastada (%8) plazmaferez ile doğrudan ilişkili komplikasyon yaşanmıştır (2 kateter enfeksiyonu, 1 hipotansiyon, 1 venöz tromboz), bu komplikasyonlar sorunsuz tedavi edilmiştir.

Sonuç: Kılavuzların önerdiği endikasyonlar ile uygun hastalarda yapıldığında nörolojik hastalıklarda plazmaferez yanıtları iyidir, ve güvenli bir yöntemdir. Paraneoplastik sendromlar gibi öneri düzeyi düşük endikasyonlarda da diğer tedavilere yanıtız hastalarda plazmafereze yanıt alınabilmektedir.

P43- RELAPS REFRAKTER MULTİPL MYELOM HASTALARINDA KARFİLZOMİB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşenur Arslan¹,Yusuf Ulusoy²,Eren Arslan Davulcu²,Nur Akad Soyer²,Mahmut Töbü²,Filiz Vural²,Murat Tombuloğlu²,Güray Saydam²,Fahri Şahin²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Multipl myelom yüksek relaps riski olan bir hematolojik malignitedir. Tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır. Relaps refrakter multipl myelom standart kemoterapi ajanlarına dirençli seyredabilmektedir. Karfilzomib, relaps refrakter hastalarda kullanım onayı almış 2. nesil proteozom inhibitörüdür. Çalışmamızda ikili ve üçlü kombinasyonlarla karfilzomib tedavisi alan relaps refrakter hastaların tedaviye yanıtlarını ve hematolojik yan etki profillerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2016-2018 yılları arasında relaps refrakter multipl myelom tanısı ile karfilzomib tedavisi alan 32 hasta retrospektif olarak değerlendirildi Hastalar KRDKPD (karfilzomib/lenalidomid-pomalidomid/deksametazon) (n=13) ve KD (karfilzomib/deksametazon) (n=19) alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların hemogram, böbrek fonksiyon testleri, serum hafif ve ağır zincir düzeyleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsileri, kemik survey ve/veya PET-BT görüntülemeleri, tanı anındaki ISS skoru, LDH düzeyi, izlem süreleri, performans durumları (ECOG performans skalası ile), tedaviye yanıt durumları, hematolojik yan etki profilleri ayrı ayrı incelendi.

Bulgu: 32 relaps refrakter multipl myelom hastası değerlendirildi. Ortanca yaşı 63 (45-85), tanı anında ortanca yaşı 60 (42-80) olan hastaların 17'si kadın 15'i erkekti. Ortalama takip süresi 73 (13-204) aydı. Tanı anında ECOG performansı 24 hastanın 0, 6 hastanın 6, 2 hastanın 2'ydi. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne göre 7 hasta ISS:3, 11 hasta ISS:2, 10 hasta ISS:1'di. 4 hastanın ISS evresine ulaşamadı. 18 hastanın tanı anında LDH düzeyi yüksek saptandı. 2 hasta kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz tedavisi alıyordu. Hastalar karfilzomib öncesi ortalama 4 sıra tedavi (1-7) almış olup hastalara ortalama 6 kür (2-15) karfilzomib tedavisi verilmiştir. Karfilzomib alan hastalar -imid/deksametazon kombinasyonu ve yalnızca deksametazon ile kombinasyon tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. 12 hasta KRDK, 1 hasta KPD alırken, KD alan hasta sayısı 19'du. Üçlü tedavi alan 13 hastanın %84 (n=11)'ünün tanı anında LDH düzeyi normalin üstünde saptanırken, İkili tedavi grubundaki 19 hastanın yalnızca % 36.8 (n=7)'inde LDH düzeyi yüksekti. Üçlü kombinasyon tedavisi alan grubun %23 (n=3)'ünde hastada tedaviye yanıtızlık veya izlemde yanıt kaybı gelişti. 1 hasta konjesif kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi. İkili tedavi alan hasta grubunun %52,6 (n=10)'sında tedaviye yanıtızlık veya izlemde yanıt kaybı izlendi. Exitus olan 3 hastanın 1'i konjesif kalp yetmezliği, 1'i pnömoni nedeniyle kaybedilirken bir hastanın takipten çıkması nedeniyle ölüm nedenine ulaşamadı. İzlem sürecinde 3 hastada anemi, 3 hastada nötropeni, 9 hastada trombositopeni, 1 hastada anemi ve trombositopeni gelişti. Sitopeni gelişen 16 hastanın 10 tanesi üçlü kombinasyon grubundaydı.

Sonuç: 2. nesil proteozom inhibitörü olan karfilzomib yeterli etkinlik ve yüksek tolerabilite profiline sahiptir. İmmünomodülatuar ajanlarla kombine üçlü tedavinin etkinliğinin ikili tedaviye kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatüre benzer şekilde bizim hastalarımızda da en sık görülen yan etkiler trombositopeni ve anemi olmuştur. İmmünomodülatuar ajanlarla kombinasyon tedavisinde hematolojik yan etkilerin görülme sıklığının arttığı izlenmiştir. Ancak her iki grupta da hematolojik yan etkiler yönetilebilir güvenlik düzeyinde olmuştur.

P44- DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA, MARJİNAL ZON LENFOMA VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aysenur Arslan¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Hale Bülbül¹, Yusuf Ulusoy¹, Eren Arslan Davulcu¹, Nur Akad Soyer¹, Murat Tombuloğlu¹, Fahri Şahin¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Bruton tirozin kinaz (BTK) B hücre malignitelerinin gelişiminde rol oynayan tirozin kinazlardan biridir. İbrutinib, B hücre malignitelerinde kullanım onayı almış bir bruton tirozin kinaz inhibitörü olup aynı zamanda interlökin-2 ilişkili T hücre kinazları da inhibe etmektedir. Böylelikle hem B hücreli malignitelerin tedavisinde hem de kronik graft versus host hastalığında kullanımına ilişkin çalışmalar yürütülmektedir. Öncelikle kronik lenfositik lösemi (KLL) ve mantle hücreli lenfomada kullanım onayı almıştır. Kliniğimizde bu iki hastalık dışında endikasyon dışı başvuru onayı ile ibrutinib kullandığımız 7 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Yöntem: Marjinal zon lenfoma (n=2), diffüz büyük B hücreli lenfoma (n=3) ve refrakter Hodgkin lenfoma nedeniyle allojeneik kök hücre nakli uygulanmış ve kronik graft versus host hastalığı (cGVHD) (n=2) ile izlenen 7 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, tanı ve son kontrol tarihleri, hastalık evresi, BT veya PET-BT ile ölçülebilen lenf nodu boyutu, hemogram, periferik yayma, temel biyokimya parametreleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsileri ibrutinib öncesi kullanılan tedaviler ve ilaca yanıt kayıt altına alındı. Yanıt değerlendirilmesi lenfoma olguları için PET-BT ile yapılırken kronik GVHD olguları için klinik değerlendirme esas alındı.

Bulgu: Değerlendirilen 7 hastanın 3'ü evre 4 diffüz büyük B hücreli lenfoma ile izlenen ve en az iki sıra tedaviye refrakter olan vakalardı. Yaş ortalaması 76 olan hastaların ECOG performansları 1 ve üzerindedir. Tanı anında 2 vaka double ekspressör ,1 vaka triple ekspressordu. Hastalara ortalama 4 kür ibrutinib 560mg/gün dozunda verildi. Her üç hastada da ibrutinib ile klinik yanıt elde edilemedi ve hastalar tedavi altında kaybedildi. Evre 4 nodal marjinal zon lenfoma tanılı yaşları sırasıyla 72 ve 76 olan, ECOG performans statüleri 1 ve üzeri olan 2 hastadan birinde 1. basamak tedavide 4 kür ibrutinib kullanılmış olup bilgisayarlı tomografi ile yapılan yanıt değerlendirilmesinde tam yanıt elde edilmiştir. Tedaviye devam edilmektedir. 2 sıra tedaviye refrakter izlenen diğer nodal marjinal zon lenfoma olgumuzda 3. basamak tedavide ibrutinib kullanılmış olup 2 kür sonunda fizik muayene ile periferik lenf nodlarında %50 küçülme saptanmıştır ve tedaviye devam edilmektedir. Refrakter Hodgkin lenfoma tanısı ile allojeneik kök hücre nakli yapılan nakil sonrası akciğer GVHD bulguları olan iki hastamıza 10 ay süreyle ibrutinib tedavisi 420mg/gün dozunda verildi. İbrutinib tedavisi öncesi en az 3 farklı immunsupresif tedaviye yanıtız olan hastaların ibrutinib ile akciğer GVHD ilişkili semptomlarında düzelme izlenmedi ve tedavileri değiştirildi. İbrutinibe bağlı yan etki ya da intolerans nedeniyle hastalarımızın hiçbirinde tedavi değişikliği gerekli olmadı.

Sonuç: Bir BTK inhibitörü olan ibrutinib KLL ve relaps refrakter mantle hücreli lenfomada yaygın olarak kullanıma girmiş ve gerçek yaşam verilerinde %70'e varan yanıt oranları elde edilmiştir. KLL ve mantle hücreli lenfoma dışı B hücreli malignitelerde ve kronik GVHD'de veriler kısıtlıdır. Bizim de kısıtlı hasta sayımızın olduğu klinik deneyimimizde yüksek dereceli B hücreli lenfoma hastalarımızda ibrutinib tedavisine yanıt alınamamışken nodal marjinal zon lenfoma ile izlenen iki olgumuzda tedaviye yanıt elde edilmiştir. cGVHD ile ibrutinib tedavisi verdiğimiz iki hastada ise tedavi ile akciğer semptomlarında düzelme izlenmemiştir. Sonuç olarak ibrutinib nüks dirençli KLL ve mantle hücreli lenfoma dışında diğer B hücreli lenfomalarda da seçili hastalarda iyi tolere edilebilir bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir.

P45- SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hale Bülbül¹, Derya Demir², Fatma Keklik Karadağ¹, Yusuf Ulusoy¹, Eren Arslan Davulcu¹, Ayşenur Arslan¹, Nur Soyer¹, Mahmut Töbü¹, Filiz Vural¹, Fahri Şahin¹, Murat Tombuloğlu¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL), baskın olarak küçük hücrelerin oluşturduğu ve dalağın beyaz pulpa foliküllerini, splenik hiler lenf nodlarını, kemik iliğini ve sıklıkla periferik kanı tutan B hücreli bir neoplazidir. Non Hodgkin lenfomaların %1' den azını oluşturan nadir görülen düşük dereceli bir lenfoma alt tipidir. SMZL' ya otoimmün olaylar eşlik edebilir. Değişik serilerde %8-30 arasında HCV pozitifliği bulunmuştur. SMZL' lar genellikle yavaş seyirli lenfomalardır ve 5 yılda % 70-90 toplam sağ kalım, ortanca 10.5 – 13 yıllık toplam yaşam süresi ile prognoz genellikle iyidir.

Yöntem: 2007-2018 yılları arasında SMZL tanısı alan 33 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastalarda hemoglobin, trombosit, laktat dehidrojenaz (LDH) ve ekstrahiler lenfadenopati parametrelerinden oluşan prognostik indeks (PI) hesaplandı. Hipoalbuminemi (<3.5 mg/dl), hemoglobin (<12 gr/lt) ve LDH (normalin üstü) parametrelerinden oluşan risk faktörleri değerlendirildi. Bununla birlikte tedavi ve sağ kalım oranları analiz edildi.

Bulgu: 33 hastanın medyan yaşı 64 (27-82 aralığında) ve kadın/ erkek oranı:2.3/1 idi. 21 hasta tanıyı splenektomi materyalinden, 10 hasta kemik iliği (ki) biyopsisinden, 1 hasta lenf nodundan tanı aldı. 22 hastaya ki biyopsisi yapıldı. 20 hastada ki tutulumu saptandı.(%91). Albumin, hemoglobin ve LDH düzeyinden oluşan risk faktörleri 18 hastada değerlendirilebildi. 5 hastada (%28) hiç risk faktörü saptanmazken; 5 hastada (%28) 1 risk faktörü , 6 hastada (%33) 2 risk faktörü ve 2 hastada (%11) 3 risk faktörü saptandı. PI, 15 hastada değerlendirilebildi. 7 hastada (% 47) iyi, 5 hastada (%33) orta ve 3 hastada (%20) kötü PI saptandı. 17 hastaya (%52) yalnızca splenektomi, 9 hastaya (%27) splenektomi + rituksimab-kemoterapi kombinasyonu, 2 hastaya (%6) splenektomi + rituksimab, 2 hastaya (%6) sadece rituksimab-kemoterapi kombinasyonu uygulandı. 3 hasta (%9) hasta herhangi bir tedavi uygulanmadan izlendi. 33 hastanın 3'ü (%9) hastalık diğer 3'ü de SMZL dışı nedenlerle ex oldu. Hastalık nedeni ile ex olan 3 hastanın 2' sinin yüksek, 1' inin orta PI' sı mevcuttu. Yine ex olan bu hastaların 1'inde 3 risk faktörünün hepsi, diğer 2' sinde 2 risk faktörü mevcuttu. En fazla 1 risk faktörü olan ve/veya iyi PI' sı olan hastalarda ölüm gözlenmedi. Hastalık nedeni ile 3 hasta 5. ay, 33. ay ve 72. ayda ex oldu. Sırasıyla 1, 5 ve 10 yıllık toplam sağ kalım oranları %97, %91 ve %82 olarak bulundu. Medyan sağ kalıma ulaşamadı. Hodgkin Lenfoma, malign melanom ve prostat adenokarsinomu olmak üzere 3 hastada SMZL ile beraberinde ikincil maligniteler olduğu gözlemlendi. 2 hastanın takiplerinde de gözde ektranodal marginal zon lenfoma (MALTOMA) ortaya çıktı.

Sonuç: SMZL genellikle yavaş seyirli, rölatif olarak benign bir klinik davranış göstermesine karşın olguların %25-30' unu oluşturan agresif seyirli olgularda ortanca yaşam süresi 4 yıldan kısadır. Bizim çalışmamızda da ex olan 3 hastanın 1'den fazla risk faktörü ve orta-yüksek PI' sı mevcuttu. Bu nedenle hastalarda PI ve risk faktörleri tanı anında değerlendirilmeli ; 1'den fazla risk faktörü ve orta-yüksek PI' sı olan hastalar yakın izleme alınmalıdır. Beraberinde ikincil malignite sıklığının artışından söz edebilmek ve çalışmamızdaki diğer bulguları desteklemek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

P46- PONATİNİB'E DUYARLI VE DİRENÇLİ KML HÜCRELERİNE PİMOZİD UYGULAMASININ LÖSEMİK HÜCRE YANITI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Nurcan Gümüş¹,Cumhur Gündüz¹,Güray Saydam²,Burçin Tezcanlı Kaymaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Hematopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığı olan kronik miyeloid lösemi (KML), kimerik BCR/ABL onkogeninin sürekli tirozin kinaz aktivasyonu ile karakterizedir. KML tedavisinde, I.-II.-III. nesil tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) (İmatinib, Dasatinib, Nilotinib ve Ponatinib) kullanılmaktadır; ancak, zamanla TKI'lerine karşı direnç gelişimi gözlenmektedir. Ayrıca TKI'leri lösemi kök hücrelerini tam olarak hedefleyememekte, olgular süresiz ilaç kullanmak zorunda kalmaktadırlar. TKI'lerin bu hastalığın tedavisinde yetersiz kalmasından dolayı, bilim insanları yeni ajanların arayışına başlamışlardır ve transkripsiyon faktörü STAT5, KML için terapötik bir hedef olarak görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, hem FDA onaylı psikotropik bir ilaç hem de STAT5 inhibitörü olan Pimozide'in, STAT5 protein fosforilasyonunu inhibe etmesinden yola çıkarak, KML hücrelerinin göstereceği çeşitli biyolojik yanıtların araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışma kapsamında; KML hücre hattı modeli atasal K562 ve 1 nM Ponatinib'e direnç kazandırdığımız K562/Pon1 hücreleri kullanılmıştır. Atasal ve dirençli hücrelerde Pimozide muamelesini takiben, STAT5'in mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri, proliferasyon, apoptoz, hücre döngü aresti ve çeşitli biyolojik fonksiyonları bulunan genlerin mRNA seviyesindeki ekspresyonları gibi hücresel yanıtlar araştırılmıştır. Ayrıca, Ponatinib+Pimozide kombinasyon deneyleri de çalışma kapsamında değerlendirilerek; hücresel yanıt analizleri bu deney grupları için de gerçekleştirilmiştir. Bu deneylerde Pimozide etken maddesinin sitotoksik etkisi WST-1 analiziyle, apoptotik etkisi Annexin V yöntemine göre, hücre döngüsü aresti "BD Cycletest Plus DNA Reagent Kit" ile değerlendirilmiştir. Tekli ve kombine doz uygulamalarının lösemi hücrelerinin mRNA gen ekspresyon profili belirleme çalışmaları RT-qPCR ile fosforile ve total STAT5 protein ekspresyonu ise Western Blot yöntemiyle belirlenmiştir. İstatistiksel analizler "GraphPad Prism ver:7" yazılım programında yapılmıştır.

Bulgu: Pimozide etken maddesinin 72.saat IC50 dozu K562 hücreleri için 5,06µM(r:0,88281,) belirlenirken, K562/Pon1 hücreleri için 8,72µM(r:0,90694) olarak belirlenmiştir. Gen ekspresyon çalışmamızda, Pimozide uygulanmış K562 hücrelerinde STAT5A ve STAT5B genlerinde -1 katlık düşüş, K562/Pon1 hücrelerinde sırasıyla -13.02 ve -8.05 katlık anlamlı düşüş saptanmıştır. Gen arrayi çalışmamız kapsamında, STAT3 ve JAK2 genlerinde K562/Pon1 hücrelerinde Pimozide dozunda sırasıyla -1,6 kat(p:0,0002), -3 kat(p:0,000008); kombinasyon dozunda ise -1,8 kat(p:0,00624), -1 kat(p:0,32721) azalış, pro-apoptotik STAT1 geninde her iki doz için sırasıyla 2,3 kat(p:0,000032), 1,3(p:0,00723) katlık artış saptanmıştır. Bu genler K562 hücreleri için değerlendirildiğinde; Pimozide dozu için STAT3 -1,4 kat(p:0,0376) düşüş, JAK2 için 1,2(p:0,0023) kat artış belirlenmiştir. Ayrıca her iki hücre hattı için Pimozide dozunda, SOCS1 geninde anlamlı artış (K562 için 2, K562/Pon1 1,2kat) gözlenmiştir. K562/Pon1 hücrelerinde kombinasyon dozu tümör süpresör p53 geninde 14,2 katlık(p:0,04172) artışa neden olurken; MYC geninde 3,8 katlık(p:0,000017) azalışa neden olmuştur. Pimozide etken maddesinin apoptotik etkisi; K562 hücrelerinde kontrol grubuna göre 3,15kat, K562/Pon1 hücrelerinde 15,35 kat artmıştır. Etken madde iki hücre hattında da G0-G1 arrestine neden olmaktadır. Ayrıca K562 hücrelerinde Pimozide dozunda CDKN1A'da 1,9kat(p:0,02864), E2F1'de 1,2kat(p:8E-06) artış; K562/Pon1 hücrelerinde CDKN1A'da 6kat(p:0,00061), kombinasyon dozunda

3,5kat(0,000097) artış ve bu dozda CDKN2A'da 3,2kat(p:0,000005) artış saptanması; Pimozide'in G0-G1 arrestine neden olduğunu desteklemektedir.

Sonuç: Pimozide'in JAK/STAT yolağında görevli çeşitli proteinlerin ekspresyonunu değiştirmesi, bu yolağı etkileyen önemli bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Pimozide'in Ponatinib dirençli K562/Pon1 hücrelerinde daha etkin olduğu belirlenmiştir. Bu sayede, birçok KML hastasının müzdarip olduğu; TKI ilaç direncini kırmada, Pimozide kullanılabilir. Ayrıca K562/Pon1 hücrelerinde Pimozide+Ponatinib kombinasyonu ile Ponatinib'in DRI 3,49 olarak belirlendiğimize; III. nesil TKI Ponatinib ile Pimozide kombinasyonunun, Ponatinib kullanım dozunun düşürülmesi sayesinde, sağlıklı hücreler üzerinde oluşan sitotoksitenin azaltılabileceği düşünülmektedir.

P47- PRİMER SPLENİK DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Murat Albayrak¹, Çiğdem Pala¹, Abdulkерim Yıldız¹, Senem Maral¹, Osman Şahin¹, Pınar Cömert¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Giriş NonHodgkin lenfomalı hastalarda dalak tutulumu sık bir bulgu olmasına rağmen diğer organ tutulumu ve lenfadenopati olmaksızın dalağın primer malign lenfoması çok nadirdir ve malign lenfomaların %1'ini oluşturur. Orta ile masif splenomegalisi olan diffüz büyük b hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarında en sık görülen semptomlar sol üst kadranda ağrısı ve gastrik kompresyon sebebi ile erken doygunluktur. Splenomegali ile tümörün presente olması farklı maligniteler içinde en sık lenfomalarda görülür.

Yöntem: Olgu 61 yaşında erkek hasta 2 gün önce düz yolda yürürken ayağı takılıp düşmüş ve daha sonra karnında sol üst kadranda ağrısı başlamış ve sırtta yayılınca hasta acil servise başvurmuş. Hastanın acile başvurusunda hemoglobini 14,3gr/dl, lökosit 18400/μL, trombosit 421000/μL ölçülmüş. Böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal olduğu görülmüştür. Hastanın yapılan batın tomografisinde dalak boyutlarında belirgin artış ve dalak parankimini tama yakın kaplayan heterojen dansitede lezyon görülmüştür. Hastanın toraks ve batın tomografisinde lenfadenopati saptanmamıştır. Batın tomografisinde dalaktaki görünüm klinik öyküsü de dikkate alındığında öncelikle hematoma olarak düşünülmüş ve hasta acil operasyona alınmıştır. Operasyonda dalakta yaklaşık %95'inin tutan masif hematoma ve iskemik alanlar gözlenmiş ve splenektomi kararı alınmıştır. Genel durumu düzelen ve aktif şikayeti olmayan hasta taburcu edilmiş ancak taburculuk sonrası kontrole gelmemiştir. Splenektomiden 7 ay sonra karında ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti ile acil servise başvuruyor. Hastanın yapılan batın tomografisinde splenektomi lojunda sınırları splenik fleksura ve jejunal segmentlerden ayrılamayan, lateralde interkostal ve oblik kaslara invaze görünümde yaklaşık 12x9cm boyutunda düzensiz kontürlü solid kitle görülmüştür. Jejunal ve ileal anslarda dilatasyon ve hava-sıvı seviyeleri olması üzerine hasta acil operasyona alınmıştır. Hastanın operasyonda yaklaşık 12cmlik ince barsak ve kolonu segmenter olarak içine alan ve batın yan duvarına invaze olan kitle çıkarılıp hastaya kolostomi açıldı. Hastanın splenektomiden sonra hiç kontrole gelmediği öğrenildi ve splenektomi materyalinin yaklaşık 17,5x13,5x6cm boyutunda olduğu ve patolojisi incelendiğinde ki 67 proliferatif aktivitesi %80 olan CD20 ve MUM1 (+), CD10, bcl6, siklin D1, CD38, CD30 negatiftir. Bcl2 ve ISH-EBV negatiftir. Hastanın bu bulgularla tanısı germinal merkez dışı diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak raporlanmıştır. Hastanın 7 ay sonra 12cmlik batın içinden alınan kitlenin patolojisi CD20 ile diffüz (+), MUM1 ile %30 yaygınlıkla pozitif olup CD10, bcl6, siklin D1, CD38, CD30 negatiftir. Bcl2 ve ISH-EBV negatiftir. Ki 67 proliferatif aktivitesi %70-80 civarındadır. Tanısı kolon ve ince barsak segmentlerinde tutulum gösteren germinal merkez dışı DBBHL olarak raporlanmıştır. Kemik iliğinde tutulum tespit edilmeyen hastanın evresi 3sx olarak saptandı. İpi skoru 3 hesaplandı. Yüksek riskli olan hastaya R-CHOEP (rituksimab,siklofosfamid, mesna, etoposid, vinkristin, adriamisin, metil prednizolon) kemoterapisi planlandı ancak kolostomisi olduğu için hastaya sistemik R-CHOP kemoterapisi (rituksimab,siklofosfamid, mesna, vinkristin, adriamisin, metil prednizolon) başlandı.

Sonuç: Tartışma Primer malign splenik lenfoma, dalağın primer çok nadir bir kanseridir. Genellikle tedavisinde sadece radyoterapi ve kemoterapi yeterli olmaz ve splenektomi yapılması önerilir. Olgumuzda düşme sonrası dalakta hematoma nedeniyle splenektomi yapılan, splenektomi materyalinden DBBHL tanısı alan ancak hasta takipsiz kaldığı için 7 ay sonra ince barsak ve kolondan bulky kitle ile nüks görülmüştür. Ancak bizim vakamızda splenektomi yapılmasına rağmen sistemik

kemoterapi almadan 1 yıldan kısa sürede nüks olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Olgumuzun literatüre katkı sağlayacağını düşünerek sunmak istedik.

P48- İBRUTİNİB İLİŞKİLİ PARONIŞI VE DÖKÜNTÜ, OLGU SUNUMU

Ayşe Kaya¹, Alkım Yolcu¹, Mine Miskioğlu¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi

Amaç: Giriş: B hücre reseptör sinyal inhibitörleri son yıllarda kullanılmaya başlanmış olup, B hücreli lenfomaların tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Bir bruton tirozin kinaz(BTK) inhibitörü olan ibrutinib bu grupta yer almaktadır. Birinci basamakta tedaviye yanıtız veya nüks olan Mantle hücreli lenfoma(MHL)lı hastalarda kullanılabilir. İbrutinib tedavisi ile en sık görülen yan etkiler(>%20) anemi, nötropeni, trombositopeni, diyare, hemoraji, yorgunluk, cilt döküntüsü ve enfeksiyonlardır. Nadiren ürtiker, hayatı tehdit eden allerjik reaksiyonlar, intrakranial kanama, progresif multifokal lökoensefalopati, bazal hücreli karsinom gibi yan etkiler görülür. Burada nadir görülmesi fakat ibrutinib tedavisi alan hastalarda akılda tutulması gereken bir yan etki olması nedeniyle paronişi ve beraberinde daha sık görülen bir yan etki olan cilt döküntüsü gelişmiş olan nüks MHL olgusu sunmayı amaçladık.

Bulgu: Olgu Sunumu: 2014 yılında karın ağrısı ve 3 ayda 10 kilo kaybı şikayetleri ile başvuran 62 yaşındaki erkek hastaya malignite tarama amaçlı yapılan endoskopide mide ve duodenumda ülser lezyonlar, kolonoskopide tüm kolon boyunca mukozadan kabarık üzeri ülser lezyonlar izlendi. Bu lezyonlardan yapılan biyopsi mantle hücreli lenfoma olarak raporlandı. Çekilen PET' te mide ve kolonda, servikal, submandibuler, mediastinel, batın içi ve inguinal lenf nodlarında ve dalakta 18-FDG tutulumu saptandı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde mantle hücreli lenfoma tutulumu saptandı. Hastaya Hyper-CVAD kemoterapisi başlandı. 6 kür Hyper-CVAD sonrasında remisyonda olan hastaya eylül 2015' te busulfan ve etoposid ile otolog kök hücre nakli yapıldı. Nisan 2017' de servikal lenfadenopati saptanan hastaya yapılan lenf nodu biyopsisi mantle hücreli lenfoma nüksü olarak değerlendirildi. Çekilen PET' te midede, duodenumda ve servikal, aksiller, mediastinel, abdominal, pelvik ve inguinal lenf nodlarında tutulum saptandı. Hastaya endikasyon dışı ibrutinib onay alınarak başlandı. Tedavinin 9. ayında hastanın tırnak kenarlarında şişlik, ağrılı lezyonlar ve bacaklarında döküntü gelişti. Dermatolojinin önerisi ile hamamelis virgina ekstresi uygulandı ve lezyonlarda gerileme görüldü. Hastanın tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: Tartışma: Bir BTK inhibitörü olan ibrutinib kronik lenfositik lösemi, küçük lenfositik lenfoma, waldenström makroglobulinemisi, mantle hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Mantle hücreli lenfoma non-Hodgkin lenfomaların nadir bir alt grubu olup standart bir tedavisi bulunmamaktadır. İbrutinib tedaviye yanıtız veya nüks görülen MHL tedavisinde onay almıştır. İbrutinib kullanımında %2-27 arasında kutanöz yan etki görülmektedir. Literatürde ibrutinib ilişkili 2 dermatit tipi yer almaktadır. Bunlar; asemptomatik palpe edilemeyen döküntü ve kaşıntılı lökositoklastik vaskülit benzeri purpuradır. Paronişi ise genellikle 60 yaş üstünde(50-59 yaş arasında %16, >60 yaşta %83), 6-12 aylık ibrutinib tedavisi sonrasında görülen nadir bir yan etkidir. Bizim vakamızda 9 aylık tedavi sonrasında kutanöz yan etkiler görülmüş ve topikal tedaviye yanıt vermiştir. Literatürde topikal steroid ve antibiyotiklere yanıt veren cilt lezyonları olduğu gibi sistemik steroid tedavisi ve ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesini gerektirecek lezyonlar da görülmüştür. Tırnak değişiklikleri ise topikal tedavi ile gerilemiş tedaviyi kesmeyi gerektirecek bir yan etki oluşturmamıştır. İbrutinibin sık görülen yan etkilerinden olan cilt döküntüsü dışında, özellikle ileri yaşta olan hastalarda paronişi nadir bir yan etki olarak akılda tutulmalıdır.

P49- SAFRA KESESİNDEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ İNFİLRASYONU

Gölnur Kösem¹, İbrahim Kılavuz¹, Alkım Yolcu¹, Ayşe Kaya², H.Mine Miskioğlu², İsmet Aydoğdu²

¹Celal Bayar üniversitesi İç hastalıkları ABD, ²Celal Bayar üniversitesi Hematoloji ABD

Amaç: KLL yetişkinlerde en sık görülen lösemidir. Olgun görünen küçük malign monoklonal B hücrelerin kemik iliği, periferik kan ya da lenf nodunda akümülyasyonu ile oluşur. Tanıda periferik kanda mm³ 'te 5000'in üzerinde monoklonal B-lenfosit sayısının olması ve bu lenfositlerin flowsitometrik olarak KLL için özgül immünofenotipik özellik yani CD5+, CD19+, CD20+ (düşük), CD23+, sIg (yüzey Ig düşük), CD79b+(düşük), FMC7-negatifliği taşıması gerekmektedir. Ekstramedüller kronik lenfositik lösemi; KLL'nin nadir görülen formu olup, sistemik hastalığın eşlik ettiği veya etmediği, kemik - kemik iliği dışında bir yerde infiltrasyonun saptanmasıdır. Burada safra kesesinde KLL infiltrasyonu olan bir olgu sunduk.

Bulgu: Bilinen koroner arter hastalığı, hipertansiyon tanılı ve 2 yıldır kronik lenfositik lösemi(KLL) ile hematoloji polikliniğinde takipli 71 yaşında kadın hasta, sağ üst kadran ağrısı ve özellikle postprandial mide bulantısı nedeniyle acil servise başvurdu. Batın ultrasonda akut taşlı kolesistit saptanan hastaya laparoskopik kolesistektomi yapıldı. Operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon olmayan hasta taburculuk sonrası patoloji sonucuyla değerlendirildi. Kolesistektomi materyalinde; CD5 (+) düşük dereceli non-hodgkin lenfoma infiltrasyonu saptandı. Örneklerde lamina propriada muskularis propriada ve serozal yağ doku içerisinde nodüler agregatlarla karakterli neoplastik lenfoid populasyon görülmüştür. Küçük yuvarlak hücrelerle karakterli bu populasyon immunohistokimyasal incelemede; CD20 (zayıf), Bcl-2, PAX5, OCT-2 pozitif; LEF-1, CD23, CD10, Siklin D1 ise negatif saptandı. KLL'nin safra kesesi tutulumu olarak değerlendirildi. 1 ay önce Bulky lenfadenopati ve B semptomları gelişmesi nedeniyle rituximab- bendamustin kemoterapisi verilen ve parsiyel yanıt alınan hastada İbrutinib tedavisine geçildi.

Sonuç: Tüm non-hodgkin lenfomaların %4-20` sini gastrointestinal sistem lenfomaları oluşturmaktadır. Primer safra kesesi lenfomaları ise %0,1-0,2 oranında görülmektedir. Safra kesesi ve yollarında KLL-SLL ve folliküler lenfoma oldukça nadir görülürken; diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle zon lenfoma ve MALT lenfomalar daha sık prezente olur. Literatür taraması yapıldığında, 52 primer biliyer lenfoma vakasının bildirildiği ve bunların 36 sınıfın safra kesesi kaynaklı 16 sınıfın ise yalnızca ekstrahepatik safra yolları kaynaklı olduğu görülmüştür. Safra kesesi / safra kanallarında en sık görülen lenfoma tipleri diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBL) ve ekstranodal marjinal zon lenfomalar olarak bildirilmiştir. Buna karşılık literatür taraması, safra kesesini infiltre eden sadece 3 KLL vakası ortaya koymaktaydı. Chim ve ark. Orijinal KLL tanısından üç yıl sonra safra kesesini tutan Rai evre IV KLL olan bir hastayı tanımladı. Maryniak ve Konecki ise akut kolesistit benzeri bir tablo ile ortaya çıkan safra kesesi duvarını invaze eden DLBCL hücreli CLL`de bir Richter dönüşümü vakası bildirmiştir. Hastalar akut kolesistit veya tıkaçıcı sarılık düşündüren özelliklerle başvurmuşlardır. Fakat bizim olgumuzda gibi sarılık olmadan safra kesesi tutulumu saptanmıştır. Bu durum çok daha nadir görülmektedir. Safra kesesi infiltrasyonu ile prezente olgularda; çevre lenf nodları ve/veya karaciğer infiltrasyonunun olup olmadığının da araştırılması gerekir. Bu vaka rutin kolesistektomi örneklerinin bile histopatoloji incelemesine tabi tutulmasının önemini vurgulamaktadır

P50- FOLİKÜLER LENFOMA TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasan Çağrı Yıldırım¹, Fatoş Dilan Atilla², Güray Saydam² Mahmut Töbü²,

¹Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Foliküler lenfoma hastalığında idame rituksimab tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya merkezimizde takipli 91 foliküler lenfoma tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık derecesi, hastalık evresi, B semptomları, biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenlerde t-test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen grup karşılaştırmalarında non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Pearson ki-kare testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. 91 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgu: Çalışmaya dahil olan hastaların 38 (%41,7) tanesi erkek ve 53 (%58,2) tanesi kadındır. Tanı anında hastaların ortalama yaşı 54,7 olup 32 tanesi (%35,1) 60 yaş üzerinde ve 59 tanesi (%64,8) 60 yaş altında saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet ile tedavi yanıtı ve arasında ilişki saptanmamıştır. 60 yaş üzerinde olan grupta 60 yaş altında olan gruba göre sağ kalım daha yüksek saptandı. Foliküler lenfoma histolojik grade 1 hastaların %88,9'u, grade 2 hastaların %93'ü, grade 3A hastaların %63,2'si, grade 3B hastaların %40'ında BCL-2 protein ekspresyonu saptanmış. Derece arttıkça BCL-2 ekspresyonunda belirgin kayıp görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p < 0,001$) BCL-6 ekspresyonu grade 1, 2 ve 3A'da benzer oranlarda (sırasıyla %87,5, %87,8, %89,5) görülse de grade 3B hastaların tamamında görüldüğü dikkat çekicidir. İdame rituksimab tedavisi verilen hastaların tedavi başarısı %89,5 iken, idame rituksimab tedavisi verilmeyen hastalarda tedavi başarısı % 55,6 saptandı. İdame rituksimab tedavisinin tedavi yanıtı üzerine olumlu etkisi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. ($p:0,008$) Ritüksimab tedavisi verilen grupta sağkalımda artış izlenmedi. FLIPI skoru artışı ile tedavi yanıtı azalmaktadır. ($p:0,10$) FLIPI skoru artışı ile sağ kalım azalmaktadır. ($p:0,009$) 62 aylık takipte 2 hastada transformasyon gelişmiştir. Tedavi yanıtı evre 1 hastalarda %90, evre 2 hastalarda %85,7, evre 3 hastalarda %86,7, evre 4 hastalarda %78,6 olumlu saptandı. Evre ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. ($p:0,77$) B2 mikroglobulin, LDH düzeyi, anemi varlığı ile tedavi yanıtı ve sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. B2 mikroglobulin düzeyi tedavi yanıtı olumlu olan grupta ortalama 2367 ng/ml saptanırken tedavi yanıtı olumsuz grupta 3426 ng/ml saptandı. ($p:0,004$)

Sonuç: 62 aylık sağkalım %94,5 saptandı. BCL-2 protein ekspresyonu ile lenfoma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki mevcuttur. Mevcut 1. basamak tedavi rejimleri arasında tedavi yanıtı üzerine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Seçilmiş hastalara 2 yıl süreli idame rituksimab tedavisi verilmesi hastaların tedavi yanıtını olumlu etkilemektedir. FLIPI skorunda artış ile sağkalım azalmaktadır. FLIPI skoru yüksek hastalarda tedavi yanıtı daha düşüktür. Hastalığın evresi ile BCL-2 ve BCL-6 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalığın derecesi arttıkça Ki67 % 'si istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır. ($p < 0,001$)

P51- RUXOLİTİNİBİN K562 KML HÜCRELERİNDE GLİKOLİZ METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Selin Çeşmeli¹, Bakiye Göker Bağca¹, Neslihan Pınar Özateş Ay¹, Zaka Abbaszade¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML) bir klonal myeloproliferatif neoplazmdır ve t(9;22)(q34; q11) resiprokal translokasyonunun sonucunda oluşan BCR-ABL füzyon genleri ile karakterizedir. Bu füzyon geni, sinyal yollarında önemli rol oynayan agresif tirozin kinaz ile ayırt edilen yüksek oranda aktif olan BCR- ABL onkoproteinini kodlamaktadır. İmatinib, nilotinib ve ponatinib gibi FDA-onaylı moleküler hedeflenmiş terapiler KML’de sağ kalım oranlarını ciddi şekilde değiştirmekte ve hastaların hayat kalitesini yükseltmektedir. Fakat; terapi direnci, kök hücre heterojenitesi ve metastaz riski hala düşünülmesi ve aşılması gereken konulardır. JAK/STAT yolunun KML’deki rolü tedavi için yeni stratejiler sunmuştur. Kasım 2011’de FDA onayı alan ve bir JAK1/2 inhibitörü olan ruxolitinib, primer myelofibroz için lisanslanan bir madde olarak bilinmektedir. Ruxolitinibin tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile kombinasyonunun KML kök/progenitor hücrelerinin eliminasyonu için yapılan çalışmalar hız kazanmaktadır. Bu çalışmada, K562 KML hücrelerine ruxolitinib IC50 dozu uygulanarak glikoliz genlerindeki ekspresyon değişimlerinin incelenmesi ve Seahorse XFp Enerji Fenotipi Testi gerçekleştirilerek, ruxolitinibin glikolitik mekanizmada ve mitokondriyal solunum oranlarındaki etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: K562 KML hücreleri 25cm² ve 75cm²lik flasklarda %10 FBS içeren RPMI-1640 besi yerlerinde kültüre edilmişlerdir. IC50 dozunda ruxolitinib uygulamasından sonra K562 hücrelerinde meydana gelen gen ekspresyon değişimleri total RNA izolasyonu ve cDNA sentez işlemlerinden sonra gerçek zamanlı PCR yöntemiyle analiz edilmiştir. Seahorse XF24 hücre kültürü mikropaklarına üç tekrarlı olarak ekilen K562 hücreleri ruxolitinib ile CO₂ içermeyen inkübatörde bir gecelik inkübasyonundan sonra; glikoz, pirüvat, 1-glutamin içeren ve pH=7.4’e ayarlanan XF baz besi yeri ile yıkanmıştır. Hücrelerin besi yeri Agilent bazal besi yeri ile değiştirilerek ve Seahorse XF24 biyoanalizöre yerleştirilmiştir. Seahorse XFp Enerji Fenotipi Testi oligomisin ve FCCP ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: Seahorse XFp Enerji Fenotipi Testi Ruxolitinib uygulanmış K562 hücrelerinin oksijen tüketme oranı (OCR- oxygen consumption rate) ve ekstraselüler asidifikasyon oranının (ECAR- extracellular acidification rate) kontrole göre azaldığı görülmektedir. Metabolik potansiyel artmış görünmesine karşın, OCR ve ECAR’e bakılarak hücre metabolizma hızının azaldığı söylenebilmektedir. Glikoliz Plate Sonuçları Kanser hücrelerinde artmış ekspresyon gösteren ve tedavi stratejilerinde sıkça hedeflenen heksokinaz 2 (HK2- hexokinase 2) geninin ekspresyonunun çalışmamızda 3 kat azaldığı görülmektedir. Pirüvat dehidrojenaz kinaz 3 (PDK3- pyruvate dehydrogenase kinase 3) enziminin kanser hücrelerinde HIF-1 α aracılığı ile ekspresyonunun arttığı, laktik asit birikiminde ve ilaç direncinde etkili olduğu gösterilmiş; PDK3 inhibisyonu ise glikolizi ve sağ kalımı engellediği bilinmektedir. Çalışmamızda ise PDK3 ekspresyonunun 2 kat azaldığı görülmektedir. Meme kanseri hücrelerinde artmış ekspresyon gösteren ATP sitrat liyaz (ACLY- ATP citrate lyase) geninin ekspresyonu çalışmamızda yaklaşık 2,5 kat azalmış görülmektedir. ACLY geninin deregülasyonunun, apoptozu indüklediği ve malin hücre büyümesini arttırdığı bilinmektedir.

Sonuç: Seahorse XFp Enerji Fenotipi Testinin sonuçlarında metabolik potansiyelin kontrole kıyasla anlamlı derecede arttığı bunun yanı sıra ECAR ve OCR değerlerinde azaldığı görülmektedir. Özellikle asidifikasyonun kanser hücre oluşumu ve gelişimindeki önemi bilindiğinden, bu orandaki azalma

pozitif bir sonuca işaret etmektedir. Aerobik solunumun solid tümörler gibi hematolojik kanserlerde de önemli bir özellik olduğu varsayıldığında; OCRdaki azalma, tümör üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu kanıtlar niteliktedir. Bu nedenle, ekspresyonlarında önemli değişim gözlenen genlerin ve metabolizma hedefli yaklaşımların konvansiyonel kanser tedavilerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

P52- RUXOLİTİNİB MULTİPL MİYELOM HÜCRELERİNDE APOPTOZ VE OTOFAJİYİ BİRLİKTE REGÜLE EDER

Bakiye Göker Bağca¹, Alican Kuşoğlu¹, Neslihan Pınar Özateş Ay¹, Cumhuri Gündüz¹, Güray Saydam², Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Multipl Miyelom (MM) normalde kemik iliğinde bulunan ve immün sistemin önemli regülatörleri olan plazma hücrelerinden kaynaklanan bir kanser türüdür. IL-6, VEGF, IGF, HGF, apoptotik proteinler ve NFκB genleri hastalığın patolojisini belirlemektedir. Dünya genelinde en sık rastlanan hematolojik kanser türlerinden biri olan MM tedavisinde FDA onaylı proteozom inhibitörü bortezomib kullanılmakta, fakat ilacın yan etkileri ve kanser hücrelerinin ilaca direnç göstermesi, hedefe yönelik yeni terapötik ajan ihtiyacını arttırmaktadır. JAK-STAT inhibitörü olan Ruxolitinib, myelofibrozis tedavisinde kullanılan ve FDA onaylı bir ajandır. Seçici JAK1 ve JAK2 tirozin kinaz inhibitörü olan ruxolitinibin myeloproliferatif neoplaziler üzerinde sitotoksik bir etkisi olabileceği öngörülmektedir. Bu çalışmada, ruxolitinibin MM hücre hattı üzerindeki olası sitotoksik, apoptotik ve otofajik etkilerinin araştırılması, hücrelerin gen ifade değişimlerinin kontrol hücre grubuyla karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: İnsan multipl miyelom hücre hattı ARH-77 ve insan sağlıklı B lenfosit hücre hattı NCI-BL 2171, fetal bovin serum, L-glutamin ve penisilin-streptomisin içeren RPMI-1640 besiyerinde, 37°C, %95 nem ve %5 CO₂ koşullarını sağlayan inkübatörde çoğaltılmıştır. Hücre canlılığı tripan mavisi boyasıyla test edilmiştir. 1 mL DMSO'da çözülen ruxolitinibten, 10 mM'lık stok solüsyonu hazırlanmış, bu stok çalışmaya uygun konsantrasyonlara dilüe edilmiştir. Ajanın sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla, ruxolitinib hücrelere 1nM- 100 uM konsantrasyon aralığında uygulanmıştır. Etken maddenin sitotoksik etkisi WST-1 testiyle 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon periyodları sonunda renk değişiminin mikropate okuyucuda belirli dalga boylarında okunmasıyla ölçülmüş, IC₅₀ dozu GraphPad Prism 5.0 yazılımıyla zaman ve doz bağımlı olarak hesaplanmıştır. Ajanın hücreler üzerindeki apoptotik etkisi Annexin V yöntemiyle, fosfolipid fosfotidilserinin membran üzerindeki translokasyonu baz alınarak incelenmiş ve akış sitometrisi yöntemiyle analiz edilmiştir. Ruxolitinibin hücreler üzerindeki otofajik etkisini analiz etmek amacıyla Promo Autophagy Tb/GFP TR-FRET LC3B Expression Kit'i kullanılmış, otofagozom miktarının kantitasyonu gerçekleştirilmiştir. Etken maddenin IC₅₀ dozu ile muamele edilen hücrelerden, 72 saatlik inkübasyon periyodu sonunda apoptoz ve otofaji ile ilişkili sinyal yollarındaki genlerin ekspresyon değişikliklerini incelemek amacıyla total RNA izolasyonu ve bunu takiben cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Gen ekspresyon analizi real-time PCR yöntemiyle gerçekleştirilmiş, data analizi 2-(delta delta Ct) metoduyla yapılmıştır. Tüm deney setlerinde, ruxolitinib uygulanmayan hücreler kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: ARH77 ve NCIBL-2171 hücrelerinde ruxolitinibin IC₅₀ dozu sırasıyla 72. saatte 20,03 uM ve 23,6 uM olarak belirlenmiştir. Ruxolitinibin IC₅₀ dozu NCIBL-2171 ve ARH77 hücrelerinde sırasıyla 6,5 ve 2 kat apoptoz artışına neden olmuştur. Aynı doz NCIBL-2171 ve ARH77 hücrelerinde sırasıyla 1,70 ve 3,45 kat otofajik flux artışına neden olmuştur. Gen ekspresyonu analizi sonucunda otofaji ve apoptozda yer alan regülatör genlerin ekspresyon seviyelerinde anlamlı değişim belirlenmiştir.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular, JAK2 inhibitörü ruxolitinibin, plazma hücreli lösemi olarak da bilinen multipl miyelom hücre hattı üzerinde apoptozu ve otofajiyi eş zamanlı olarak regüle ettiğini göstermektedir. Ayrıca bu regülasyonun, kritik genlerin ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler ile

desteklenmesi, etken maddenin multipl miyelom araştırmalarındaki potansiyelini ortaya koymaktadır. Çalışmamız Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 18-TIP-014 numaralı proje ile desteklenmiştir.

P53- RELAPS/REFRAKTER PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMALARDA PRALATREKSAT DENEYİMİ

Eren Arslan Davulcu¹, Hale Bülbül¹, Ayşenur Arslan¹, Yusuf Ulusoy¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Nur Akad Soyer¹, Nazan Özsan², Mine Hekimgil², Fahri Şahin¹, Filiz Vural¹, Mahmut Töbü¹, Murat Tombuloğlu¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) non-Hodgkin lenfomaların %15'inden azını oluşturan, genellikle agresif seyreden, heterojen bir grup hastalıktır. Ototolog hematopoetik kök hücre nakli yapılamadığı durumlarda sağ kalım genellikle çok kısadır. Relaps/refrakter PTHL'lerin tedavisi için standart bir yaklaşım yoktur. Hasta transplantasyon adayı ise geleneksel kemoterapi yöntemleri ile remisyon induksiyonu yapıp hasta transplantasyona hazırlanabilir. Bir folik asit antagonisti olan pralatreksat, relaps/refrakter PTHL tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Çalışmamızın amacı, kliniğimizde pralatreksat kullanmış hastaları retrospektif olarak değerlendirmektir.

Yöntem: Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2014-Ocak 2019 tarihleri arasında, PTHL tanısı ile takipli olan ve pralatreksat kullanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar tanı, yaş, cinsiyet, tanı tarihi, aldıkları tedaviler, bu tedavilere yanıtları, pralatreksat tedavisine başlama ve sonlandırma zamanları, pralatreksat yan etkileri ve bu ilaca yanıtları açısından değerlendirildi. Genel yanıt (tam yanıt+parsiyel yanıt) oranı, yanıt süresi, ilaç toksisitesi ve sağ kalımı değerlendirmek amaçlandı. Yanıt oranları Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre değerlendirildi. Yan etki değerlendirmesi Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) 2017'de yayımlanan 5. versiyon kriterlerine göre yapıldı.

Bulgu: Kliniğimizde toplam 8 relaps/refrakter PTHL hastasına pralatreksat tedavisi verilmişti. Hastaların yarısı kadındı. Ortalama yaş 60.5 bulundu (42-73 yaş). Pralatreksat kullanımını medyan 3. sıra tedaviydi (2-5. sıra). Hastaların ikisi (2. ve 6. hasta) otolog kök hücre nakli de olmuşlardı. İlaç medyan 4 kür kullanılmıştı (1-30 kür). Tedavisi hala devam eden ve henüz yanıt değerlendirilmesi yapılmamış 3 hasta vardı. 5 hastada genel yanıt oranı (tam ve parsiyel yanıt) %60 bulundu ancak bu hastalardan sadece biri (%25) yanıt halini koruyabildi. Medyan yanıt süresi (tam ve parsiyel yanıt) 10 aydı. Bir hastada hiç yan etki gözlenmedi. Hastaların %75'inde en sık yan etki grade 1-3 arası değişen mukozitti. 3 hasta progresif hastalık ve septik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Bir hasta tam yanıtla olarak 30. küründe tedaviye devam etmektedir. Pralaterksat sonrası refrakter olan bir hastaya ise komorbid hastalıkları ve düşük performansı nedeniyle ileri basamak bir tedavi verilemedi.

Sonuç: Relaps/refrakter PTHL prognozu kötü olan bir hastalık grubudur. Tedavi için standart bir yaklaşım yoktur. Pralatreksat yoğun tedavi almış bu hasta grubunda kullanılabilecek az sayıdaki seçenekten biridir ve bazı hastalarda uzun süreli remisyona ulaşılabilir. Daha çok hasta sayısı ve uzun takip periyotları olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

P54- HEMŞİRELERE İNTERNET DOLAYIMLI İLETİŞİM YOLU İLE VERİLEN SÜREKLİ EĞİTİMİN SANTRAL VENÖZ KATETER BAKIM YÖNETİMİ ÜZERİNDE ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Serap Hoşaf*, Esra Oksel*

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları AD

Amaç:Bu araştırma, kanser hastalarında sıklıkla kullanılan SVK'lere ilişkin hemşirelerin farkındalıklarını sağlayarak bilgi düzeylerini artırmak amacıyla 21 Mayıs- 20 Ekim 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD Kliniği ve Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde yürütülmüştür. Araştırmada, internet dolayımı ile iletişim uygulamaları (WhatsApp ve e-mail) ile eğitimin sürekliliğinin sağlanması amaçlanmıştır.

Araştırmada, hemşirelere SVK'lerde kanıt dayalı bakım yönetimi uygulamalarına ilişkin eğitim verilmiştir. Eğitim içeriği; el hijyeni ve aseptik teknik, maksimum steril bariyer önlemleri, önerilen cilt antiseptikleri, kateterhubunun silinmesi, kateter giriş yeri değerlendirme ve pansumanı, kateterden kan ve kan kültürü alma, kateteri kilitleme veya yıkama ve infüzyonsetlerinin değişim sıklığı konu başlıklarından oluşmaktadır. Araştırmanın, birinci aşamasında tüm hemşirelere genel bir eğitim verilmiştir. Genel eğitim içeriği, hemşirelerin e-mail adreslerine gönderilmiştir. İkinci aşamasında ise, eğitimin verimliliğini ve uygulanabilirliğini desteklemek amacıyla, modern çağın vazgeçilmez olanaklarından sayılan akıllı telefonlar kullanılmıştır. Bu bağlamda, araştırmaya katılmayı kabul eden ve internet erişimi olan akıllı telefona sahip hemşirelerle sosyal ağ üzerinden (WhatsApp) sürekli eğitim materyalleri paylaşılmıştır. Araştırmada, hemşirelere ön test ve son test uygulanmıştır. Hemşirelere verilen sürekli eğitim uygulamalarının etkinliği ise klinik SVKİ-KDE hızı sınavları ile değerlendirilmiştir.

Araştırma bulgularında; hemşirelerin genel olarak SVK'lere ilişkin bilgi sahibi oldukları görülmüştür. Hemşirelerin eğitim öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde; el hijyeni, maske kullanımı, önerilen cilt antiseptikleri, kateterhubunun silinmesi, kateterden kan kültürü alma, kateteri kilitleme veya yıkama ve infüzyonsetlerinin değişim sıklığına yönelik sorulara istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ayrıca, hemşirelerin eğitim sonrası doğru yanıt ortalamalarının eğitim öncesine göre anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer yandan, hemşirelere verilen sürekli eğitimin SVKİ-KDE hızı üzerinde tek başına bir etkisinin olmayacağı ve enfeksiyon gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerin de dikkate alınarak eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bu araştırmada, geleneksel eğitim uygulamalarından farklı olarak internet dolayımı ile iletişim yolu (WhatsApp ve e-mail) ile verilen eğitim modeli kullanılmıştır. Bu eğitim modelinin, son yıllarda eğitim alanında popüler olan mobil öğrenme şekliyle hemşirelere bilginin hızlı ve kolay bir şekilde ulaşmasına olanak tanınması ve hizmet içi eğitimde sürekliliği sağlaması bakımından katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bu tarz bir eğitim yaklaşımının sağlık iletişimi alanında geliştirilmesi önerilmektedir.

P53- MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA P53 GENİNE AİT POLİMORFİZMLERİN BELİRLENMESİ

Bahar Vatansever, Duygu Aygüneş, Burçin Kaymaz, Gülay Alp, Fahri Şahin, Güray Saydam, Buket Kosova

Giriş: Miyelodisplastik sendrom (MDS), azalmış hematopoez ve yüksek apoptozis ile karakterize; artmış akut miyeloid lösemi (AML) dönüşüm riski olan klonal bir hastalıktır. MDS'nin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Hastaların yaklaşık % 50'si anormal karyotiplidir ve bu oran sekonder MDS'de % 80'e çıkmıştır.

P53, hücre döngüsü düzenlenmesi, apoptotik ve enflamatuar yanıt ve genomik denetimi de içeren bir dizi hücre fonksiyonları etkileyen, kök hücre homeostazının kilit düzenleyicisidir. P53 genomik bütünlüğün korunmasında yer aldığından, birçok kanser türünde en sık değişime uğramış genlerden biridir.

Amaç: Çalışmamızda, p53 tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) MDS'nin anormal farklılaşması üzerindeki etkisini araştırmak için, MDS tanılı 100 hastadaki 4 yaygın polimorfizmi (rs35163653, rs35993958, rs1800371, rs1042522) inceledik.

Gereç ve Yöntem: MDS hastalarından alınan kan örnekleri DNA izolasyonundan sonra, her p53 polimorfizmi için erime eğrisi (melting curve) analizi ile PCR yapıldı. Sonuçlar LightCycler yazılımı ve SPSS 25.0 kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular ve Tartışma: İncelenen 4 polimorfizm arasında, rs1042522 çalışma grubunda C/G (R72P) dönüşümü polimorfizminde anlamlı bir değişiklik bulundu. Çalışmamızda atasal olmayan allellerin rs1042522 polimorfizmi için daha yüksek olduğunu bulduk (C:0,295 G:0,705). rs1042522 polimorfizmi, bazı çalışmalarda hematolojik kanserler ile ilişkilidir; önceki bulgulara benzer şekilde, verilerimiz bu polimorfizmin MDS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Allel frekans sonuçlarımız, Kafkas popülasyonu için HapMap allel veri tabanı ile uyumludur.

Sonuç: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, linkage SNP' lerinin p53 fonksiyonunu değiştirdiğini ve maligniteleri seçtiğini göstermiştir. Kodon 72' de bulunan ve en çok çalışılan nonsynonymous SNP'lerden biri olan rs1042522 (R72P), solid tümörlere yatkınlık ve duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hematolojik bozukluklar üzerindeki etkisini araştırdık ve rs1042522 polimorfizmi olan kişilerin MDS açısından yüksek risk altında olduğu sonucuna vardık. Çalışmamız, literatürde rs1042522 polimorfizminin MDS hasta grubundaki etkisini gösteren ilk çalışmadır. Önerimiz, rs1042522 polimorfizminin gelecekte klinikle korele olmak üzere MDS teşhisinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi yönündedir.

P56- VAJİNAL KANAMA İLE PRESENTE OLAN UTERUSUN GRANÜLOSİTİK SARKOMU : OLGU SUNUMU

Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Neslihan Mandacı, Tuğba Yıldırım², Bülent Eser¹,
Leylagül Kaynar¹, Mustafa Çetin¹, Ali Ünal¹

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

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Giriş: Granülositik sarkom(GS), immatür granülositlerin oluşturduğu nadir rastlanan bir tümördür. En sık akut miyelositer lösemnin(AML) seyri sırasında ortaya çıkmakta olup bazen de ilk bulgu olabilmektedir. Hemen her anatomik bölgede görülebilirken en sık kemik, deri ve lenf nodlarını tutmaktadır. Literatürde kadın genital sisteminde ise oldukça nadir görülmektedir.

Vajinal kanama ve karın ağrısı nedeniyle acile başvuran akut lökoz tablosu görülüp AML tanısı konulup uterusu granülositik sarkom saptanan olguyu bildirmekteyiz.

Olgu Sunumu: 33 yaşında kadın hasta Mart 2018’de acil servise karın ağrısı ve vajinal kanama şikayeti ile başvurdu. Yapılan tetkiklerinde WBC: $116.10^3/\mu\text{L}$, periferik yaymada myeloid vasıfta blastik hücreler saptanması üzerine hematoloji servisine yatırıldı. Kadın hastalıkları ve doğum servisine konsulte edilen hastanın uterusu kitle saptanıp biyopsisi alındı. Kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapıp flowsitometri çalışıldı, AML saptanan hastaya 7/3 Kemoterapisi başlandı. Uterustaki biyopsi granülositik sarkom olarak raporlandı. Hastaya 3 kür Yüksek doz ARA-C tedavisi verildi. Allojenik kemik iliği nakli planlandı.

Tartışma: GS, granülositik seriye ait immatür hücrelerin infiltrasyonu ile oluşan, nadir karşılaşılan bir tümöral infiltrasyondur. İlk olarak 1813 yılında Burns tarafından myeloperoksidaz (MPO) boyası ile yeşil renk almasından dolayı chloroma olarak isimlendirilmiştir. Akut myeloid lösemi (AML) ile ilişkisi 1904 yılında Dock ve Warthin tarafından tanımlanmış ve son olarak Rappaport tarafından 1966 yılında granülositik sarkom olarak isimlendirilmiştir.¹ AML ve kronik miyeloid lösemi (KML)’de daha sık olmak üzere, miyeloid lösemili hastaların yaklaşık %3’ünde GS görülür.² Ayrıca bu tablo miyelodisplastik sendromda (MDS) blast krizinin ilk işareti olarak ortaya çıkabilir. Bunun dışında henüz AML tanısı almamış bir hastada hastalığın ilk göstergesi veya kemik iliği transplantasyonu sonrası relapsın belirtisi olarak karşımıza çıkabilmektedir. GS, lenfoma, farklılaşmamış karsinom, sarkom ve melanom dahil olmak üzere çeşitli malign tümörler ile karıştırılabilmektedir. GS genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür. Her iki cinste eşit oranda rastlanır ve kötü prognoz göstergesidir.^{3,4} GS, kemik, yumuşak dokular, lenf nodları, meme ve deri dahil olmak üzere vücuttaki farklı bölgelerde görünebilir; ancak kadın genital sisteminde oldukça nadir rastlanılmaktadır. Endometriumdaki myeloid blast infiltrasyonun mekanizması halen net olarak anlaşılamamıştır. Hiperlökositoz, monositik varyant, inv (16) ve t (8; 21) karyotipleri ile CD56 pozitifliğinde daha yaygın oluştuğu düşünülmektedir.⁵ Bununla birlikte, AML'nin spesifik morfolojik, yüzey belirteçleri, sitogenetik veya moleküler alt tipi hiçbir şekilde uterus dokusu için bir afinite ile açıkça ilişkili değildir. Ancak tanıda floresans-insitu-hibridizasyon ve moleküler analiz ile birlikte immünohistokimyasal ve akış sitometri analizi ile doku biyopsisi gereklidir.

Tedavi halen tartışmalıdır. Kemoterapi(KT), Radyoterapi (RT), cerrahi ve kemik iliği nakli uygulanmaktadır. Lezyonlar radyo sensitiftir. Lezyonun cerrahi olarak çıkarılması veya RT’nin , KT kadar başarılı olmadığı bildirilmiştir.

Sonuç: GS genellikle kemik, yumuşak dokular, lenf nodları ve deride görülmekte iken kadın genital sistemde çok nadir görülmektedir. Ayrıca AML seyri sırasında açığa çıkabildiği gibi ilk bulgu da olabilmektedir. Hastamızda olduğu gibi vajinal kanama ile gelen akut lökoz saptanan hastalarda uterus GS'ü akılda bulundurulmalıdır.

P57- NÜKS B HÜCRELİ ALL'Lİ HASTADA İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN TEDAVİSİ İLE TAM REMİSYON SONRASI BAŞARILI HAPLOİDENTİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ

Ali Ünal¹, Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Neslihan Mandacı, Bülent Eser¹, Leylagül Kaynar¹, Mustafa Çetin¹

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

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan kemoterapötik (KT)' ler sağkalımı artırsa da elde edilen sonuçlar halen zayıftır. Nüks ALL olgularında KT ile uzun süreli sağkalım güç olup prognoz da çok zayıftır. İnotuzumab ozogamisinin anti-CD 22 monoklonal antikorudur ve yoğun KTrejimler genel toksisitesini azaltma potansiyeline sahip olduğu gibi, minimal rezidüel hastalık durumuna ulaşabilecek hasta sayısını da arttırmaktadır. İnotuzumab ozogamisinin, hastaların remisyona girmelerini kolaylaştırmakta ve allojenik kemik iliği nakline geçişte köprü vazifesi görmektedir.

Olgu Sunumu: 26 yaşında erkek hasta Aralık 2017' de pansitopeni nedeniyle tetkikleri sonucunda B hücreli ALL tanısı aldı. Aralık 2017'de HOELZERKT protokolü başlanıp sonrasında idame tedavisine geçildi. Tedavinin beşinci ayında periferik yaymasında %5 blast saptanması üzerine nüks olarak değerlendirilerek FLAG kemoterapi protokolü başlandı. Haziran 2018'de FLAG KT ile remisyona girmeyen hastada HOELZER KT'sine geçildi. Ancak hasta tekrardan remisyonda olmadığı için Ağustos 2018'de inotuzumab ozogamisinin tedavisi başlandı ve 6 seans tamamlandı. Hastaya Eylül 2018'de Defibrotid ile Veno-okluzif hastalık profilaksisi yapılarak 8/10 kardeş vericiden haploidentik allojenik kemik iliği nakli gerçekleştirildi. Hastadan tam ve etkili yanıt alındı.

Tartışma: Nüks ve dirençli B-ALL hastalarında tam yanıtı ulaşılamadığı için kemik iliği nakli yapılamamaktadır. Bu hastalarda malign lenfoblastları hedef alan yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. İnotuzumab ozogamisinin, malign lenfoblastlar üzerinde bulunan CD22 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor ilaç konjugatıdır. Yapılan birçok çalışmada nüks ve dirençli CD22 pozitif ALL olan yetişkinlerde, İnotuzumab ozogamisinin etkili ve güvenilir anti-tümör aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Ancak monoklonal antikor ilaç konjugatlarının Veno-okluzif hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizde bu amaçla hastamızı Veno-okluzif hastalıktan koruma amacıyla Defibrotid tedavisi kullandık.

Sonuç: B-ALL'de kombinasyon kemoterapi rejimleriyle tedavi suboptimal olmakla birlikte hastaların sadece % 30-40'ında uzun süreli sağ kalım elde edilmiştir. Nüks ve dirençli hastalarda hedefe yönelik moleküler tedaviye ve yeni rejimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada İnotuzumab ozogamisinin, anti CD-22 monoklonal antikor olup bizim vakamızda da olduğu gibi nüks ve dirençli B-ALL hastalarında remisyona elde edilip hastaların tam uyumlu donörden allojenik nakil ile tedavilerinin tamamlanmasını sağlamaktadır.

P58- ECULİZUMAB TEDAVİSİ ALTINDAKİ PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Keklik Karadağ, Yusuf Ulusoy, Hale Bülbül, Ayşenur Arslan, Eren Arslan Davulcu, Nur Akad Soyer, Güray Saydam, Fahri Şahin

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

Giriş: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) PIGA geninde somatik mutasyon sonucu oluşan benign klonal bir hematolojik hastalıktır. Bu hastalığın fizyopatolojisindeki anahtar rolü üstlenen kompleman aracılı intravasküler hemoliz sonucunda kemik iliği yetmezliği ve trombofil hastalığın klinik bulgularını oluşturur. Yılda 1-2/1000000 insidans ile oldukça nadir bir hastalık olan PNH, halsizlik gibi non spesifik yakınmalardan hayati organlarda tromboz gibi morbidite ve mortaliteye sebep olabilen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen ve eculizumab tedavisi almış olan PNH olgularının analizi sunulmuştur.

Materyal ve metot: Ege Üniversitesi hematoloji bilim dalında takip edilen 17 PNH tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları elektronik hasta dosyası sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: 12 si erkek; 5 i kadın 17 PNH tanılı hasta değerlendirilmeye alındı. 23-76 yaş aralığında olan hastaların medyan yaşı 47,3; ortalama tanı yaşı 42 olarak saptandı. Tanı anında bir hasta hariç diğerleri anemik (hb<10 g/dL); 7 si trombositopenik %70,6 sında (12/17) tanı anında lökosit sayısı 5000 µL in altındadır. Hastaların tamamında tanı anında LDH düzeyi normalin 1,5 kat üzerinde ve coombs testi negatif saptanmıştır. 4/17 (% 23,5) hastada pulmoner hipertansiyon var olup erkek hastaların 4 ünde (%30) erektil disfonksiyon bulunmaktadır. Eculizumab tedavisi altındaki hastaların hiçbirinde izlemde tromboz gelişmemiştir. Ayrıca 1996 yılında tanı almış olan hasta (NB) 2011 de eculizumab tedavisine başlamış eculizumab tedavisi öncesinde hepatik ven trombozu ve serebellar enfarkt geçirmiş olup tedavi sonrası hemoglobin ve LDH normale gelmese de izlemde yeni gelişen trombozu olmamıştır Hastaların tamamı hayattadır ve PNH tanısı sonrası aynı zamanda aplastik anemi (AA) tanısı da almış olan bir hastaya (SK) allojeneik kk hücre nakli yapılmış olup tam nakil sonrası eculizumab tedavisi de kesilmiş ve hem AA hem PNH yönünden tam remisyonda izlenmektedir.

Tartışma ve sonuç: PNH hastalığı, komorbidite ve mortaliteye sebep olması sebebiyle klinik farkındalık gerektirir. Direkt olarak kompleman C5 i hedef alan insan monoklonal antikorunu Eculizumab klinikte iyileşme ve hastaların transfüzyon ihtiyacını azaltarak tedavide önemli bir rol oynar ancak kemik iliğini tam olarak düzeltemez. Kemik iliği yetmezliğinin düzeltilemediği ve özellikle eşlik eden AA tanısı da olan vakalarda allojeneik kök hücre nakli diğer bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.

ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- EPIDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ İNHİBİSYONUNUN SIKI BAĞLANTILAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Eda Doğan¹, Berrin Özdiğ², Hüseyin Aktuğ², Vildan Bozok Çetintaş¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD , ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD

Amaç: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) hücre serilerinde Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) inhibisyonunun sıkı bağlantı proteinlerinden Claudinlerin ifadelerine ve hücrelerin malinite potansiyellerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda EGFR mutant ve wild type KHDAK hücre serileri HCC827 ve H1299 kullanılmıştır. EGFR inhibisyonu tirozin kinaz inhibitörü Canertinib (CI-1033), sıkı bağlantıların inhibisyonu ise PIKfyve inhibitörü YM201636 etken maddeleri ile sağlanmıştır. Bu etken maddelerin sitotoksik ve apoptotik etkileri ile birlikte EGFR ve Claudin mRNA ve protein düzeylerine etkileri araştırılmıştır. Sitotoksikite analizlerinde XTT, apoptoz analizlerinde Annexin/PI boyaması, mRNA ve protein düzeylerinin belirlenmesinde kantitatif RT-PCR ve western blot yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgu: CI-1033 etken maddesinin HCC827 ve H1299 hücre serilerinde IC50 dozu sırasıyla 2.17 ve 16.42 µM bulunmuştur. YM201636, EGFRmutant HCC827 hücre serisinde 11.07 µM da sitotoksik etki gösterirken, EGFRwt H1299 hücrelerinde 75 µM konsantrasyonda hücre canlılığını etkilememiştir. CI-1033` ün IC50 dozlarında her iki hücre serisinde de apoptozu indüklediği belirlenmiştir. CI-1033 uygulandıktan sonra HCC827 hücre serisinde CLDN1 mRNA ekspresyon düzeyinin anlamlı olarak arttığı, H1299 hücre serisinde ise anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. YM201636 etken maddesi HCC827 hücrelerinde EGFR, CLDN1 ve CLDN3 mRNA ekspresyon düzeylerinde anlamlı artışa neden olmuştur, H1299 hücrelerinde ise YM201636 uygulandıktan sonra CLDN1 mRNA düzeyi anlamlı olarak azalmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda EGFR inhibitörü CI-1033 ve sıkı bağlantı inhibitörü YM201636`nın EGFR genotipi farklı hücre serilerinde farklı etkilere neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hücrelerin bu inhibitörlere duyarlılıkları EGFRwt ve EGFRmutant genotipe bağlı olarak farklı konsantrasyonlarda bulunmuştur. EGFRmutant kanserlerin tedavisinde EGFR inhibisyonu ile sıkı bağlantı proteinlerinin artışı sağlanmaktadır. Projemizin bundan sonraki aşamasında bu inhibitörlerin hücrelerin malinite potansiyellerine etkileri araştırılacaktır.

S2- LEPTOMENENJİAL KARSİNAMATOZLU HASTALARIN SAĞ KALIM VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ : 5 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Derya Kıvrak Salim¹, Arif Hakan Önder¹

¹SBÜ Antalya EAH

Amaç: Leptomenenjial karsinamatoz (LMC) beyin zarları ve beyin omurilik sıvısına kanser hücrelerin ekimi ile gelişen ölümcül bir durumdur. Solid kanserlerde LMC sıklığı %1-10 arasında değişmektedir. Hastalık prognozu kötüdür ve en sık meme kanseri ile birliktelik gösterir. LMC akciğer kanserinde ortanca sağ kalım 14 hafta , gastrointestinal kanserlerde 7 hafta , meme kanserlerinde 12 hafta civarında bildirilmiştir. Tedavi yaklaşımları değişmese de primer tümör histolojisine göre prognoz ve sıklık değişmektedir. Sağ kalım farklılıkları ise şu anki bilgilerimizle açıklanamamaktadır. Bu çalışmanın amacı solid tümörlere bağlı LMC olgularının klinik ve sağ kalım özelliklerini tanımlamaktır.

Yöntem : 2013-2018 tarihleri arasında 18 yaş üstü sitopatolojik olarak LMC tanısı kanıtlanmış olan hastaların tek merkez verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Klinik özellikleri, tedavi yöntemi ve genel sağkalım ve LMC sonrası sağ kalımları ve prognostik özellikler Kaplan Meier metodu ve Cox regresyon modeli ile analiz edildi.

Bulgu: Çalışmaya 16 hasta dahil edildi, 9'u kadın hasta idi. Demografik ve klinik özellikler tablo 1 de gösterilmiştir. Median yaş 53.5 (23-72) idi. Primer tümörler; akciğer kanseri 6 hasta, meme kanseri 3 hasta, kolon kanseri 1 hasta , tiroid kanseri 1 hasta, mide kanseri 2 hasta, endometrium kanseri 1 hasta, pankreas kanseri 1 hasta, testis kanseri 1 hasta olarak dağılım gösterdi. LMC gelişimi sonrası median genel sağ kalım bir aydı (şekil1). Baş ağrısı, mental konfüzyon, ataksi, bulantı ve baş dönmesi en sık görülen başvuru semptomlarıydı (şekil2). Kanser tansından LMC gelişimine kadar geçen süre (TPM) median 6 aydı(range 1-180). 6 hasta RT+ intratekal MTX tedavisi alırken 8 hastaya sadece RT uygulandı, 2 hasta tedavi almadı. Yaş, cinsiyet, metastaz alanı, ECOG PS, TPM, LMC tedavi türü; LMC sonrası OS üzerine prognostik etkili izlenmedi (tablo-2). Yaş, cinsiyet, primer tümör alanı, LMC tedavi türü, metastaz alanları guruplarına göre sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında fark izlenmedi

Sonuç: LMC tanısı sonrası sağ kalım çok kısa izlenmiş olup bu süreye etkili prognostik faktör izlenmedi.

S3- KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ HASTALARIN TANI VE PROGNOZUN BELİRLENMESİNDE YENİ BİOMARKIRLAR

Ayşe Caner¹, Viral Patel², Michael J. Keating³, Nitin Jain³, Anil Korkut⁴, Varsha Gandhi², Ayfer Haydaroglu⁵

¹MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Tedavi Bölümü, Houston/TX, USA; Ege Üniversitesi Temel Onkoloji AD, Kanser Biyolojisi ve İmmunolojisi, İzmir, Türkiye, ²MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Tedavi Bölümü, Houston/TX, USA, ³MD Anderson Kanser Merkezi, Lösemi Bölümü, Houston/TX, USA, ⁴MD Anderson Kanser Merkezi, Biyoinformatik ve İşlemsel Biyoloji Bölümü, Houston/TX, USA, ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD; EÜ Temel Onkoloji AD, Kanser Biyolojisi ve İmmunolojisi, İzmir, Türkiye

Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) batı ülkelerinde en yaygın olarak görülen erişkin lösemi tipi olup geniş bir klinik spektrum gösteren heterojen bir B hücresi kanseridir. KLL hastalarında genomik değişiklikler büyük oranda bildirilmiş ve genomik-transkriptomik teknikler hastalığın tedavisi, prognozu, sınıflaması ve progresyonu ile ilgili yönleri incelemek için temel bir araç olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, gen ekspresyonu her zaman B hücresindeki proteinlerin ekspresyonunu gerçekten temsil etmediği için proteomik yaklaşımlar konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada KLL hastaların tanısı ve prognozu için kullanılma olasılığı olan proteinlerin saptanması ve bu proteinlerin etkin olduğu metabolik yolların ve yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: KLL hastası ve sağlam kişilerin B hücre örnekleri arasındaki protein farklılıklarının saptanması ve hastalığın gelişimi ile ilişkili olabilecek proteinlerin belirlenmesi için proteomiks testi kullanılmıştır. Elde ettiğimiz verilerle KLL hastalarında anlamlı düzeyde azalmış veya artmış proteinler belirlenmiştir. Bu proteinler western blotting metodu ile valide edilmiştir. KLL hastalarında önemli seviyede artış ve azalma gösteren bazı proteinlerin gen düzeyindeki değişiklikleri moleküler testler ile değerlendirilmiş ve serumdaki seviyeleri ELISA ile incelenmiştir. Ayrıca proteomiks çalışmaları ve biyoinformatik analizlerin kombine kullanılması ile KLL de etkili olma yanısıra yeni tedavi hedefi olabilecek gen grupları ve moleküler mekanizma yolları ortaya konulmuştur. Bütün istatistiksel analizler R (www.r-project.org) ve GraphPad Prism software programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırmalar ANOVA ve Student's t-testi ile yapılmış ve doğrulama testleri ile birlikte kullanılmıştır. Tüm testlerde $p < 0.05$ kriter alınmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edilmiştir. Biyoinformatik analizlerde FDR $p < 0.05$ ve Fold_Change (FC) > 0.25 , $FC < -0.25$ değerleri baz alınarak belirlenerek değerlendirilmiştir. Gen zenginleştirme analizinde fenotipleme için 1000 permütasyon kullanılarak nominal $P < 0.05$ ve $FDR < 0.25$ 'ne göre sıralanmıştır. Moleküler mekanizma analizleri için p -değeri < 0.01 ve $FDR < 0.01$ değerleri alınarak IPA (www.ingenuity.com) programı kullanılmış, analiz sırasında kullanılan Fischer Exact test ve multiple hipotez testi kullanılmıştır.

Bulgular: Proteomik test platformu ile 1129 protein araştırılmış ve KLL hastalarında 132 proteinin ekspresyon seviyesinin anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p < 0.01$, $FC > 0.25$ ve $FC < -0.25$). KLL hastaları ve sağlam kişiler arasında belirgin bir protein farklılıklarının olduğu gösterilmiştir. Bu proteinlerin içinden en fazla oranda artan (20) ve azalan (20) proteinlerin heat map analizi yapılmıştır. Bazı proteinlerin validasyon testleri yapılarak bazılarının KLL tanısında biyomarkır için aday olabilecekleri tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak en anlamlı olan iki proteinin (APOE4 ve ACY1) sağ kalım üzerinde etkileri incelenmiştir. Ayrıca çalışmada farklı biyoinformatik araçların kombine olarak kullanılması ile KLL hastalarında klasik olarak B hücre reseptör sinyal yolağının aktivasyonu dışında bazı moleküler mekanizmaların inhibe olduğu gösterilmiştir (Resim 3b). Ayrıca KLL gelişimi sırasında hematopoetik sistemde oluşan lenfoid hücrelerdeki değişikliğin yanısıra myeloid hücrelerinde etkilendiği ve trombosit mekanizmasında bozukluğa yol açarak kanamaya sebep olabileceği bulunmuştur.

Sonuç: Bu araştırma ile KLL hastalarının tanı, tedavi ve prognozunda etkili olabilecek yeni biyomarkır ajanlar ve tedavi hedefleri tanımlanmıştır. Bu ajanların hastalığın takibi ile

kişiselleştirilmiş tedavi için temel oluşturabileceği düşünülmüştür. Ayrıca KLL hastalarında meydana gelen yeni moleküler yolların ve kanama komplikasyonlarının mekanizması ortaya konulmuştur.

S4- KONTRAST NEFROPATİSİNİN ERKEN TANISINDA NGAL'İN YERİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Sahin Laçın¹, Seyit Mehmet Kayacan²

¹Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Diyarbakır, ²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Sağlık nedenden dolayı her yıl milyonlarca birey kontrastlı görüntüleme işlemleri yaptırmak durumunda kalmaktadır. Bunun sonucunda bireylerin belli bir kısmında kontrast maddeye bağlı nefropati (KMN) gelişebilmektedir. Bu nefropati sonucu hastanede yatış süresi uzamakta, son dönem böbrek yetersizliğine gidış artmaktadır. Bu komplikasyonların önlenmesi için KMN erken tanısında kolay şekilde ölçülebilir, düşük maliyetli ve kreatinin ve Sistatin C serum düzeylerinden daha önce yükselen serum belirteç arama çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmamızda KMN erken tanısında serum belirteçi olarak serum NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) düzeyinin yeri ve prognostik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Prospektif çalışmamıza Ocak 2011 ve Haziran 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye polikliniğinde görülen ve herhangi bir nedenle intravenöz kontrastlı BT görüntüleme endikasyonu oluşan hastalar dahil edildi. Hastalar eGFR > 90 ml/dk ve eGFR 90-60 ml/dk arasında olanlar şeklinde iki gruba bölündü. Hastaların hepsine düşük osmolar (500-700 mOsm/kg) İohexol (Omnipaque) (viskozite:6.3, ionisite:300) 50-100 ml kadar intravenöz yoldan verildi. Hastaların kontrast maruziyeti olmadan alınan 0. saat kanı ve kontrast madde maruziyetinden sonraki ardışık 4., 24., 48. ve 72. saat kanları alındı. Hastalardan alınan serum örnekleri santrifüj edildikten sonra özel koşullarda (-20 0C ve altında) çalışılana kadar muhafaza edildi. Alınan örneklerden 0., 24., 48., 72. saatlerde kreatinin, sistatin-C, NGAL çalışıldı.

Bulgu: Çalışmaya alınan toplam 21 hastanın 2'sinde (%9.2) kontrast madde nefropatisi gelişti. Kontrast madde nefropatisi gelişen hastanın ikisinden biri eGFR değeri 60-90 ml/dk arasında diğeri ise eGFR değeri >90 ml/dk olan gruptandı. Gruplarda eGFR >90ml/dak olanlarda ortalamalar olarak (ort ±ss) yaş: 52.8±8.9, VKİ (vücut kütle indeksi): 30.3±5.8, HbA1c: %6.1±1.3, LDL: 128.5±39.5 mg/dl, CRP: 16.03±33.81 mg/l ve kadın-erkek oranı (k/e) 2:1 saptandı. eGFR düzeyi 60-90 ml/dk olanlarda ise yaş: 61.7±5.9, VKİ: 26.9±4.04, HbA1c: 5.9±0.92, LDL: 123.7±37.2, CRP: 12.6±12.9 ve kadın/erkek oranı: 1:1 saptandı. KMN gelişen hastalarda 0.saat Sistatin C düzeyi 1.14±0.19 iken KMN gelişmeyen hastalarda Sistatin C düzeyi 0.89±0.16 saptandı, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı(p=0.07). KMN gelişen hastalarda 0.saat Kreatinin 0.8±0.0 iken KMN gelişmeyen hastalarda Kreatinin düzeyi 0.86±0.19 saptandı, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı(p=0.62). Kontrast nefropatisi gelişen bireylerin NGAL düzeyi 0.saat NGAL 10.5±8.5 iken diğeri saatlerdeki değışimler sırasıyla, 4. Saat 8.6±7.3, 24. Saat 8.3±6.1, 48 saat 7.05±3.6 ve 72. saat 6.4±1.9 saptandı. KMN gelişmeyen hastalarda 0.saat NGAL düzeyi 6.3±2.4 iken diğeri saatlerdeki değışimler sırasıyla, 4. Saat 5.9 ±2.2, 24. Saat 7.5±4.6, 48 saat 6.9±3.5 ve 72. saat 6.8±2.7 saptandı. KMN gelişip gelişmemesine göre kontrast öncesi ve sonrası bakılan NGAL serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda kontrast nefropatisi gelişen bireyler ile gelişmeyen bireylere göre serum NGAL düzeylerinde numerik olarak yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak daha önce yapılmış çok sayıda büyük çalışmada NGAL'in erkenden anlamlı serum değerine ulaştığı saptanmıştır. Özellikle böbrek fonksiyon değerleri iyi olan yani eGFR düzeyi 60 ml/dk'den yüksek olan bireylerde NGAL serum düzeylerindeki değışim sınırlı olabilir. Kontrast nefropatisi alanında serum NGAL düzeylerinin değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

S5- BAŞ BOYUN KANSERİNİN OKSAZOL BİLEŞİĞİ İLE HEDEFLENMESİ

Fatma Söğütü¹, Çagla Kayabaşı¹, Besra Özmen Yelken¹, Aycan Asik¹, Roya Gasimli¹, Fatma Dogan¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Çığır Biray Avcı¹, Cumhuri Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç : Çalışmamızda ICRT-3' ün belirlenen konsantrasyonlarının, baş boyun kanserinin bir türü olan farenks kanserinde ve baş boyun kanser kök hücresinde sitotoksitate, apoptoz, hücre döngüsü progresyonu, migrasyon ve gen ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem : Fadu hücre hattında ICRT-3' ün 72. saatte 50 µM, 60 µM, 70 µM, baş boyun kanser kök hücresinde ise 100 µM, 125 µM ve 150 µM konsantrasyonlarının canlılık üzerine etkisi WST-1 testi ile değerlendirilmiştir. Hücre hattı üzerinde doz gruplarının apoptotik etkisi Anneksin V, kaspaz-3, kaspaz-9 hücre döngüsü üzerine etkisi Cycle Test Plus DNA Reagent Kit ile yolak aktivitesi üzerine etkisi İkili Lusiferaz Raportör Deneyi ile migrasyonu üzerine etkisi Yara İyileşmesi testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgu : Çalışmanın sonucunda iki hücre hattı için de verilen doz gruplarının hücre hatları üzerinde sitotoksitateye sahip olduğu belirlenmiştir. Doz uygulamasından sonra doz artışıyla apoptozun orantılı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca doz uygulamasının hücre döngüsü arrestine neden olduğu ve hücrenin migrasyonu yeteneğinde ve gen ekspresyonunda da kayda değer bir azalma olduğu saptanmıştır.

Sonuç : Baş boyun kanser kök hücresinde ve farenks kanserinde, Wnt sinyal yolağında ICRT-3' ün etkisi ilk kez gösterilmiştir. İleriki çalışmalarda baş boyun kanserinde Wnt sinyal yolağını hedeflemenin terapötik tedavi yöntemlerine yeni bir yaklaşım getireceğini öngörmekteyiz.

S6- EVRE 2B-C KOLON KANSERLERİNDE PATOLOJİK ÖZELLİKLER, TÜMÖR LOKALİZASYONU VE ADJUVAN TEDAVİNİN TÜMÖR NÜKSÜ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Burcu Çakar¹,Bülent Karabulut¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, Bornova,İzmir

Amaç: Nonmetastatik kolon kanserlerde prognozu belirleyen en önemli araç cerrahi sonrası spesmenin patolojik analizidir. Evre 2 kanserler, evre 3 kanserlere göre genel olarak daha düşük nüks ihtimali taşıdığı için tüm hastalara adjuvan kemoterapi önerilmez. Yüksek riskli kabul edilen evre 2 hastalarda 5FU içeren rejimlerle adjuvan tedavi önerilmektedir, oksaliplatinin tedaviye eklenmesindeki katkı net bilinmemektedir. Evre 2b ve 2c kanserlerde 5 yıllık yaşam süreleri SEER database göre sırasıyla %58.6 ve %37.3 , evre 3a (%73.1) ve 3b (%46.3) hastalıktan daha kötüdür. Biz çalışmamızda evre 2b ve 2c kolon kanserli hastalarda nüks oranlarımızı ve genel sağkalım (OS) düzeyimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesine nonmetastatik kolon kanseri nedeniyle başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların demografik verileri, aldığı tedaviler, sağkalım süreleri kayıt altına alındı.

Bulgu : Kolon kanseri T4N0 toplam 37 hasta tanımlandı. Hastalarda ortalama yaş 62.1 idi. 13 hasta(%35.1) kadın, 24 hasta (%64.8) erkek idi. Tamamına primer kitle nedeniyle cerrahi uygulanmıştı. 13 hastada tümör sağ kolon, 2 hastada transvers kolon ve 22 hastada sol kolon yerleşimliydi. 3 hastada az differansiye tümör, 23 hastada orta differansiye , 4 hastada iyi differansiye tümör mevcuttu. Toplam 21 hastaya (%56.7) adjuvan KT uygulanmıştı. Takipte 18 hastada (%48.6) metastaz izlendi. Adjuvan KT alan 21 hastanın 4 'de (%19) , KT almayan 16 hastanın 14'de (%73.6) takipte metastaz geliştiği görüldü. Sağ kolon tümörlerinin %53.8 de, sol kolon tümörlerinin %45.4 de ve transvers kolon tümörlerinin %50 de nüks/ metastaz izlendi. Tüm hastalarda değerlendirilmemiş olmakla birlikte 7 hastada tümörde lenfositik infiltrasyon mevcuttu, bu hastaların %57.1 de, lenfositik infiltrasyon saptanmayan hastaların %50 de (%28.5) takipte metastaz geliştiği görüldü. Tüm hasta grubunda sağkalım(OS) 35.4±2.4 ay , metastaz gelişen ve gelişmeyenlerde sırasıyla OS 34.5±3.1 ve 36.3±2.6 olarak izlendi. Metastaz gelişen 18 hastanın %27.2 si hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi.

Sonuç : Kolon kanserli T4N0 hastalarda tümör differansiasyon düzeyi, tümör yerleşimi, lenfositik infiltrasyon durumu ile nüks/metastaz gelişimi arasında herhangi bir ilişki izlenmedi. Adjuvan KT alan hastalarda daha az sıklıkla metastaz geliştiği görüldü.

S7- BİLATERAL GÖRME KAYBI İLE BAŞVURAN HİPOFİZE METASTAZLI OLGU

Deniz Mital¹,Aykut Bahçeci²,Zübeyir Turan³

¹Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ³Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Hipofiz bezine tümör metastazı nadir görülür ; yaşamı tehdit edici bir durumdur ve hastaların ortalama yaşam süresini kısaltır.Klinik belirtilerinin iyi anlaşılması; erken tanı konularak uygun tedavi verilmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayacaktır.

Yöntem : Hipofize en sık metastaz meme ve akciğer kanserinden olmaktadır.En sık görülen semptom diabetes insipitustur.Optik kiasma basısına bağlı görme bozukluğu ikinci en sık görülen semptomdur.Tam veya parsiyel hipofiz yetmezliği semptomları geniş kitle etkisine bağlı daha nadir görülen semptomlardır.

Bulgu: Şubat 2016'da Meme Ca tanısı konulan 64 yaşında kadın hastaya neoadjuvan kemoterapi verildikten sonra opere edilmiş. Patoloji sonucunda T4 N3 M0, östrojen (ER) pozitif, CERBB2 ise negatif saptanmış.Ardından adjuvan radyoterapi (RT) verildikten sonra postmenapozal olduğu için hastaya letrozol başlanmış. Mart 2018'de lokorejyonel nüks gelişmesi üzerine nüks bölgesine sadece palyatif amaçlı RT verilmiş ve letrozol kesilerek 2. Basamak hormonoterapi olarak tamoksifen başlanmış. Kasım 2018'de 2 aydır var olan sık idrara çıkma, sık yorgunluk, halsizlik ve ve son bir aydır her iki gözünde görme bozukluğu nedeni ile polikliniğe başvuran hasta tetkik edilmiş. Hipofiz MR'da 26 x 32 mm, bilateral kiazma ve optik sinire bası yaptığı düşünülen kitle saptandı. Bu kitle nedeniyle hasta opere oldu ve patoloji sonucu malign epitelyal tümör metastazı, meme ca ile uyumlu şeklinde geldi. Bakılan ER ve PR pozitif, CERBB2 ise (+++) olarak geldi. Beyin MR'da hipofiz lojundaki lezyon dışında metastaz lehine bulgu saptanmadı. Yeniden evreleme amaçlı çekilen PET-BT'de hipofiz lojundaki kitlenin yanı sıra, baş-boyun, mediasten, sağ aksiller bölgede yeni oluşan çok sayıda lenf nodları ile plevral effüzyon ve kemik metastazı saptandı. Postop dönemde hormon replasman tedavisi düzenlenen hastanın kontrol MR'ında rezidü saptanması üzerine hastaya gama knife uygulandı. Ardından da hastaya Paklitaksel + Trastuzumab tedavisi başlandı.Hastanın şikayetleri gerilemiş olup hasta aralıklı olarak poliklinik kontrollerine gelmektedir.

Sonuç: Hipofize metastaz nadir görülür ve kötü prognozun göstergesidir.Meme kanserinde CERBB2 pozitifliği de kötü prognozu gösterir, ancak aynı zamanda CERBB2'yi hedefleyen tedavilerden fayda görüleceğini gösteren prediktif bir parametredir. Burada, tanı anında CERBB2 sonucu negatif olup nadir bir metastaz yeri olarak hipofize metastaz yapan ve metastazdan alınan patoloji sonucunda CERBB2 (+++) saptanan olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır. Klinik olarak hipofiz metastazından şüphe duymak ve erken tanının konulması uygun tedavinin verilmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayacaktır.Ancak yapılan çalışmalar hipofize metastaz yapan kanserlerin cerrahi ve kemoterapi ile ortalama yaşam süresini pek etkilemediğini göstermiştir.Yine de bu konuda net kaniya varmak için daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

S8- NADİR GÖRÜLEN BİR TESTİS TÜMÖRÜ; PRİMER MÜLLERİAN TİP SERÖZ PAPİLLER KARSİNOM: OLGU SUNUMU

Umur Çakırođlu¹,Sema Taban²,Nail Özhan¹,Canan Karan¹,Serkan Deđirmencioglu¹,Atike Gökçen Demiray¹,Burcu Yapar Taşköylü¹,Gamze Gököz Dođu¹,Arzu Yaren¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Testis tümörlerinin sınıflandırılmasında; germ hücreli tümörler %90-95'ini, non-germinal tümörler ise %5-10'unu oluşturmaktadır. Literatürde seröz papiller karsinom da dahil olmak üzere, birkaç non-germinal tümör hücre alt tipi bildirilmiştir. Testiküler seröz papiller karsinomlar müllerian kökenlidir ve daha çok overiyen epitelyal tipi kanserler olarak adlandırılırlar.

Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen testisin seröz papiller karsinom hastasını tartışmayı amaçladık. Hastanın bir başka özelliği ise seröz papiller karsinom yanında senkron prostat adenokarsinom tanısı almış olmasıdır.

Bulgu: Altmış altı yaşında erkek hasta sağ testiste şişlik şikayeti ile üroloji polikliniğine başvurmuş. Skrotal USG'de; sağ skrotal bölgede muhtemelen testis parankiminden köken alan 40x45x52 mm boyutlu hipervasküler, lobüle kontürlü, hipoekoik, heterojen solid kitle lezyonu saptanmış. Preoperatif serum LDH 238 U/L (135-225), AFP 2.64 ug/L (<7), β-HCG 0.1 U/L (<13), PSA 18.4 ng/dl (0-4) olarak saptanmış. Hastaya 04.01.2011 tarihinde sağ radikal orşiektomi yapılmış. Patoloji raporu; malign epitelyal tümör metastazı olarak raporlanmış. Patolojinin malign epitelyal karsinom metastazı olarak raporlanması nedeniyle hasta primerinin araştırılması için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğine yönlendirilmiş. Dış merkezde çekilen PET/BT'de sağ talamus simetriğine oranla daha hipermetabolik görünüm (SUV max:9,2), karaciğerde multiple hipometabolik lezyonlar (SUV max:1,7), peripankreatik alanda birkaç adet hipometabolik lenf nodu (SUV max:1,7), sağ böbrekte hipometabolik kistik lezyon (SUV max:1,9), lumbal lenf nodunda metastaz (SUV max:2,6-2,3) saptanmış. PET/BT'deki görüntülemenin non diyagnostik olması nedeniyle meme USG, toraks BT, beyin MR ve abdomen MR çekildi. Meme USG'de patoloji saptanmadı. Abdomen MR'da; iliak bifürkasyon düzeyi anteriorda yaklaşık 17x15 mm boyutlarında, kontrast tutan metastatik lenf nodu saptandı. Kranial MR'da pineal bölgede 10 mm çapında basit kist izlendi. Hastaya 6 kür cisplatin-etoposid kemoterapisi verildi. Değerlendirme amacıyla yapılan skrotal USG'de; sağ penis kökünde en büyüğü 10x7 mm hipoekoik çok sayıda, birbirine komşu heterojen solid oluşumlar, abdomen MR'de; interaortakaval bölgede 40x27 mm boyutlu konglomere lenfadenopati saptandı. PET BT'de; L1 vertebra seviyesinden başlayıp L5 vertebra seviyesine kadar uzanım gösteren multipl kaval ve aortikokaval lenf bezlerinde patolojik F-18 FDG tutulumu (SUV max:6,8) saptandı. Tedavi sonrası batın içi lenfadenopatilerde progresyon gelişen ve benign prostat hiperplazisi nedeniyle takipli hastada PSA artışı (PSA:19,8 ng/dl) olması nedeniyle primerin bulunması amacıyla prostat biyopsisi yapıldı ve prostat adenokarsinomu Gleason skor 7(4+3) , pT1c olarak geldi. Hastaya LHRH agonisti ve antiandrojen tedavi başlandı. Ayrıca inguinal lenfadenopati ekzisyonu yapıldı. İlk testis patolojisi ile birlikte değerlendirildi; testisin primer müllerian tip (ovarian) seröz papiller karsinomu olarak raporlandı. Tedaviden 2 ay sonra bakılan total testosteron değeri 0,072 ng/mL olarak saptandı. Sekiz ay sonra abdomen MR'ında interaortikokaval 48x45 mm, posteriorparakaval 51x43 mm boyutta ölçülen çok sayıda retroperitoneal konglomere lenfadenopati saptandı. Hastaya 10.12.2012 tarihinde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, operasyon sırasında atrofik ve lobulasyon özelliğini kaybetmiş böbrek görülmesi nedeniyle sağ nefrektomi yapıldı. Patoloji raporu; testisin primer müllerian tip

(ovarian) seröz papiller karsinom metastazı ile uyumlu olarak geldi. Hastaya 3 kür carboplatin-etoposid kemoterapisi verildi. Hasta tanıdan 27 ay sonra ex oldu.

Sonuç: Testisin seröz papiller karsinomu oldukça nadirdir, ancak histolojik olarak over yapısı ile benzerdir. Over tipi testiküler tümörlerin nadir olması nedeniyle standart bir yaklaşım yoktur. Hasta bazında karar verilmektedir. Hastanın tedavisinde testiküler germ hücreli tümörlerde olduğu gibi cisplatin etoposide seçilmiştir.

S9- MEME KANSERİNDE RADYASYONA DUYARLILIK DÜZEYİ ÜZERİNDE PI3K/AKT/MTOR YOLAĞI İNHİBİTÖRÜNÜN ETKİLERİ

Roya Gasımlı¹, Çağla Kayabaşı¹, Besra Özmen Yelken¹, Aycan Aşık¹, Fatma Söğütlü¹, Çağlar Çelebi¹, Fatma Doğan¹, Eda Tayfur¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Emine Serra Kamer², Çıgır Biray Avcı¹, Ayfer Haydaroglu², Cumhuri Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji A.D, ²Ege Üniversitesi Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi A.D

Amaç: kanserden ölümlerin %15'ini kapsamaktadır. Lokal (cerrahi/ radyoterapi) ve sistemik tedaviler (kemo/hormonal terapi veya hedefli tedaviler) dahil olmak üzere farklı terapötik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Terapötik radyasyonun hücrelerde oluşturduğu DNA hasarı ve oksidatif stres, hasarın büyüklüğüne göre pro-apoptotik ya da pro-survival yolların aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Radyasyon maruziyeti sonucunda kanser kök hücre (KKH) popülasyonu baskın hale gelmekte ve buna radyasyonla indüklenen Jagged-1 ekspresyonu ve PI3K yolağının aktivasyonu eşlik etmektedir. Bu hücrelerin DNA hasarı onarımı diğer hücre popülasyonlarına kıyasta daha efektiftir. Özellikle, fosfo-Akt ekspresyonunun ve beta-kateninin serin (Ser)552 üzerinden fosforillenmesinin artmasıyla kanıtlanan selektif Akt ve kanonikal Wnt sinyal yolağının aktivasyonu KKH'lerde gözlemlenmiştir. PKI-402 PI3K/mTOR sinyal yolağı için potent küçük molekülü inhibitör olarak tanımlanmıştır. PKI-402 sınıf I PI3K'lar ve mTOR için geri dönüşü olan, ATP-kompetitif ve eşdeğerli inhibitördür. Bu etken maddenin radyasyona duyarlılığı artırıp arttırmadığının kök hücrelerin bu yolağı kullanarak radyasyon direnci kazandıkları bilgisinden yola çıkılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda PI3K/Akt/mTOR inhibitörü PKI-402'nin farklı meme kanseri alt tiplerindeki (MCF-7 ve MDA-MB-231) ve meme KKH'deki sitotoksik, apoptotik etkinliği normal hücrelerle (MCF-10A) kıyaslanarak araştırılmıştır. Bu amaçla sitoksisite, apoptoz (Annexin V), DNA çift kırık analizi (g-H2AX), klonojenik sağkalım ve fosforilasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: Çalışmalar sonucunda, PKI-402'nin IC50 değerleri MCF-7, MDA-MB-231, BCSC ve MCF-10A için 48. saatte sırasıyla 109 nM, 2.44 µM, 5.94 µM ve 142 nM olarak belirlenmiştir. İleri deneylere bu dozlarla devam edilmiş ve bu dozların radyasyonla kombine edildiğinde klonojenik analiz sonuçlarına göre sağkalım yüzdesinde IR ve PKI-402+IR grupları arasında MCF-7(4 Gy (%19,93) ve PKI-402+4 Gy(%15,61))ve BCSC için (4 Gy (%31,93) ve PKI-402+4 Gy(%28,04)) kontrole kıyasta anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. MCF-7, BCSC ve MCF-10A hücre hatlarında apoptozu indüklediği, MDA-MB-231 hücre hattında apoptotik etki göstermediği bulunmuştur. g-H2AX deneyi sonucunda ise MCF-7, MDA-MB -231 hücre hatlarında kontrole kıyasta ve gruplar arasında (İyonize radyasyon (IR) ve PKI-402+ IR) anlamlı çift kırık yüzde artışı gözlemlenmiştir. MCF-10A ve BCSC hücre hatlarındaki çift kırık yüzdesinde ise anlamlı değişim bulunmamıştır. Fosforilasyon deneyi sonucunda, MCF- 7, MDA-MB-231 ve BCSC hücre hatlarında PI3K/Akt/mTOR yolağının ve dolayısıyla sağkalımın baskılanmasının göstergesi olan önemli 16 fosforile proteinden 7'sinin azaldığı gözlemlenirken, normal meme epiteli hücre hattı MCF-10A'da sadece 4E-BP1 (Thr37/46)'in azaldığı gözlemlenmiştir.

Sonuç: Tüm bu sonuçlara dayanarak, PKI-402'nin radyasyona duyarlılığı arttırdığı bulunmuştur. Bulguların ileri deneylerde teyit edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

S10- BİR ALK İNHİBİTÖRÜ OLAN AZD3463'ÜN RAPAMİSİN İLE KOMBİNASYONU MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE RAPAMİSİNİN ANTI-KANSER ETKİLERİNİ ARTTIRIR

Neslihan Pınar Özates Ay¹, Fatma Sögütü¹, Cumhur Gündüz¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD.

Amaç : Meme kanseri kadınlarda en sık görülen neoplazi türü olup tüm kadın kanserlerinin %18'ini oluşturur. Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) / Akt / Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yolağı, meme kanserinde sıklıkla aktivasyonu görülen ve endokrin direncinde önemli bir rol oynayan karmaşık, hücre içi bir yoldur. Tedavi protokollerinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış rapamisin analogları aktif olarak kullanılmaktadır. Rapamisin tedavide kullanımını sınırlandırıcı faktörlerden biri, PI3K sinyal yolağının diğer sinyal yolları ile crosstalk mekanizması bulunması ve feedback regülasyonlarla tekrar aktifleşebilmesidir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) reseptörü fosforilasyonu ile PI3K/AKT, MAPK/ERK, ve STAT3 downstream yollarını aktive ederek kanser hücrelerinde hücre büyümesi, survival, metastasis, angiogenezi arttırmaktadır. AZD3463, potansiyel ALK/IGF1R inhibitörü olarak kullanılan antikanser ajandır. Yapılan çalışmalarda ALK inhibitörlerinin, PI3K/AKT/mTOR aracılı apoptozu ve otofajiyi indüklediği belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda PI3K sinyal yolağının vertikal inhibisyonunu sağlamak amacıyla rapamisin ile bir ALK inhibitörü olan AZD3463'ü kombine ederek, meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerindeki in vitro etkisi araştırılmıştır. Rapamisin ve AZD3463'ün kombinasyonunun MCF-7 hücre hattı üzerindeki doz ve zamana bağlı sitotoksik, apoptotik, sitostatik etkileri ve PI3K sinyal yolağı ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeyindeki değişimleri belirlenmiştir.

Yöntem : Araştırmamızda Rapamisin ve AZD3463 kombinasyonunun MCF7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisinin belirlenmesi ve izobologram analizinin yapılabilmesi için WST1 testinden yararlanılmıştır. Etkin maddelerin ve kombinasyonun IC50 değerleri ve kombinasyon indeksi CalcuSyn V 2.0 yazılımıyla hesaplanmıştır. Etkin maddelerin ayrı ayrı ve kombine olarak uygulanmasının apoptotik etkisi Annexin V ve JC1 yöntemleri; otofaji üzerine olan etkisi Premo Autophagy Tb/GFP TR-FRET LC3B Expression Kit ile değerlendirilmiştir. Etkin maddelerin hücre döngüsü üzerine etkileri Cell Cycle testi ile belirlenmiştir. Ayrıca Rapamisin, AZD3463 ve kombinasyonlarının IC50 dozunun uygulandığı MCF7 hücre hattında PI3K/Akt/mTOR yolağı ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerinde meydana gelen değişiklikler kantitatif Real-time PCR (qRT-PCR) ile değerlendirilmiştir.

Bulgu : MCF7 hücre hattı üzerinde Rapamisin ve AZD3463'ün IC50 dozları 72. saatte sırasıyla 10,03 nM ve 765 nM olarak belirlenirken, kombinasyon durumunda sinerjistik etki göstererek 0,3 nM ve 28,85 nM'a düştüğü belirlenmiştir. MCF7 hücrelerine Rapamisin, AZD3463 ve kombinasyon IC50 değerlerinin 72 saat uygulaması sonucu yapılan Annexin V analizi ile doz uygulanan hücrelerde kontrole göre sırasıyla 1.2, 3.6 ve 7.4 kat artış olduğu belirlenmiştir. JC1 analizinin sonuçlarına göre ise mitokondriyal membran potansiyeli kontrol grubuna göre AZD3463 uygulaması ile %0.04 artarken Rapamisin uygulandığında % 5.5 artış, kombinasyon uygulamasında ise % 48.2 artış olduğu belirlenmiştir. Etkin maddelerin hücre döngüsü üzerine etkisi kontrol grubu ile kıyaslandığında Rapamisin, AZD3463 ve kombinasyon uygulamalarının etkin bir şekilde G0/G1 tutulumuna sebep olduğu belirlenmiştir. Otofaji deneyi bulgularımızda ise Rapamisin, AZD3463 ve kombinasyon uygulamalarının kontrole göre otofagozom birikimini sırasıyla 3.31, 3.84, 4.17 kat arttırdığı belirlenmiştir. Maddelerin tek tek ve kombine durumda uygulanmasının PI3K/Akt/mTOR yolağı ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerindeki etkisi değerlendirildiğinde kombinasyon uygulamasının diğer gruplara göre daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Sonuç : Yaptığımız bu çalışmada, Rapamisin-AZD3463 kombinasyonunun, ALK/IGF1R yolağının eş zamanlı inhibisyonu aracılığıyla, rapamisinin tedavide kullanımını sınırlandıran faktörlerin üstesinden gelerek tedavide kullanım etkinliğini arttırabileceğini öne sürmekteyiz.

S11- HİSTON DEASETİLİZ İNHİBİTÖRÜ SODYUM VALPORAT UYGULANMIŞ ANAPLASTİK TİROİD KANSER HÜCRE MODELİNDE MİRNA PROFİL BELİRLENMESİ

Nihal Birden¹, Nur Selvi Günel¹, Cansu Çalışkan Kurt¹, Bakiye Göker Bağca¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Tiroid kanseri tiroid bezinden köken alan endokrin sistemin en sık rastlanan malin tümörüdür. Tiroid kanserlerin % 90'ından fazlasını iyi diferansiye olmuş papiller (PTK) ve foliküler (FTK) tiroid kanserler oluştururken, %2'sinden azını ise; sağ kalım süresi 6 ay olan , diferansiye olmamış anaplastik tiroid kanserler (ATK) oluşturmaktadır. Bu nadir ve agresif tiroid kanser tipi, tiroid kanser ölümlerinin %15 - %40'ından sorumludur. Cerrahi, radyoaktif iyot ve kemoterapi uygulamaları ATK tedavisinde yeterli olmamaktadır. Alternatif olarak epigenetik çalışmalar geri dönüşümlü olduklarından dolayı son zamanlarda terapötik olarak odak noktası olmuştur. DNA'nın metilasyonu ve histon kuyruklarının asetilasyonu nukleozom yapısını değiştirerek epigenetik olarak transkripsiyonu modifiye etmektedir. Post-transkripsiyonel olarak ise; 22 nukleotid boyutlarında küçük kodlanmayan RNA'lar ekspresyona sahiptir. Bu mikro-RNA'lar (miRNA) hedef genlerin mRNA'larını parçalayarak veya translasyonu baskılayarak onkogenik ve tümör supresör düzenleyiciler olarak görev almaktadır. Sodyum valporat, epilepsi de FDA onaylı histon deasetilazı inhibe (HDACi) eden epigenetik ilaçtır. Bu çalışmamızda ATK hücre modelinde sodyum valporat'ın sitotoksik etkisi ve HDAC inhibisyonu sonucu miRNA ekspresyon değişikliklerini tespit etmeyi hedefledik

Yöntem: Sitotoksite analizi için kullanılan sodyum valporat (Dapakin) distile suda çözülmüş, 300 mM stok konsantrasyonda hazırlanmıştır. ATK modeli olarak seçilen SW1736 hücre hattı 25 ml'lik flakslarda, %10 FBS, %1 2mM L-Glutamin ve %1 Penisilin-Streptomisin içeren RPMI-1640 ortamda, %95 nem,%5 CO2 içeren 370C etüvde inkübe edilmiştir. Hücre canlılığının ve proliferasyonun kontrolü Tripan Blue boyama testi ile gerçekleştirilmiştir. Sodyum valporat'ın sitotoksik etkisi WST-8 testi ile belirlenmiştir. Hücrelere 24., 48. ve 72. saatler sonunda ölçüm yapılmak üzere, 96 kuyucuklu plaklarda üç tekrarlı olarak, 10mM - 0.01mM değişen konsantrasyonlarda ilaç uygulanmıştır. Gün sonunda Multiskan FC microplate cihazı kullanılarak formazan boya değişimi kantitatif ölçülmüştür. Çalışma ilaç uygulanmamış kontrol grubu içermektedir. Sodyum valporat'ın SW1736 hücreleri üzerindeki IC50 dozları CalcuSyn Version 2.0 yazılımı ile zaman/doz bağlı olarak hesaplanmıştır. Belirlenen IC50 konsantrasyonu uygulanmış SW1736 hücrelerinin ilişkili miRNA ekspresyonu değişiklikleri gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyon (PZR) yöntemi ile belirlenmiştir. miRNA izolasyonu, Qiagen miRNeasy Mini Kit kullanılarak, cDNA sentezi miScript II RT Kit ile gerçekleştirilmiştir. miRNA ifade değişiklikleri miScript SYBR Green PCR Kitine göre hazırlanmış reaksiyonlar ile miScript MIHS-108ZF plate kullanılarak Light Cycler 480 Enstrüman II ile tespit edilmiş

Bulgu: Sodyum Valporat'ın SW-1736 hücreleri üzerindeki sitotoksik etki zamanı 48. saat ve hücrelerin proliferasyonunu yüzde elli oranında inhibe eden dozu yani IC50 değeri 1,6 mg/mL bulunmuştur. (r= 0,93). ATK'ler hariç birçok kanser türünde tespit edilmiş tümör supresör görev yapan mir-138-5p, mir-101-3p ve mir-34a-5p ekspresyonları ATK hücrelerinde sodyum valporat uygulaması sonrası sırasıyla 3.2, 2.4 ve 2 kat artış göstermektedir. Diğer bir tiroid kanser tipi PTK lerde apoptozu indüklediği bilinen mir-148a-3p ifadesi ATK çalışmamızda ilaç uygulaması sonrası 2 kat artmaktadır. ATK teşhisinde mir-222 nin aşırı ifadesi biyo-belirteç olarak gösterilirken sodyum valporat'ın mir-222-5p ifadesini yaklaşık 4 kat kadar azalttığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Tek bir miRNA'nın, sayısız geni hedefleyerek, kanserin birçok aşamasında düzenleyici rolü bilinmektedir. Sonuc olarak; çalışmamızda HDAC hedeflenmesi ile ATK hücrelerinde tümör süpresör miRNA'ların ifadelerinin arttığı tespit edilmiştir. İyi tolere edilebilen bu epigenetik ilacın İn-vivo çalışmalar ile desteklenmesi sonucu ATK tedavisinde alternatif bir yöntem olarak önerilebileceğini düşünmekteyiz.

S12- BEYİN METASTAZI GELİŞEN BÜYÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ RETOSPEKTİF ANALİZİ

Serkan Menekşe¹

¹Manisa Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Akciğer kanseri en sık görülen ve en sık mortaliteye sebep olan kanserdir. Büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri küçük hücreli dışı akciğer kanseri tipi olup tüm akciğer kanserlerinin % 8-10 'ünü oluşturur. Büyük hücreli nöroendokrin akciğer karsinomu tanısı ile takip edilen hastalarda beyin metastazı gelişimi sık olmakta ve bu durum hastaların kısa sürede kaybedilmesine neden olmaktadır. Bu çalışmamızda Büyük hücreli akciğer karsinomu tanısı ile takip edilen ve beyin metastazı gelişen hastalar kan, radyolojik ve dermografik bulguları ile retrospektif olarak değerlendirildi ve ortalama yaşam süreleri ile bu verilerin arasındaki ilişki tek merkezli olarak incelenmesi amaçlandı.

Yöntem : Merkezimizde büyük hücreli akciğer karsinomu olup beyin metastazı gelişen 25 dosya retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı esnasındaki evresi, tanı esnasındaki tümör boyutu, beyin metastazı esnasında ekstra kranial metastaz yerleri, beyin metastaz sayısı, ECOG performans skoru, beyin metastazı esnasındaki Albümin-globülin ve yaşam süreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Sağ kalım süreleriyle tümör boyutu, beyin metastazı esnasında ekstra kranial metastaz yerleri, beyin metastaz sayısı, ECOG performans skoru, beyin metastazı esnasındaki Albümin-globülin oranı ve LDH değerleri ile ilişki olup olmadığı araştırıldı. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgu: Merkezimizde Büyük hücreli nöroendokrin Akciğer karsinomu olan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı ve beyin metastazı gelişmiş 25 büyük hücreli nöroendokrin hastası değerlendirildi. Hastaların 21 (%84) erkek 4'ü(%16) 'sı kadındı. Tanı anında 24 (%96) hasta evre 4, 1 (%4) hasta evre 3'tü. Tanı anında 10 (%40) hastanın beyinde metastazı vardı. Beyin metastaz gelişen hastaların 24(%96)'ünde, 1'(%4) inde soliter metastaz vardı. Hastaların biri hariç hepsi beyine radyoterapi aldı. Takipte hastaların 8 (%32) kemoterapi aldı., 12 (%48) hastada beyin metastazı saptandığı anda diğer organ metastazı vardı. Hastaların 6(%32)'ünde karaciğer ,20 (% 80)'inde kemik metastaz ve 25 (%100)'ünde lenf nodu metastazı vardı. Hastaların medin sağ kalım süresi 139(42-235).13 hastanın ECOG performansı 1 8 hastanın ECOG'u 2, 3 hastanın ECOG perfromans sokuru 3 ve 1 hastanın ECOG skoru 4 tü. 2 Hastada lenfopeni vardı. Tanıda 23 hastada LDH yüksek 1 hastada düşük ve 1 hastada normaldi. Sağ kalım ile LDH arasında ilişki vardı(p=0,04). Ürik ast 3 hastada düşük 21 hastada normal ve 1 hastada yüksekti ve sağ kalımla ilişki saptandı (p<0,05). Beyin metastazı sonrası sağ kalım süreleri 60(19-104) gündü. Hastanın tümör çapı ile sağ kalım arasında ilişki yoktu. ECOG performans skoru ile sağ kalım arası ilişki yoktu. Albumin globulin oranı ile sağ kalım arası ilişki yoktu.

Sonuç: Büyük hücreli nöroendokrin akciğer karsinomu mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir kanserdir. Gelişen beyin metastazlarının mortalitesi yüksek olup prognozu takip etmede bazı belirteçlere ihtiyaç vardır. Hastaların prognozunu belirlemek ve beyin metastaz gelişimini takip etmek amacıyla LDH ve ürik asit düzeyi takibi kullanılabilir ancak daha fazla hasta sayısı ile ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

S13- 65 YAŞ ÜSTÜ BEYİN METASTAZI NEDENİ İLE TAKİP EDİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRLMESİ

Engin Kut¹

¹Manisa Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Akciğer kanseri her iki cinsiyete birlikte bakıldığında hem ülkemizde hemde dünyada insidans olarak 3. sırada, mortalite de ise 1. sırada yer almaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların takipte %30'unda beyin metastazı gelişmektedir. Hem radyoterapideki gelişen tekniklere ve hemde immunoterapiler başta olmak üzere medikal tedavideki gelişmelere rağmen hastalar kısa sürede kaybedilmektedir. Yaşlı ve beyin metastazı olan akciğer kanseri hastaları ile ilgili fazla çalışma yoktur ve ayrıca bu hastalarda beyin metastazı ile prognoz arasında ilişkiyi gösteren standart bir marker da yoktur. Bu nedenle 65 yaş üstü küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı nedeni ile takip ettiğimiz hastalar ve demografik bulguları, radyolojik bulguları ve beyin metastazı tanı anındaki kan parametreleri ile bu veriler arasında ilişki olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirildi.

Yöntem : Merkezimizde 65 yaş üstü küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve beyin metastazı olan 67 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların sağ kalım süreleri ile albumin düzeyi , LDH, ürik asit düzeyi, trombosit, lenfosit sayısı, albumin -globulin oranı, metastaz yerleri, metastaz sayısı, tümör çapı ile sağ kalım arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgu: Hastaların 60'ı (%89,6) erkek, 7' si (%%10,4) kadındı. Ortalama yaşları 70,44 (SD:4,8) di. 15 (%22,4) hastada tanı anında beyin metastazı yokken takipte beyin metastazı gelişmiştir. 26 hasta (%38,8) adenokarsinom, 18 hasta (%26,9) epidermoid karsinom histolojisinde diğerlerinde ise alt tiplene yapılamamış. Hastaların 61'inde (%91) multiple , 6'sında (% 9) soliter metastaz vardı. Soliter metastazlı hastaların hiçbirisine (hastaların istememesi, komorbid durum veya tümör yerleşiminin uygun olmaması nedeni ile) cerrahi uygulanmadı. 25 hastada surrenal metastaz(%37,3) , 18 (%26,9) hastada karaciğer metastazı, 50 hastada(%74,6) kemik metastazı vardı. Hastalarda median sağ kalım süresi 200 gün(101-298). Beyin metastazı sonrası sağ kalım süresi ise 90 (52- 1279) gündü. Hastaların sağ kalım süreleri ile albumin düzeyi, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, ürik asit düzeyi, LDH düzeyi arasında bir ilişki yoktu(P>0,05). Albumin- globulin oranı ile sağ kalım süresi arasında ise anlamlı ilişki vardı(p=0.02). Albumin -globulin oranı düşük olan hastaların sağ kalım süreleri daha kısaydı.

Sonuç: Akciğer kanseri hala önemli bir mortalite sebebidir. Hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi %5'in altındadır. Bu beyin metastazı olduğunda daha düşmektedir. Tanı anında hastaların % 16 sı lokalize hastalık, %57 uzak metastaz olarak tanı almaktadır. 5 yıllık yaşam beklentisi lokalize hastalıkta %56,3 iken, metastatik hastalıkta hala %4,7 dir. Beyin metastazı onkoloji hastalarında önemli mortalite nedenlerinden biridir. Tüm kanserlerin %8 ile 10' unda takipte beyin metastazı gelişir. Akciğer kanserlerinde ise küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülmeyle birlikte, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, özellikle de adenokarsinomda daha sık olmak üzere %30 oranında görülür. Yaşlı beyin metastazı olan hastalarla ilgili fazla veri yoktur. Daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu hastalarda albumin-globulin oranı bu prognozu belirlemede kullanılabilir.

ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- İKİ FARKLI KANSER TEK PATOLOJİK TANI

Banu ÖZTÜRK¹, Arif Hakan ÖNDER¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: HCC ve AC adenokanser birlikteliğinde hepatoid differansasyon gösteren Vakanın tanısı

Bulgu: 70 yaşında erkek hasta bilinen komorbid hastalığı yok ECOG P.S.:2 olup polklinikte dış merkezde yapılan görüntülemelerinde yaygın (akciğer,karaciğer,surrenal,kemik) lezyonları olması üzerine başvurdu. Yapılan ek tetkiklerinde yaygın metastatik özellikte olan hastanın başlangıçta primer odak olarak ac deki 6.5 cm`lik kitle lezyon ve beraberinde görülen medisten LAP ve Yoğun sigara öyküsü olması nedeniyle; primer akciğer kanseri ve yaygın metastazlarıyla evre 4 olabileceği düşünüldü. Hastanın en uygun karaciğerindeki multpl kitlelerinden birtanesinde biyopsi alındı. Hastanın patoloji sonucunda; HCC ile uyumlu geldi. Hastanın tm markerları ve özellikle AFP si normal olup ELISA testleri de normaldi. Hastanın klinik ve radyolojik olarak Akciğer kanseri şüphesi devam ettiği için hem kc biyopsisi tekrara değerlendirildi hem de mediastende karinada lenf nodu örneklemesi ve endobronşiyal lezyon incelemesi açısından EBUS yapıldı. Hastanın EBUS sonucunda da HCC ile uyumlu olarak raporlandı. Mevcut klinikte Büyük akciğerde kitle lezyon ve mediasten pozitifliğiyle beraber karaciğer dışında durrenal ve kemik metastazlarıyla hastadaki Akciğer malignitesi şüphesi hala mevcuttu. Karaciğerin ve EBUS da ki lezyonu 2. kez gözden geçirilmesi istensede sonuç yine HCC olarak belirtildi. Literatür taraması sonucu hastada patolojik tanı açısından Hepatoid Adenokarsinom düşünülerek tekrar değerlendirildi ve mevcut bulgularla hepatoid adenokarsinom tanısı konuldu. Hasta bu sırada obstruktif bulguları RT rağmen progrese olması ve solunum yetmezliğine girmesi nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Hepatoid adenokarsinom, hepatoselüler karsinomaya benzer morfolojik özelliklere sahip nadir bir ekstrahepatik tümördür. Metzgeroth ve arkadaşları literatürü gözden geçirdi ve 261 hepatoid adenokarsinom vakasının klinik bulgularını özetledi. Hepatoid adenokarsinoma için en yaygın köken bölgesi midedir (% 63). Diğer menşe yerleri over (% 10), akciğer (% 5), safra kesesi (% 4), pankreas (% 4) ve uterusu (% 4) içerir.AFP yükselğiyle giden vakalarda daha fazla düşünülmesi gereken durum bu vaka özelinde HCC ve ac hepatoid adenokarsion olması sebebiyle içinden çıkılmaz bir vaka örneği olması nedeniyle bu özellikteki hastalarda bu açıdan da dikkat edilmesi önerilir.

P2- OVER ADENOKARSİNOMUNDA GEÇ NÜKS: OLGU SUNUMU

Arif Hakan Önder¹,Sema Ertürk¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç: İkinci sıklıkta görülen jinekolojik bir kanser olan ve jinekolojik kanserler arasında kadınlarda en sık ölüme neden olan over kanserinin %95'i epitel hücrelerden kaynaklanmaktadır(1) Epitelyal tümörler histolojik olarak sıklıkla seröz ve müsinöz tipte olsada daha az sıklıkta hastamızda olduğu gibi mikst tipte de görülebilir. Over kanserinde hastalığın nüksü önemli bir problemdir. Tedavi sonrası hastaların yaklaşık % 50 sinde klinik olarak tam remisyona bulguları olmasına rağmen, bu hastaların yarısında second- look laparotomide hastalık saptanmaktadır(2). Dolayısı ile uzun vadeli remisyona erişen hastaların oranı oldukça azdır. İnvaziv epitelial kanserlerin geç nüksü, özellikle de vakamızda olduğu gibi primer tedaviden 12 yıl sonraki çok geç gelişen nüksü beklenen bir durum değildir. Biz burada çok geç dönemde pelviste douglas düzeyinde büyük bir kitle, peritoneal implantlar ve Ca125 düzeyi yüksekliğiyle prezente olan geriatrik nüks over kanseri hastasının kemoterapi altında izlemine bildirmek amacıyla sunduk

Bulgu: 76 yaşında bayan hasta ilk olarak dış merkezde 2004 yılında yapılan bilateral salpingooforektomi operasyonu sonrası bilateral overlerde mikst serömüsinöz papiller adenokarsinom, lenfovasküler tümör embolisi mevcut, tanısı ile 6 kür kemoterapi almış. İlk tanı,tedavi ve takip ile ilgili ayrıntılı bilgilere teknik nedenlerle ulaşamayan hastanın preoperatif olarak yapılan görüntülemesinde; 22x16 cm pelvisi aşmış, assit veya intraabdominal lenf nodlarında büyüme saptanmamış, figo 2b tümör olarak belirlenmiş.. Hasta 2011 yılına kadar düzenli olarak yapılan poliklinik takiplerinde remisyonda over ca olarak birimizde takip edildi. 2016` ya kadar dış merkezde düzensiz de olsa yıllık takipleri olan hastamız temmuz 2016 tarihinde karın ağrısı ve iştahsızlık şikayetiyle başvurdu. Yapılan tetkiklerinde pelvik 11 cm`lik kitle ve peritoneal implantlar saptandı.Hasta nüks over kanseri olarak kabul edilip sekonder sitoredüktif cerrahi yapılması planlandı. Hastanın operasyonu kabul etmemesi ve kemoterapi almak istemesi üzerine haftalık karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi planlandı.

Sonuç: Dembo ve arkadaşlarına göre over kanserlerinde nüksün saptanması tanı sonrası hemen hemen ilk sekiz yıl içinde ortaya çıkmaktadır(4).Bizim vakamız dışında literatürde Otsuka ve arkadaşlarının yayınladığı, 25 yıl sonra paraaortik lenf nodunda nüks olan, sekonder cerrahi yapılabilmış, 54 yaşında bir vaka(5) yakın tarihli olarak bildirilmiş olsa da, bizim vakamız geriatik yaşta ve geç dönemde ortaya çıkması ayrıca geriatik değerlendirme sonrası tedavinin yönetiminin özellik göstermesi nedeniyle farklılık arz etmektedir. Geriatik onkoloji hastalarında yaş başta olmak üzere bazı nedenlerle kemoterapi tedavisinden kaçınılmaktadır.Oysa geriatik onkoloji hastalarında vakamızda olduğu gibi geç dönemde nüks ile prezente olsa dahi geriatik değerlendirme yapıp, yakın takip edilerek kemoterapi tedavisi ile izlenebileceğini düşünmekteyiz.

P3- METASTATİK KOLOREKTAL KANSERİNDE MULTİHAT KEMOTERAPİ VE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ-HİPEC İLE TAM YANIT ALINAN HASTA OLGU SUNUMU

Burcu Çakar¹, Pınar Gürsoy¹, Cengiz Yılmaz¹, Sevgi Topçu¹, Elvina Almuradova¹, Murat Karateke¹, Bülent Karabulut¹, Ulus Ali Şanlı¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Kolon kanserleri en sık görülen kanserler arasındadır. Hastaların %20 'si tanı anında metastatik olarak başvurmaktadır. Mevcut tedavi seçeneklerinin sıralı kullanımı ile 3 yıllık sağkalımlara ulaşılabilir. Hastalarda 1. Basamakta irinotekan ve oksaliplatin bazlı kemoterapiler tercih edilmektedir. Genç hastalarda ,yüksek tümör yükü, sınırdaki rezeksiyon şansı olan ,özellikle Braf ve Kras mutant hastalarda triplet rejimler ilk basamakta kullanılabilir. Biz bu bildiri oksaliplatin ve irinotekan içeren KT sonrası triplet rejim ve cerrahi tam yanıt elde ederek izleme aldığımız hastamızı sunmayı amaçladık.

Bulgu: 46 yaşında erkek hastada anemi nedeni ile tetkik edilirken kolonoskopi de sağ kolon adenokarsinom saptanması üzerine 2015 yılında sağ hemikolektomi+omentektomi+lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Patolojide T3N2M1 hastalık, omentumda 2 adet tümör depoziti ve peritoneal yüzey infiltrasyonu saptandı. Tedavi öncesinde çekilen PETBT 'de her 2 akciğerde çok sayıda 1 cm altında metastatik nodüller ,sağ parakolik alanda ve sol external alanda yumuşak doku dansiteleri gözlemlendi. Hastaya 06.08.2015 tarihinde xelox-altuzan tedavisi başlandı.6 kür sonrasında yapılan PET BT de parsiyel yanıt görülmesi üzerine tedavi 12 küre tamamlandı. PET/CT de stabil akciğer nodülleri dışında özellik saptanmadı ve hasta takibe alındı. Hastanın izleminin 12. Ayında çekilen PET BT de sol splenik flexura etrafında ,inen kolon komşuluğunda,mezenter kökü düzeyinde, pelvik peritonda ve sol external iliak arter etrafında peritoneal implantlar saptandı. Hastaya folfiri –aflibercept başlanıp 12 kür sonrasında hasta PET BT ile yeniden değerlendirildi. PET BT de akciğer nodülleri stabil ve sol external iliak alanda minimal progresyon saptanınca regorafenib tedavisi başlandı. Tedavinin 4. Ayında hastalığın progresyonu ve periton sınırlı olması nedeniyle sitoredüktif cerrahi ve HİPEC(oksaliplatin ve 5-fu) tedavisi uygulandı . Rektumdan , ince bağırsaktan alınan rezeksiyon materyalinde ve omentumdan alınan biopside adenokarsinom metastazı saptandı. Mikroskopik rezidüel hastalık nedeni ile hastaya 6 kür folfoxiri tedavisi başlandı, takipte radyolojik olarak herhangi bir tümör kanıtı olmayınca sistemik tedavisi kesildi. Hasta 08.2018 tarihinden itibaren 5 aydır hastalısız izlenmektedir.

Sonuç: Metastatik kolon kanseri tedavisinde 1. Hatta oksaliplatin ve irinotekan içeren rejimler tercih edilmelidir. Genellikle ardışık kullanımlar sonrasında palyatif amaçlı kemoterapilere devam edilmekte; triplet rejimler ilk hatta spesifik bir hasta grubunda kullanılmaktadır. Biz vakamızda oksaliplatin ve irinotekan sonrası triplet rejim ve cerrahi ile tam yanıt sağlayabildik. Genel durumu iyi hastalar için triplet rejimler sonraki basamaklarda da değerlendirilmelidir.

P4- TANI ANINDA OVER KANSERİ VE REKTUM KANSERİ OLAN OLGUDA KEMOTERAPİ VE CERRAHİ SONRASI TAM YANIT

Pınar Gürsoy¹, Burcu Çakar¹, Cengiz Yılmaz¹, Sevgi Topçu¹, Elvina Almuradova¹, Murat Karateke¹, Bülent Karabulut¹, Ulus Ali Şanlı¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Kolorektal kanserlere tanı esnasında nadiren de olsa başka primer tümörlerde eşlik etmektedir. Akciğer kanseri ve jinekolojik kanserler beraberliği en çok olan tümörlerdir . Bu tür hastalarda tedaviler hedef odağın artması nedeniyle daha zor olmaktadır .Biz bu bildiri de rektum ve over kanseri tedavisi alan hastada hem kt hem cerrahi hemde kemoradyoterapi seçeneklerini kullanarak tam yanıt elde ettiğimiz hastayı sunmayı amaçladık.

Bulgu: 57 yaşında bayan hasta, defekasyon problemleri nedeniyle yapılan kolonoskopide rektum 11-15 cm arasında lümeni daraltan kitle ve kolonda çok sayıda polip tespit edildi .Hastanın patoloji raporu rektum adenokarsinomu ile uyumlu geldi. Tarama amaçlı yapılan Torakoabdominal BTde pelvikte gros kitle ve rektumda kitle saptandı. PET BT de pelviste düzensiz sınırlı solid –kistik alanlar içeren 11*8,5*8 cm SUV max 16,8 olan kitle , anteriorunda 3,3*2,9 cm SUV max 10,9 olan hipermetabolik kitle lezyonları ,rektosigmoid kolonda SUV max değeri 15,7 olan hipermetabolik duvar kalınlaşması ve pelviste serbest sıvı saptandı. Pelvikteki kitleye yönelik trucut biopsi yapıp patolojisi primer over kanseri(seröz papiller tip)ile uyumlu geldi. Hastada neoadjuvan paklitaxel-karboplatin tedavisi planlandı.6 kür kemoterapi sonrasında PET BT’ de pelviste 3,5 cm yer yer birleşme eğiliminde olan SUV max(5-8,6)olan kitleler dışında ek bir patoloji saptanmadı. Hastaya sitoredüktif cerrahi–HIPEC uygulandı. Operasyon sırasında rektum rezeksiyon materyali iyi diferansiye adenokanser,bilateral overde orta diferansiye seröz karsinom (1,5 cm ve 4 cm),omentektomi materyalinde seröz karsinom metastazı , lenf nodlarında 1/26 lenf metastazı saptandı. Hastaya 6 kür daha pakli- karbo tedavisi devam edildi. 6 kür sonrası çekilen PET BT herhangi bir tümör kanıtına rastlanmadı. Hastaya rektuma yönelik kapesitabin ile eş zamanlı RT planlandı. En son tedavisini 25.08.2017 tarihinde alan hasta o tarihten itibaren 17 aydır hastalıksız izlenmektedir.

Sonuç: İki ayrı primer tümörü olan hastalarda tedavi seçenekleri açısından standart bir yaklaşım olmamasına rağmen özellikle prognozu belirleyen tümöre yönelik tedavi başlamak gerekmektedir . Bizim hastamızda olduğu gibi lokal ileri hastalık durumlarında her iki tümörün cerrahi ve sonrasında kemoterapi yada eş zamanlı kemoradyoterapi gibi ardışık tedavilerle hastalarda uzun süren hastalıksız sağkalımlar elde edilebilmektedir .

P5- ERİBULİN MESİLAT TEDAVİSİYLE UZUN SÜRE TAM YANITLI İZLENEN MEME KANSERİ TANILI OLGU

Elvina Almuradova¹,Murat Karateke²,Sevgi Topçu¹,Cengiz Yılmaz¹,Ulus Ali Şanlı¹,Bülent Karabulut¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ²Ege ÜniveEge Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalırsitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Eribulin Mesilat halichonrin B nin sentetik analogu olan mikrotübül gelişimini engelleyen kemoterapi ajanıdır.Faz III EMBRACE çalışmasında sağkalım avantajı ve güvenli yan etki profili gösterilen bu ilaç 2010 yılından itibaren kullanım için onaylanmıştır.Vakamız nüks metastatik ve önceki kemoterapilere iyi yanıt vermeyen meme kanseri tanılı hastada Eribulin Mesilat tedavisiyle uzun süreli tam yanıt elde edilmesinin dokumentasyonudur.

Yöntem: 60 yaş kadın hasta 11.2.2004`sol memede kitle şikayetiyle başvurusunda sol meme parsiyel mastektomi ve aksiyel lenf nodu diseksiyonu uygulanıyor.Ptololoji sonucu:En büyüğü 1.5sm,İntraduktakarsinom(İDK),İnflamatuvar özellikler,Lenf Nodu Metastazı(LNM)14/14,Estrojen Reseptörü(ER)(2++), Progesteron Reseptörü (PR) (1+), CERB-B2 (-), Kİ67 (%70).Tüm vücut taramasında uzak metastaz saptanmayan hastaya adjuvan doz yoğun ac+paclitaxel kemoterapi rejimiyle tedavi uygulandı.Ardından hastaya adjuvan Radyoterapi(RT)uygulanarak sonrasında tamokifenle hormonoterapi başlandı.2,5 yıl sonra Aromataz İnhibitörüyle tedaviye evam edildi .Toplam Hormonoterapi 10 yıla tamamlandıktan sonra hasta izleme alındı. 27.5.2014 izlemde multipl metastazları (akciğer, karaciğer, kemik) saptandı.Lezyonlara palyatif RT (t11, t12, 11-5) yapıldı ve metastazdan biyopsi planlandı.19.6.2014 karaciğer biyopsisi: meme ca metastazı, er (-), pr (-), cerb-b2 %60 (2++), fish (-)1 olarak sonuçlandı.1.hat Dosestaksel+Siklofosamid kemoterapisi başlandı,yanıtlı seyr eden hastaya idame olarak 2. Hat kapesitabin+bondronat (25.12.2104-4.8.2015)tedavisi verildi.İzlemde karaciğer lezyonları progrese olması nedeniyle 3. Hat Kapesitabin+Endoxan+bondronat (4.8.2015-4.11.2015) tedavisi aldı.Tedavi altında hastalığın tekrar progresyon göstermesi nedeniyle 4. Hat oral etoposide (4.11.2015-27.1.2016) tedavisi verildi kısa süre yanıtlı seyr etdikden sonra,akciğer metastatik lezyonlarının progrese olması nedeniyle,Şubat 2016`da akciğer meastazlarına yönelik ilk önce sterotaktik RT yapıldı ,sonra 5.HAT Eribulin Mesilat tedavisi başlandı(8.3.2016).İzlemde tümör markerları ve karaciğer,akciğer ve kemikteki metastatik lezyolarda gerileme saptandı.Hastamız halen Eribulin tedavisi altında nöropati dışında yakınma olmadan tam yanıtlı olarak izleme devam ediyor.

Bulgu: Günümüzde metastatik meme kanseri tedavisi için çok çeşitli tedavi seçenekleri bulunsa,metastatik ve daha önce bir kaç hat tedavi almış bir hastada uzun süreli yanıt elde etmek halen zordur.Etkinliği,sağkalıma katkısı Faz III çalışmalarla kanıtlanmış olan Eribulin Mesilatın aynı zamanda, diğer mikrotübül hasarı yapan ajanlara göre yan etkisi de daha az ve daha tolere edilebilirdir.Eribulin Mesilatın etki mekanizmasında diğer anti tubul ajanlarından en önemli fark tümör mikroçevresinde hipoksiyi azaltarak tümörün invazivlik kapasitesini düşürmesidir.

Sonuç: Sunmuş olduğumuz vakada hastamız yönetilebilir nöropati yan etkisi dışında yakınması olmadan 24 aydır tedaviye tam yanıtlı olarak izlenmeye devam etmektedir.Bu gibi vakalar oldukça metastatik meme kanseri tanılı hastal için daha fazla ümit yeşeriyor.

P6- ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI BENZERİ KLİNİK TABLO OLUŞTURAN KLATSKİN TÜMÖR: OLGU SUNUMU

Ali Caner Özdöver¹, Celal Alandağ¹, Elif Merev¹, Şafak Yıldırım¹, Feyyaz Özdemir¹

¹KTÜ İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji BD

Amaç: Klatskin tümör allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası karaciğer tutulumlu graft versus host hastalığı benzeri klinik ile karşımıza çıkabilmektedir.

Yöntem: (olgu sunumu)

Bulgu: ÖZET: Ana hepatik kanalların birleşim yerinde oluşabilen kolanjiyelüler kaner Klatskin tümör olarak adlandırılmaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme yapabilmekte ve genellikle bu durum araştırılırken hastalar tanı almaktadır. Akut lösemi tedavisinde Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) günümüzde önemli bir yere sahiptir. Graft versus host hastalığı (GVHH) başka bir donörden yapılan allojenik HKHN sonrası görülebilmektedir. Birçok sistemi tutabildiği gibi karaciğeri tutarak KCFT yüksekliği ile seyredebilmektedir. Olgumuz akut myeloid lösemi (AML) tanısı ile HKHN yapılmış ve takiplerinde GVHH benzeri bir klinik tablo nedeniyle araştırılırken hastada Klatskin tümör saptanmıştır. Viral enfeksiyon ajanları ve HKHN sonrası görülebilen sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) benzer klinik ve laboratuvar test sonuçları oluşturabilmektedir. Günümüzde graft versus lösemi etkisinin solid tümörlerde tedavi edici olduğu düşünülmele beraber bizim vakamızda ikincil bir primer tümör olarak karşımıza çıkmıştır.

Sonuç: Allojenik HKHN genel sistemik anti-tümöral etkinlik göstermekte ve bazı solid tümörlerin tedavisinde uygulanmaktadır. Ancak olgumuzda HKHN sonrası GVHH benzeri tablo araştırılırken ikincil bir primer tümör saptanmıştır.

P7- SIRTUİN İNHİBİTÖRLERİNDEN SİRTİNOL VE TENOVİN-6'NIN AKCİĞER KANSERİ HÜCRELERİNDE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Mesude Angın¹,Eda Doğan¹,Zafer Yıldırım¹,Zekeriya Düzgün¹,Vildan Bozok Çetintaş¹,Zuhal Eroğlu¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Sirtuin'ler (SIRT), evrimsel olarak çok iyi korunmuş NAD + bağımlı sınıf III histon deasetilaz (HDAC) enzimleri olup hücre bölünmesi, genomik stabilite, sağkalım ve yaşlanmanın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Memelilerde yedi farklı sirtuin (SIRT1-SIRT7) yaygın olarak eksprese olur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) dahil olmak üzere birçok kanserde ekspresyon düzeylerinin arttığı ve bu durumun tümör oluşum süreci, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. SIRT-1 ekspresyonunun inhibe edilmesi akciğer kanseri hücre serilerinde apoptozu indüklemiş ve radyasyona duyarlılığı arttırmıştır. SIRT inhibitörlerinden olan sirtinol ve tenovin-6'nın meme, akciğer, prostat, kronik myeloblastik lösemide ve akut myeloblastik lösemi gibi birçok kanserde SIRT enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Sirtuinler, tümör tipine, evresine ve mikroçevresine bağlı olarak kanserde tümör baskılayıcı veya tümör gelişimini hızlandırıcı olarak etki edebilmektedirler. Bu nedenle kanser biyolojisindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu ön çalışmada amacımız SIRT1 ve SIRT2 inhibitörleri sirtinol ve tenovin-6'nın KHDAK hücre serilerinde sitotoksik etkilerinin belirlenmesidir

Yöntem: Çalışmamızda H1299, HCC827 ve Calu-1 KHDAK hücre serileri kullanılmıştır. Tenovin-6; 5, 15, 30, 40 µM, sirtinol ise 5, 25, 45, 75 µM konsantrasyonlarında hücre serilerine üç tekrarlı olarak uygulanmıştır. Etkin maddeler ile 48 saat inkübasyon yapıldıktan sonra hücre canlılığı XTT analizi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak etkin madde uygulanmamış ve sadece DMSO uygulanmış deney grupları kullanılmıştır. IC50 dozları GraphPad software kullanılarak hesaplanmıştır

Bulgu: Sirtinolün IC50 değeri HCC827 hücresi için 47.72 µM ve H1299 hücresi için 71.04 µM olarak belirlenmiştir. Ancak uygulanan sirtinol dozlarının Calu-1 hücrelerinde hücre canlılığına etkisi olmadığı saptanmıştır. Tenovin-6'nın IC50 değerleri HCC827, H1299 ve Calu-1 hücre serileri için sırasıyla 17.27 µM, 50.08 µM ve 17.69 µM olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular sirtinolün HCC827 ve H1299 hücre serilerinde doza bağlı olarak hücre canlılığını inhibe ettiğini göstermiştir. Sirtinolün Calu1 hücrelerinde etkisiz olması bu hücre serisinde p53 ekspresyonunun bulunmamasına bağlanmıştır. Tenovin-6 ise tüm hücre serilerinde doza bağlı olarak hücre canlılığını inhibe etmiştir. Bu durum Tenovin-6'nın p53'den bağımsız bir yolak üzerinden etki edebildiğini düşündürmüştür. SIRT inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanılabilirliğini arttırmak için farklı hücrelerdeki etki mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir.

P8- LOKAL İLERİ HIPOFARİNKS KANSERİNDE KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİ İLE UZUN YAŞAM ELDE EDİLEN BİR VAKKA

Sevgi Topçu¹,Elvina Almurodova¹,Cengiz Yılmaz¹,Bülent Karabulut¹,Ulus Ali Şanlı¹

¹Eütf Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: 46 yaşında bayan hasta 1 yıldır disfaji ve sol servikal kitle ile nisan 2013 te başvurdu. Kbb bakısı piriform sinüste kitle biopsi scc ile uyumlu geldi.Pet bt de piriform sinüsten postkrikoid bölgeye ve proximal özefagusa uzanan hipermetabolik kitle,sol posterior servikal zincirde vasküler yapılara ve kasa invaze 5 cm lap,sağ parafaringeal lap saptandı. Hastaya 2 kür docetaksel ve sisplatin verildi. Primer kitle ve sağ parafaringeal lap tam regrese oldu. Posterior servikal lap 1,5 cm `e geriledi. Kbb bakısı normaldi. Hastaya rt ardından 3 kür daha aynı tedavi verildi.Son kontrollerinde uzak ve lokal metastaz saptanmayan hasta hala takiptedir.

Yöntem: Hipofarinks kanserleri genelde lokal ileri başvururlar. İlk başvuruda lap metastazı %65 tir.genelde eş zamanlı kemoradyasyon ile tedavi edilirler. Bulky T3,T4 yaygın lap(N2b,N2c,N3) metastazlarında indüksiyon kemoterapisi eklemek lokal rekürrensi azaltır tüm sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Bizim hastamızda ardaşık indüksiyon kt,rt sonrasında kt ile uzun sağkalım elde edilmiştir. Eş zamanlı kemoradyasyonu tolere edemeyen hastalarda etkili bir alternatif olduğu düşünülmüştür.

P9- MASLİNİK ASİT VE OLEANOLİK ASİT KOMBİNASYONU MEME ADENOKARSİNOM HÜCRELERİNDE APOPTOZU İNDÜKLER

N.Pınar Özateş Ay¹, Fatma Söğütü¹, Cansu Çalışkan Kurt¹, Bakiye Göker Bağca¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen malignite ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen bir nedenidir. Maslinik asit (2a, 3b-dihidroksolean-12-en-28-oik asit, MA), doğal olarak oluşan pentasiklik triterpenik bir bileşiktir. Zeytin prina yağının gliserit olmayan fraksiyonunda bulunan MA`in birçok insan kanser hücresinde otofaji ve apoptozun indüklenmesi yoluyla kanser hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir. Oleanolik asit (3b-hidroksi-olea-12-en-28-oik asit, OA), *Olea europaea* L., *Glycyrrhiza* sp., *Forsythia suspensa*, *Dendrobium* sp. ve diğer bitkiler de dahil olmak üzere birçok bitkiden izole edilen bir pentasiklik triterpenoid bileşiktir. Antioksidan, antiinflamatuvar, hipoglisemik ve antineoplastik özellikler de dahil olmak üzere OA`nın birçok farmakolojik aktivitesi incelenmektedir. Çalışmamızda meme adenokarsinom hücreleri üzerinde maslinik asit ve oleanolik asit kombinasyonunun sitotoksitesinin ve apoptoz üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda insan meme adenokarsinom hücrelerinin bir in vitro modeli olarak kullanılan MCF-7 hücrelerinin mililitrede en uygun hücre konsantrasyonunu saptamak için proliferasyon testi yapılmıştır. Maslinik asit, oleanolik asit ve kombinasyonlarının, MCF-7 hücre hattındaki sitotoksik etkisi WST-1 yöntemi ile saptanmıştır. Bunun için hücelere 24, 48, 72 saat boyunca maslinik asitin 6,25 mikroM, 12,5 mikroM, 25 mikroM, 50 mikroM, 100 mikroM, 200 mikroM`lık dilüsyonları ve oleanolik asitin 300 mikroM, 275 mikroM, 250 mikroM, 225 mikroM, 200 mikroM, 175 mikroM, 150 mikroM`lık dilüsyonları uygulanmıştır ve doz uygulanmayan hücreler kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Maslenik asit ve oleanolik asidin birbiriyle olan etkileşiminin değerlendirilmesi için izobologram analizi yapılmıştır. Etken maddelerin apoptotik etkileri Annexin V yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgu: MCF-7 hücreleri için en uygun hücre konsantrasyonu 6,25x10⁴ hücre/ml olarak belirlenmiştir. MA`in ve OA`in zamana ve doza bağlı IC₅₀ dozu sırasıyla 72. saat 52,06 mikroM ve 72 saat 231,15 mikroM olarak belirlenmiştir. İzobologram analizine göre kombinasyon durumunda IC₅₀ değerlerinde maddelerin birbirini sinerjistik olarak etkilediği ve maslinik asidin 52,06 mikroM olan IC₅₀ değerini 2,56 kat azaltarak 20,35 mikroM`a, oleanolik asidin 231,15 mikroM olan IC₅₀ değerini 2,45 kat azaltarak 94,01 mikroM`a düştüğü bulunmuştur. Annexin V analizine göre; MA ve OA tek başına uygulandığında kontrole göre (%3.1) sırasıyla %25,6 ve %17,2 oranında apoptotik hücre görülürken, kombinasyon sonrası %30,1 oranında apoptotik hücre görülmüştür. Sonuç olarak kontrol grubu ile madde uygulanan hücreler karşılaştırıldığında maddelerin kombine olarak uygulandığı durumda ayrı ayrı uygulandığı duruma göre daha yüksek apoptoz oranına ve düşük canlılığa sahip olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma ile MCF-7 hücrelerine MA, OA ve kombinasyonu ilk defa tarafımızdan uygulanmış olup, yeni bulgular bu kombinasyonunun meme kanseri prognozunda önemli olabileceğini göstermiştir ve meme kanseri tedavisinde öncü hedef maddeler olarak kullanılabilirliğinin ileri araştırmalar ile sorgulanması hedeflenmektedir.

P10- AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ'DE KROMOZOMAL YENİDEN DÜZENLEMELERİN TESPİTİ: STANDART SİTOGENETİK VE FISH YÖNTEMLERİ ARASINDA BİR KARŞILAŞTIRMA

Duygu Arıcan¹, Eren Arslan Davulcu², Emin Karaca¹, Güray Saydam², Haluk Akın¹, Fahri Şahin², Özgür Çoğulu¹, Nur Akad Soyer², Barış Emekdaş³, Burak Durmaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilimdalı, Hematoloji Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilimdalı

Amaç: Akut Myeloid Lösemi (AML) hastalarında elliden fazla yapısal kromozomal anomali tanımlanmakta ve erişkin hastaların yarısından fazlasında klonal kromozomal yeniden düzenlenmeler izlenmektedir. Bu değişiklikler lösemi tanısı, prognozu ve tedavi seçimi aşamalarında klinisyene yardımcı olmaktadır. Çalışmamızda; AML hastalarında spesifik kromozomal anomalilerin tespiti için sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizleri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmada Ocak 2017 - Ocak 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı'na AML ön tanısı ile başvuran 244 hasta alınmıştır.

Bulgu: 244 hastadan 40 hastada sitogenetik anomali saptanmıştır. Moleküler sitogenetik olarak 53 hastada değişiklik gözlenmiştir. FISH in normal olduğu sitogenetik anomali saptanan olgu sayısı 25'tir.

Sonuç: FISH analizi ile tespit edilen sık görülen kromozomal yeniden düzenlenmelerin etkisi çok iyi bilinse de bazen sitogenetik sonuçlar ile uyumsuzluk saptanmaktadır. Bu çalışmada bu gibi olguların oranlarının saptanması ve genetik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

P11- FARKLI KANSER TİPLERİNDE TRANSLEZYON DNA SENTEZİ GENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Zafer Yıldırım¹, Eda Doğan¹, Mesude Angın¹, Vildan Bozok Çetintaş¹

¹Ege Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Tıbbi Biyoloji ABD

Amaç: Canlı hücreler sürekli olarak çevresel mutajenler ve endojen metabolitler tarafından bombardımana tutularak genomik DNA'da ve serbest nükleotid havuzunda büyük hasarlara maruz kalmaktadır. Bazı DNA lezyonları hücresel DNA tamir yollarının sağladığı korumaya rağmen algılanmaktan kaçarak hücre döngüsünün S fazına kadar kalabilmekte ve S fazında katı Watson-Crick baz eşleşmesi gerektiren klasik polimerazların ilerlemesine engel olmaktadır. Bu lezyonların DNA replikasyonu öncesinde tamir edilmemesi replikasyon çatalının çökmesine ve sonuçta kromozomal yeniden düzenlemelerin oluşmasına, hücre döngüsünün durmasına ve hücre ölümüne neden olur. Bunu engellemek için hücrede DNA hasarı toleransı sağlayan Translezyon DNA sentezi süreci başlatılır. Replikatif DNA polimerazı bir veya daha fazla translezyon polimerazı (TLS pol) ile değiştirilerek Watson-Crick baz eşleşmesinde esneklik sağlanır ve hasarlı bölgenin replikasyon çatalı çökmeden sentezi yapılır. TLS aktivitesinin genetik kararsızlık, tümör oluşumu, ilerlemesi ve tedavi direncindeki etkileri güncel bir araştırma konusudur. Çalışmamızın amacı farklı kanser tiplerinde Translezyon DNA sentezi genlerinde meydana gelen mutasyon ve ekspresyon değişikliklerinin prognoza olan etkilerinin ortaya konmasıdır.

Yöntem: Memelilerde TLS aktivitesi bulunan polimerazlar; Pol η (POLH), Pol ι (POLI), Pol κ (POLK), REV1, Pol ζ (katalitik alt ünite REV3L and yardımcı alt ünite REV7 (MAD2L2), Pol θ (POLQ), Pol ν (POLN) ve PrimPol'dür. Çalışmamızda cbiportal üzerinden TCGA veri setleri kullanılarak bu polimerazlarda meydana gelen mutasyonlar, kopya sayısı ve mRNA ekspresyonu değişiklikleri ve bunların sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bulgu: Kanser genom atlasındaki veri setleri incelendiğinde TLS pol genlerinde kopya sayısı değişiklikleri ve yanlış anlamlı mutasyonların sık olduğu görülmüştür. Ayrıca normal doku ile kıyaslandığında bu genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinde anlamlı artış olduğu belirlenmiştir. TLS pol genlerinde en çok varyasyon gözlenen kanserler; mide, özefagus, mesane, over, akciğer, kolorektal, uterus ve meme kanserleridir. Mide adenokarsinomlarında en çok değişiklik gözlenen TLS pol genleri POLQ (%14), REV3L (%14), POLH (%13) ve POLN (%12) olmuştur. Bu değişikliklerin büyük bir kısmını gen amplifikasyonu, mRNA artışı ve yanlış anlamlı mutasyonlar oluşturmuştur. POLQ varyasyonu gözlenen olgularda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarının anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (p=0.0462, p=0.0449). Özefagus kanserlerinde POLQ (%24), POLH (%18), REV1 (%12) ve PRIMPOL (%10) oranında değişikliğe uğramıştır. POLQ mRNA artışı, POLH gen amplifikasyonu, PRIMPOL mRNA azalışı dikkat çekicidir. REV3L hastaliksız sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (p=0.0012, 9.53 ay vs 25.66 ay). Akciğer squamoz hücreli karsinomların %24'ünde POLQ geninde yanlış anlamlı mutasyon, mRNA ekspresyon artışı veya gen amplifikasyonu şeklinde değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kopya sayısı değişiklikleri ve mRNA ekspresyon düzeylerinin ilişkili olduğu gözlenmiştir. Mutasyon görülen olgularda hayatta kalma süresi daha kısa bulunmuştur.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular TLS pol genlerinin özellikle mide, özefagus ve akciğer kanserlerinde önemli fonksiyonları olduğunu göstermiştir. Bu genlerdeki değişikliklerin özellikle tedavi yanıtı ile olan ilişkilerinin araştırılması bireysel hedefli terapötik yaklaşımların seçilmesi faydalı olacaktır.

P12- LOKAL BÖLGESEL NÜKS İLE SEYREDEN OLİGOMETASTATİK BİR LARİNKS KARSİNOMU OLGUSU

Cengiz Yılmaz¹,Sevgi Topçu¹,Murat Karateke¹,Elvina Almuradova¹,Burcu Çakar¹,Pınar Gürsoy¹,Ulus Ali Şanlı¹,Bülent Karabulut¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinde nüks hastalık majör bir morbidite nedenidir ve uzun dönem sağkalımı engelleyebilmektedir. Lokal bölgesel nüksler hastaların %15-50 sinde görülebilmekte ve mortalitenin majör sebeplerindedir. Genel sağkalım kötü olup, daha evvel almış olduğu tedaviler göz önüne alınarak tedavi planlaması yapılır. Lokal bölgesel nükslerde salvaj cerrahi ve/veya kemoradyoterapi düşünülebilir. Cerrahiye ve radyoterapi yapılamadığı durumlarda genellikle sistemik kemoterapi verilir. Bu yazıda lokal bölgesel nükslerle seyretmiş olan aynı zamanda oligometastazi mevcut olan bir vakayı sunmayı istedik.

Bulgu: 60 yaşında erkek hasta; Mayıs 2016 tarihinde larinks skuamöz hücreli karsinom tanısı ile total larenjektomi operasyonu oldu. Adjuvan kemoradyoterapi aldı. Takiplerinde, yaklaşık bir yıl sonra dil kökünde nüks lezyon gelişmesi üzerine geniş eksizyon, sağ pektoral kas flebi, özefagus rekonstrüksiyonu operasyonu uygulandı. Tanı yine orta derece diferansiye SCC olarak geldi. Temmuz 2018 de ön kesici dişlerden itibaren 10. cm de nüks kitle lezyonu gelişmesi üzerine biyopsi alındı ve patolojik tanısı SCC olarak geldi. Çekilen PET-BT`de, larenks bölgesinde trakeayı %50 daraltan, 4.3x3.6 cm (SUV: 16.7) kitle tespit edildi. Sağ akciğer 4. interkostal alanda 2.8 cm (SUV: 6.2) yumuşak doku kitlesi metastaz lehine değerlendirildi. Hastaya birinci hat sistemik kemoterapi olarak sisplatin + 5-FU + setuximab başlandı. Altı kür kemoterapi sonrası nüks kitle lezyonunun %50 oranında gerilediği, interkostal yumuşak doku lezyonunun ise stabil görünümde olduğu saptandı. Kulak burun boğaz ve radyasyon onkoloji ile konsulte edildi ancak nüks kitle lezyona re-eksizyon ve/veya radyoterapi düşünülmeydi. Hastanın kemoterapisi devam edilmesi uygun bulundu.

Sonuç: Salvaj cerrahi veya radyoterapi düşünülmeyen nüks veya metastatik baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinde birinci hat sisplatin + 5-FU+ setuximab kemoterapisi etkili bir rejimdir. Nüks lezyonu mevcut olup uzak metastazi olmayan hastalarda kemoterapi ile tümör cevabı elde edildikten sonra lokal tedavilere uygunluğu mümkün ise multidisipliner bir konseyde (deneyimli kulak burun boğaz uzmanı ve radyasyon onkoloğunun olduğu) yeniden değerlendirilmelidir. Cerrahiye veya radyoterapiye uygun bulunmayan hastalarda palyatif kemoterapiye devam edilir. Oligometastatik olgularda nüks lezyonu belirgin yanıtı ise metastezektomi düşünülebilir.

P13- STAUPRİMİDE AJANININ MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çağlar Çelebi¹, Çağla Kayabaşı¹, Besra Özmen Yelken¹, Aycan Aşık¹, Röya Gasımlı¹, Eda Tayfur¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Tuğçe Balcı Okcanoğlu², Çığır Biray Avcı¹, Cumhuriyet Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., ²Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Amaç: NME2 nükleer lokalizasyon inhibitörü olan Stauprimide'in lüminal A meme kanser hücre hattı MCF-7, triple negatif meme kanser hücre hattı MDA-MB-231, meme kanser kök hücresi (BCSC) ve normal meme epitel MCF-10A hücre hatları üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma kapsamında lüminal A meme kanser hücre hattı MCF-7, triple negatif meme kanser hücre hattı MDA-MB-231, BCSC ve normal meme epitel MCF-10A hücre hattı kullanılmıştır. Stauprimide ajanının hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi-xCELLigence (RTCA-SP) sistemi ile belirlendi. CalcuSyn yazılımında IC50 dozları saptandı.

Bulgular: Stauprimide'in 72. saatte, lüminal A meme kanser hücre hattı-MCF-7 için IC50 2 uM, triple negatif meme kanser hücre hattı-MDA-MB-231 için IC50 0,85 uM, meme kanser kök hücresi için IC50 28 uM, normal meme epitel MCF-10A hücre hattı üzerinde 25 uM olarak saptandı. Stauprimide'in östrojen bağımlı ve bağımsız meme kanseri hücreleri üzerinde yüksek sitotoksik etkiye sahipken, BCSC ve normal meme epitel hücrelerine karşı sitotoksitesinin düşük olduğu belirlendi.

Sonuç: Sağlıklı hücrelere zarar vermeden meme kanser hücrelerini hedefleme potansiyeli açısından umut vericidir. İn-vivo ve faz çalışmalarının ardından kullanılacak olan kombine teröpatik tedavilerde fayda sağlanacağı ön görülmektedir.

P14- CCT137690 AURORA KİNAZ İNHİBİTÖRÜNÜN RADYOSENSİTİVİTE ETKİSİNİN GLİOMA HÜCRE MODELLERİNDE ARAŞTIRILMASI

Eda Tayfur¹, Çağla Kaybaşı¹, Besra Özmen Yelken¹, Aycan Aşık¹, Röya Gasımlı¹, Çağlar Çelebi¹, Murat Köylü², Sunde Yılmaz Süslüer¹, Tuğçe Balcı Okcanoğlu³, Çığır Biray Avcı¹, Cumhuri Gundüz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, ³Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Lefkoşa, KKTC

Amaç: Radyasyon (4Gy) ile kombine edilerek uygulanan CCT137690 Aurora kinaz inhibitörünün GBM hücre hattı T98G ve Beyin kanser kök hücre modellerinde (BCSC), inhibitörün oluşturduğu radyosensitivite doğrultusunda, apoptoz üzerindeki etkilerinin ve hücre döngüsünde meydana getirdiği değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: BCSC ve T98G hücre hatlarında, CCT137690'ın sitotoksik etkisi Xcelligence ile real-time online belirlendi. IC50 dozlarında uygulanana hücre modeline, radyoterapi uygulamaları Elektra marka lineer hızlandırıcı ile gerçekleştirildi. Su dolu fantom içinde konumlandırılan hücre hatlarına, 6MeV enerjili foton ışınları kullanılarak, ön ve arka sahalardan toplam 4Gy doz uygulandı. İnkübasyondan (72 saat) sonra, kombine uygulamanın hücre döngüsü üzerindeki etkileri BD cycletest DNA kit ile; apoptoz üzerindeki etkileri BD Pharmingen FITC Annexin V apoptosis detection kit II ile akım sitometride analiz edildi.

Bulgu: CCT137690'ın IC50 değeri BCSC hücre hattı için 7 uM olarak belirlenmiş, ileri çalışmalar için her iki hücre modeline de bu doz uygulanmıştır. T98G hücre hattında, CCT137690 uygulamasının kontrol grubuna göre apoptozu 10 kat artırmıştır. Radyasyon (4Gy) uygulanan dozda kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik saptanmazken; CCT137690 ile 4Gy kombine uygulamasının apoptotik etkisi CCT137690 uygulamasına benzer olarak arttırmıştır. Hücre döngüsü üzerine etkisi değerlendirildiğinde kombinasyon uygulamasının belirgin bir G2/M arrestine neden olduğu gözlenmiştir. BCSC hücre hattında, kontrol grubuna göre, CCT137690 IC50 değeri ile apoptoz yaklaşık 20 kat, 4Gy ile 8 kat, CCT137690 ile 4Gy kombinasyonu ile 21 kat arttığı saptanmıştır. CCT137690 uygulaması BCSC hücre döngüsünün G0/G1 ve S fazında kaos oluşturmuş, yine belirgin bir G2/M arrestine sebep olmuştur. Radyasyon ile CCT137690 kombinasyonu ise sitokinezi yüksek oranda durdurarak belirgin bir poliploidiye neden olmuştur.

Sonuç: Aurora kinaz B inhibisyonu hücre döngüsünde G2/M arresti meydana getirmekte ve poliploidiye neden olmaktadır. Ayrıca apoptozu belirgin düzeyde indüklemekte, kombine uygulama ile radyasyonun etkisi, özellikle beyin kanseri kök hücre modelinde, %32'den %88'e yükseltmektedir. CCT137690 aracılı inhibisyonun, radyasyon hassasiyetini artırarak GBM tedavisi açısından önemli klinik faydalar sağlayabileceği öngörülmektedir.

KONUŞMA ÖZETLERİ

K1- BÖBREK KANSERİNDE İMMİNÖTERAPİ

Yalçın Çırak

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Sitokinler

Yüksek doz İnterlökin- 2: %20 dolayında objektif cevap oranı (ORR) ve %8-9 tam cevap oranları bildirilmiştir. Tam cevap veren hastalardan yaklaşık 10 yıl kadar uzun sağkalımlar rapor edilmiştir. Ancak tedaviye bağlı toksisitenin neden olduğu %4'lük mortalite yaygın kullanımını sınırlandırmıştır.

İnterferon alfa: 2007 de sunitinib'in interferon alfa'ya üstünlüğü gösterildiğinden beri metastatik renal hücreli karsinom (RCC) tedavisindeki yerini kaybetmiştir.

İnterferon alfa ve bevasizumab kombinasyonu: İki ayrı randomize faz 3 çalışmada interferon alfa'nın bevasizumab ile kombinasyonu tek başına interferon alfa ya karşı progresyonsuz sağkalım (PFS) avantajı sağlamıştır.

Aşı Bazlı tedaviler

Faz 2 çalışmalarda etkinliği gösterilen 2 ayrı aşı tedavisi ile faz 3 çalışma yapılmıştır.

AGS-003 (dendritik hücre aşısı) ve İMA901'in iki farklı faz 3 randomize çalışmada sunitinib ile kombinasyonları tek başına sunitinib ile karşılaştırılmıştır. Her iki aşı kombinasyonunda tek başına sunitinib'e karşı sağkalım avantajı gösterilememiştir.

İmmün checkpoint inhibitörleri(ICI)

2015 yılında antianjiojenik tedavi sonrası progresyon gösteren metastatik RCC tedavisinde standar tedavi everolimusa karşı nivalumab'ın daha az yan etki profili ve genel sağkalım(OS) üstünlüğü (25 aya karşılık 19,6 ay, P:0,002) gösterilmesi ile birlikte RCC tedavisinde ICI ile tedavi dönemi başlamıştır.

Böbrek kanserinde immünoterapi yolculuğu ICI'nin metastatik hastalıkta standart birinci hat antianjiojenik tedavilerle karşılaştırılması ile devam etmiştir. CheckMate- 214 faz 3 randomize çalışmada nivolumab ve bevasizumab kombinasyonu sunitinib ile karşılaştırılmıştır. Kombinasyon kolunda istatistiksel anlamlı OS üstünlüğü (HR:0,68) ve ORR üstünlüğü (%39'a karşılık %32) saptanmıştır. Orta/ kötü risk grubu ve PD-L1 \geq 1 olan hastalardan oluşan alt grup analizinde OS üstünlüğü (HR:0,63) ve ORR üstünlüğü (%58'e karşılık %25) daha belirgin olmuştur. Düşük risk grubunda ise kombinasyon kolunda ORR daha düşük (%29'a karşılık %52) ve PFS daha kısa (15,3 aya karşılık 25,1 ay) olmuştur. Kombinasyon kolunda yan etki profili ve yaşam kalitesi sunitinib kolundan daha üstün bulunmuştur. Pozitif kombinasyon çalışmasından sonra metastatik RCCde birinci hat tedavide tek ajan pembrolizumab'ın etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı faz 2 çalışma yapılmıştır. Median 12 aylık takipte, ORR % 38; hastalık kontrol oranı yüzde 69 saptanmıştır. ORR, orta / kötü riskli hastalarda, düşük riskli hastalara göre ve PD-L1 pozitif hastalarda negatif hastalara göre daha yüksek (yüzde 42'ye karşı yüzde 32) saptanmıştır.

Preklinik çalışmalarda artmış vasküler endotelyal büyüme faktör'ün (VEGF) immün cevabı baskıladığı gösterilmiştir. Bu gözlemlerden yola çıkarak ICI ile antianjiojenik tedavilerin birlikte kullanımının sinerjistik etkinliği araştırılmıştır. IMotion 151 randomize faz 3 çalışmada atezolizumab ve bevasizuamb kombinasyonu metastatik RCCde birinci basamakta sunitinib ile karşılaştırılmıştır. OS sonuçları henüz olgunlaşmayan çalışmanın ara değerlendirmesinde, kombinasyon kolunda PDL-1 pozitif grupta PFS daha uzun (11,2 aya karşılık 7,7 ay) ve ORR daha iyi (%43'e karşılık % 35) bulunmuştur. Genel çalışma grubunda ise kombinasyon kolunun PFS ve ORR üstünlüğü daha hafif düzeyde olmuştur (PFS :11,2 aya karşılık 8,4 ay,HR:0,83 ve ORR: %37'ye karşılık %33).

Pozitif sonuçlardan sonra axitinib'in avelumab ve pembrolizumab kombinasyonlarının birinci basamak tedavide sunitinib ile karşılaştırıldığı iki ayrı faz-3 randomize çalışma daha yapılmıştır. OS verilerinin henüz olgunlaşmadığı avelumab axitinib kombinasyonu sunitinib'e göre hem genel çalışma grubunda hem de PDL-1 pozitif grupta istatistiksel anlamlı PFS üstünlüğü sağlamıştır. Bu sonuçlardan sonra metastatik RCCde kombinasyon tedvileri yeni 1. basamak tedavi seçeneği gibi görünmektedir.

K2- 2019 T HÜCRE NEOPLAZİLER

Ümit Yavuz MALKAN,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği

Tüm lenfoid malignitelerin %10-15 kadarını oluşturan T hücreli lenfomalar, Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre öncül T hücreli ve daha matür T hücrelerinden köken alan periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) olarak ikiye ayrılırlar. PTHL'lar için ilk sıra tedavide CHOP/CHOP benzeri rejimler ve uygun hastalarda otolog kök hücre nakli uygulaması klinikte yaygın olarak izlenen yoldur. Günümüzde, agresif T hücreli lenfoma hastalarının tedavi başarısı istenilen düzeye erişememiştir. Nüks/dirençli PTHL olgularında romidepsin, praletreksat, belinostat, bendamustin gibi çeşitli tedaviler uygulanmış ve bazı alt gruplar haricinde, tedavi başarısı yüz güldürücü olamamıştır. Yeni tanı ve nüks/dirençli T hücreli lenfomaların tedavisi için günümüzde birçok ilaç kombinasyonu çalışması yürütülmektedir. Bu çalışmaların dikkat çekici olanlarından birisi, nüks/dirençli T hücreli lenfomalarda, romidepsin ve praletreksat kombinasyonu ile genel yanıt oranlarının %71 olarak saptandığı, sonuçları 2018 yılında yayınlanan Faz 1 çalışmadır. Diğerleri ise sonuçları Aralık 2018'de yayınlanan ECHELON-2 çalışmasıdır. Bir anti-CD30 monoklonal antikoru olan (Brentuximab Vedotin) BV, 2011 yılında nüks/dirençli CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, 2017 yılında ise nüks kütanöz T hücreli lenfoma ve CD30+ mikozis fungoides tedavilerinde onay almıştı. Nüks/dirençli CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, BV'nin tek ajan olarak kullanımında %86'ya genel yanıt oranıyla, PTHL'lar arasında başarılı sonuçlar alınabilen alt tiplerinden biri olmuştu. ECHELON-2, CD30+ T hücreli lenfomalarda, CHOP tedavisindeki vinkristini çıkararak yerine BV ekleyen bir Faz 3 çalışmadır. Bu çalışmada, daha önce tedavi almamış CD30+ PTHL hastaları (452 hasta) BV+siklofosamid, doksorubisin, prednizon (A+CHP) veya CHOP kemoterapisi kollarına rastgele atanmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, A+CHP (ortanca 48.2 ay) tedavi kolu, CHOP (ortanca 20.8 ay) tedavi koluna göre anlamlı derecede uzun ilerlemesiz sağkalım (İSK) sağlamıştır (p=0.01). Aynı zamanda, 3 yıllık İSK, A+CHP kolunda %57.1 iken, CHOP kolunda %44.4 olarak bulunmuştur. A+CHP tedavisinin, genel sağkalım oranlarında da daha üstün olduğu ortaya konmuştur (p:0.024). İki tedavi kolunda da advers olay sıklığı benzer bulunmuştur. Febril nötropeni A+CHP kolunda %18 oranında izlenirken, CHOP kolunda %15 oranında izlenmiştir. Periferik nöropati A+CHP kolunda %52 oranında izlenirken, CHOP kolunda %55 oranında görülmüştür. ECHELON-2 çalışması sonucunda, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) BV'i, daha önce tedavi edilmemiş sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (sABHL) veya anjiomimmunoblastik T hücreli lenfoma (AITL) ve PTLH- spesifiye edilemeyen (PTHL-SE) dahil olmak üzere diğer CD30 ekspres eden PTHL'lı erişkinlerin tedavisinde CHP ile kombinasyon tedavisi olarak onaylanmıştır.

Özetlemek gerekirse, günümüzde agresif T hücreli lenfoma hastalarının tedavi başarı oranları, B hücreli lenfomalara göre ciddi derecede düşük kalmıştır. Aradaki bu boşluğu kapatmak için T hücreli lenfomalara yönelik kullanılabilecek, B hücreli lenfomalardaki Rituximab eşdeğeri bir ilaç yakın zamana kadar mevcut değildi. ESCHELON-2 çalışmasının

tamamlanmasıyla birlikte, aradaki bu klinik gidiş farkı, T hücreli lenfomaların bazı alt grupları için daralacak gibi görülmektedir. ECHELON-2'de, kayıtlı hastaların yüzde 70'i, yüksek CD30 ekspresyonu ile karakterize olan sABHL idi. Ancak, çalışmada gözlenen iyi klinik yanıtlar daha çok sABHL alt grubunda gözlenmiştir ve bu durum tüm hasta grubunun genel sonuçlarını da etkilemiştir. ECHELON-2'de, toplumda daha sık görülen PTHL-SE ve yaygın görülmeyen AITL gibi CD30'un zayıf ekspresyonuna sahip olan alt gruplar için, İSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fayda bulunamamıştır. ECHELON-2 çalışmasında CD30+'lığı hücrelerin %10'dan fazlasının CD30 pozitif boyanması şeklinde tanımlanmıştır. Herhangi bir sABHL vakası bu kriteri karşılayacaktır. PTHL-SE ve AITL vakalarının %50-60'ı da bu kriteri karşılayabilir. O zaman BV'i CD30+ olarak tanımlanan her T-hücreli lenfomaya ilk sıra tedavide verelim mi? Herhangi bir sABHL vakasına BV eklemek oldukça mantıklı görünmektedir ancak FDA BV'i her CD30+ T hücreli lenfomaya uygulanmasına onay vermiş olsa da PTHL-SE ve AITL hastaları için aynı şeyi söylemek daha zor olabilir. Sadece sABHL'da veya daha geniş bir endikasyonda kullanılsa da, kesin olan bir şey var ki, ECHELON-2 çalışması sonucunda 2019 yılında bazı T-hücreli lenfomaların tedavisinde ciddi bir aşama kaydedileceği anlaşılmaktadır.

K3- ORAL BİYOLOJİK AJANLARIN YAN ETKİ VE YÖNETİMİ

Mustafa KARACA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya

Oral biyolojik ajanların yan etkileri inhibe ettiği yolağa bağlı değişmekle birlikte vücudun her yerinde görülebilmektedir.Genel olarak yan etkileri kardiyak ve nonkardiyak olmak üzere 2 ye ayrılır.

1.Kardiyak Yan etkiler: En sık görülen yan etki hipertansiyon olup HT Genel insidansı, VEGF TKI ile %20-30 civarında iken VEGF MoAb ile %23.6 (Gr 3/4 7.9)'dır. Mekanizması artmış NO ve prostacyclin üretimi, vasküler rarefaksiyon ve azalmış GFR olarak özetlenebilir. VEGF hedefleyenlerde doz ayarı-çok yakın kan basıncı takibi gerekir. Altta yatan duruma göre standart farmakolojik tedavi: diüretik, B blokerler, ACE inhibitörleri, Ca kanal blokerleri, ARB'ler kullanılır.Diğer bir Kardiyotoksiste Kalp yetmezliği olup ilaçların tek ya da kombine, adjuvant, metastatikte kullanımı ile çok farklı oranda toksisite profiline sahiptir. Lapatinib tedavisinde %0.2-1.4, Sorafenib ve sunitinib ile LVEF düşmesi %5-14 arasında iken Clas II-IV KKY %8-15 oranındadır. Toksikiteyi erkenden belirleyen parametreler (BNP,görüntü vs) ile toksisite yakından izlenmelidir.Kardiyovasküler-tromboembolik Anjiyogenez inhibitörleri ile Arterial TromboEmboli, VTE, özellikle KT ile kombinasyonda artmaktadır.Tek başına TKI kullananlarda oran %1.3-1.7 arasındadır. Arteriyel tomboz nedeniyle ponatinib dikkatli kullanılmalıdır. QTc uzaması Vandetanib ile %14, nilotinib ile %1-10, crizotinib ile %4.8 oranında saptanır. Elektrolit bozuklukları hızla düzeltilmeli, QTc uzatan ilaçlarla kullanılmamalı, KC yetmezliği varsa ölçüm daha sık yapılmalıdır

2.Nonkardiyak Yan Etkiler

a)Cilt Yan Etkileri:Çeşitli mekanizmalarla meydana gelmektedir.Bu mekanizmalar 1. Hipersensitivite ve ilişkili immünolojik reaksiyonlar 2. On-target farmakoloji (mekanizma ilişkili toksisite) 3. Off-target farmakoloji (ajanın sınıfı ile ilişkili toksisite Ab veya küçük molekül TKI) 4. Toksik metabolitlerin biyolojik aktivasyonu 5. İdiyosinkratik / nadir toksisiteler veya 6.Eksajere farmakolojik yanıt 7.Değişen end-organ sensitivitesi .Toksisiteler kişisel genetik polimorfizmi yansıtır ki metabolizma, dispozisyon, immun yanıtlar, endorgan yanıtlarını kapsar Öncelikle hatırlatılmalıdır ki, KC böbrek yetersizliğinde veri sınırlıdır ve sıkı takip gerekir. Kumadin ile eşzamanlı kullanımda INR takibi yapılmalıdır. Pgp indükleyen veya etkileyen ilaçlarla kullanımda çok dikkate edilmeli ve mümkünse kullanılmamalıdır.Hipersensivite,SJS, Hipotansiyon, şiddetli ve yaygın döküntü, TEN varlığında ilaç kesilir. Dermatolojik yan etkiler EGFR TKI ile deri reaksiyonlarının insidansı: %45-100 (Gr III-IV %10) iken EGFR Ab ile ins: %88 (Gr III-IV %11), m TOR everolimus ile %45 civarındadır. Fotosensitivite: Güneşten sakınmak Koruma faktörü>30 krem-derece 2 ≥doz modifikasyonu gerekir Palmar-plantar eritrodizestezi yaşam kalitesini bozan ciddi yan etkidir Saç renk değişikliği de görülebilir. Pigment kaybı: pazopanib tedavisinde %38, cabozantinib tedavisinde %34, sunitinib tedavisinde %7-10 civarındadır. Papulo-pustuler raş, xerosis, kaşıntı, sıklıkla saç-tırnakmukozal değişiklikler yaşam kalitesini bozar. Deri reaksiyonlarını engellemek için oral tetrasklin (doxycycline/ minocycline) profilaksisi,

Xerozis için kuru deri bakımı, tırnak değişiklikleri için topikal steroid-kimyasal koter, papulopustuler raş ve ağrılı paronışide bakteriyel supernefeksiyon düşünmek ve gerekirse tedavi önerilir. Kutanöz/non-kutanöz SCC genellikle vemurafenib ilişkilidir ve tedavi öncesi detaylı deri muayenesi-gerekirse eksizyon-anal/pelvikmuayene yapılmalıdır. Tedavi kesilse de 6 ay takip gerekir

b)Gastrointestinal Yan Etkiler:Diyare EGFR, VEGFR, MEK, Raf PI3K TKI ilişkili diyare insidensi %19-36 (Gr 3-5 %6) kadardır. Mekanizma net olmamakla birlikte aşırı Cl sekresyonu veya değişen barsak motilitesi ile ilişkilendirilir.Hepatotoksisite İnsidensi %11-50 arasında iken Gr 3-4 toksisite %1-12 arasındadır. Önceden KC hasarı ile risk artar ancak yaşamı tehdit eden toksisite çok nadirdir.KCFT takibi gerekirse ara vermek/azaltmak uygulanabilir. AST/ ALT 2.5-5 kat artmışsa : tam tarama (viral-otoimmünFe yükü-diğer ilaçlar) yapılmalıdır. Grade 3 toksisitede (x5) ilaç kesilmelidir. TKİ ilişkili hepatitiste oral steroid gerekebilir.

c)Oftalmolojik Yan Etkiler: %1-38 oranında saptanır. EGFR inhibitörleri ile konjonktivit, uveit, blefarit, kuru göz, görme bozukluğu, korneal erozyonlar ve iritis, santral seröz retinopati, santral ven okluzyonu, kalıcı görme kaybı saptanabilir. Peri-orbital ödem, imatinib tedavisinde daha sık görülür.

d)Endokrin Yan Etkiler: Hipotiroidizm-Hipopituitarizm VEGFR TKI ile insidens: %4-32 arasında değişir. Özellikle Sunitinib ile tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri ve Ak'lar bakılmalıdır. Her siklus öncesi tiroid testleri bakılmalıdır ve hipotiroidi varlığında TKI dozu değişmesi gerekmez

e)Nefrolojik Yan Etkiler:Reno-vasküler yan etkiler Hipertansiyon hatta malign hipertansiyon olabilir. Proteinüri insidensi %21-63 (ağır%6.5) kadardır ve grade IV toksisitede ilaç kesilir. GFR azalması, nadir de olsa trombotik mikro-anjiyopati olabilir. VEGF inhibitörlerinde renal vasküler toksisite daha sık iken. Erlotinib, hipoMg'ye neden olabilir. BRAF inhibitörü dabrafenib ile %1'den az BY, dehidratasyon ve ateş, hipoP %7 civarında saptanır. Crizotinib, hipoP, dehidratasyona yol açabilir. Vandetanib, hipo K, hipo-hiper Ca, HT (%34), proteinüri, nefrolitiazis, dizüri, hematüri, pollaküriye yol açabilir.mTOR inhibitörü everolimus ile HT %22, proteinüri %23, hipoP saptanabilir. Temsirolimusta hipo K %6-18 oranındadır.

g)Hemopoetik yan etkiler: MoAk ilişkili ciddi nötropeni,trombositopeni olabilir. Sunitinib ve sorafenib daha selektif olan pazopanib, axitinib vecabozantinibe göre daha myelosupresif Enfeksiyonda artış-hipogamaglobulinemi saptanabilir.Sonuç olarak oral hedefe yönelik ilaç tedavileri sırasında çıkan toksisitelerde (Gr III-IV) dışında ilacı hemen kesmek yerine yan etkilerin pre-emptif veya agressif tedavisi daha uygundur. Özellikle başka etkili tedavi seçeneği az olgularda tedavi sürdürme için çaba harcanmalıdır. On-target ve off-target yan etkilerin ayırddilmesi lazımdır, sınıf yan etkileri ile yanıt arasında ilişki çok önemlidir.

Kaynaklar:

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285:1182.
2. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2011; 305:487.
3. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol 2012; 30:871.
4. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. Lancet 2016; 388:518.
5. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ Jr, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2012; 38:919.
6. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. Circulation 2003; 107:1359.
7. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. Am J Physiol 1998; 274:H1054.
8. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. Exp Physiol 2005; 90:315.
9. Carmeliet P. Manipulating angiogenesis in medicine. J Intern Med 2004; 255:538.
10. Robinson ES, Khankin EV, Choueiri TK, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors. Hypertension 2010; 56:1131.
11. Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. J Clin Oncol 2006; 24:1329.
 12. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. J Am Soc Nephrol 2010; 21:1381.
 13. Shah SR, Gressett Ussery SM, Dowell JE, et al. Shorter bevacizumab infusions do not increase the incidence of proteinuria and hypertension. Ann Oncol 2013; 24:960.
 14. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012; 30:3499.
 15. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. Ann Oncol 2017; 28:2932.
 16. Zhang ZF, Wang T, Liu LH, Guo HQ. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9:e90135.
 17. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381:303.
 18. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007; 49:186.
 19. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2009; 48:9.
 20. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. Am J Health Syst Pharm 2009; 66:999.
 21. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008; 358:1129.

22. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22:2184.
23. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003; 111:649.
24. Bollée G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:682.
25. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. Am J Kidney Dis 2007; 49:e23.
26. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13:9.
27. Ostendorf T, Kunter U, Eitner F, et al. VEGF(165) mediates glomerular endothelial repair. J Clin Invest 1999; 104:913.
28. Yeh J, Frieze D, Martins R, Carr L. Clinical utility of routine proteinuria evaluation in treatment decisions of patients receiving bevacizumab for metastatic solid tumors. Ann Pharmacother 2010; 44:1010.
29. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27:4462.
30. Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. J Natl Cancer Inst 2008; 100:282.
31. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, et al. [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. Nephrol Ther 2008; 4:602.
32. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2664.
33. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2010; 28:767.
34. Tam BY, Wei K, Rudge JS, et al. VEGF modulates erythropoiesis through regulation of adult hepatic erythropoietin synthesis. Nat Med 2006; 12:793.
35. Alexandrescu DT, McClure R, Farzanmehr H, Dasanu CA. Secondary erythrocytosis produced by the tyrosine kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. J Clin Oncol 2008; 26:4047.
36. Harshman LC, Kuo CJ, Wong BY, et al. Increased hemoglobin associated with VEGF inhibitors in advanced renal cell carcinoma. Cancer Invest 2009; 27:851.
37. van der Veldt AA, Boven E, Vroiling L, et al. Sunitinib-induced hemoglobin changes are related to the dosing schedule. J Clin Oncol 2009; 27:1339.

K4- HEKİMLERİN HUKUKİ SORUMLULUKLARI

İsmail BEYPINAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bir araştırmaya göre hemşirelerin %75,8'inin, hekimlerin %42,9'unun hasta haklarını bilmediği ortaya çıkmıştır. Sağlık, Dünya Sağlık Örgütü kuruluş yasasında yer alan tanıma göre; sağlık, sadece hastalık ve sakatlık halinin olmayışı değil, bedensel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik halidir. *Yargıtay 9. HD. bir kararında: "Doktor, meslek ve sanatını icra eden bir kimsedir. Hasta, muayene ve tedavi için kendisine müracaat ettiğinde ve doktor muayene ve tedaviye başladığı anda akdi ilişki kurulmuş olur"* ifadeleriyle doktrindeki görüşlere paralel bir açıklama getirmiştir. Tıbbi Müdahale, İnsan üzerinde tıp biliminin uygulanması ile bağlantılı her türlü müdahale olarak tanımlanması mümkün görülmektedir. Bu kapsamda teşhis, tedavi, korunma, tetkik, estetik cerrahi, adli muayene gibi faaliyetler tıbbi müdahale kavramı kapsamında kabul edilmektedir. Tıbbi müdahalenin hukuka uygunluğu için başlıca dört temel şart gerekmektedir; Müdahaleyi yapanın hekim (yetkili sağlık personeli) olması, Hastanın aydınlatılmış rızası, Endikasyon, Güncel tıp bilimine uygun olmasıdır. Bunlardan ilk üçünden birinin yokluğunun kast sorumluluğuna, dördüncüsünün yokluğunun ise taksir sorumluluğuna yol açacağı kabul edilmektedir. Hekimin Yükümlülükleri; Özen yükümlülüğü, Kişisel edim, Anamnez alma, Muayene etme, Teşhis, Tedavi, Aydınlatma ve rıza alma, Takip, Kayıt tutma, Sır saklamadır. Hekim, mesleğinin ve uzmanlık dalının standart bilgi ve becerilerine ortalama bir hekim ve uzman düzeyinde sahip olmak ve özenle uygulamak durumundadır. Özen yükümlülüğüne aykırılık taksir sorumluluğuna yol açacaktır. Hekimlik Meslek Etiği Kuralları 154'nın 13. maddesinde hekimliğin kötü uygulanması başlığı altında hatalı tıbbi uygulama (malpraktis) "Bilgisizlik, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeniyle bir hastanın zarar görmesi" olarak tanımlanmıştır. Malpraktis, hatalı teşhis, hatalı tedavi veya hatalı müdahaleden dolayı hastaya zarar vermesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hekim tanısı doğrultusunda tedaviyi yönlendirmeli ve tanısı devamlı olarak kontrol etmelidir. Aynı bulguları gösteren hastalıklar teşhis yanlışlıklarına neden olabilir. Gerekli özen gösterilmiş ise teşhisin yanlış konulması bir malpraktis oluşturmaz. Hekim, tanı, tedavi ve iyileştirme amacıyla seçeceği yöntemi belirlemekte özgürdür. Hekimlik mesleğinin icrasının temelinde bulunan "tedavi özgürlüğü", Anayasa tarafından güvence altına alınmıştır. Hekimin kayıt tutma yükümlülüğü ile tedaviyi sürdürme yükümlülüğünün asli yükümlülükler olduğu ve bu yükümlülüklerin ihlali halinde de hastanın zarar görmesi sonucunda idari, hukuki ve cezai sorumluluğun söz konusu olacağı göz ardı edilmemelidir. Kayıt tutma yükümlülüğünün ihlali halinde ispat yükü hekim aleyhine taraf değiştirir. Hekimin kamu görevlisi olması halinde görevi ihmal ile suçlanması da söz konusu olabilecektir. Rıza, açık veya zımni olarak yapılır. Sözlü, yazılı veya işaretle dahi rızanın verilebilmesi mümkündür. Hasta Hakları Yönetmeliği' nin m.28/I' deki düzenlemede; "mevzuatın öngördüğü istisnalar dışında" rızanın şekle bağlı olmadığı ilkesi benimsenmiştir. Zımni rızaya; "sessiz kalarak, yapılacak ameliyatı kabullenen; böylece bir tıbbi müdahaleye razı olduğunu belirten ve protokol defterine ameliyat konusunu yazdırarak, bunun için gerekli ücreti ödeyen, kan tahlili yapılmasını isteyen ve kan vermek için kolunu uzatan, röntgen çekirtmek için ilgili birime giden hastanın rızasını" örnek olarak gösterebiliriz. Hastanın kendisinin bilgilendirilmesi esastır. Hekimin diğer yükümlülükleri ise, Birlikçilik

yükümlülüğü, Bilgisini geliştirme yükümlülüğü, İhbar yükümlülüğü, Tarafsızlık yükümlülüğü, Salgın hastalıkları bildirme yükümlülüğü, Hastaya gereksiz harcama yaptırmama yükümlülüğü, Meslektaşlarına saygı gösterme yükümlülüğü, Ticari amaç ve reklam yasağına uyma yükümlülüğü, Tutuklu ve hükümlülere yardım yükümlülüğü, Resmi makamlardan gelmediği sürece cinsel muayene yapmama yükümlülüğü ve Zorunlu mali sigorta yaptırmama yükümlülüğüdür.

K5- MASTOSİTOZ

Prof. Dr. Ali Ünal

Mastositoz, mast hücrelerine ait gelişim düzensizliği ve bir veya birden fazla dokuda aşırı mast hücre birikimi sonucu gelişen hastalıklar spektrumunu ifade eder.

Mast hücreleri pluripotent kök hücrelerden köken alır. (CD34+,CD117+) Farklılaşmamış mast hücre progenitörleri CD34, CD13 ve CD117 ekspres ederler. Olgunlaşma esnasında mast hücreleri CD34 ile birlikte bazı reseptörleri kaybederler, ancak CD117 ve CD13 ekspres etmeye devam ederler.

Fizyolojik olarak mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri CD2, CD25 ve CD35 taşımazken, sistemik mastositozlu hastalardaki mast hücrelerinde, bu antijenler ekspres olur.

Kutanöz mastositoz: Cilde sınırlı form

Sistemik mastositoz: Cilt tutulumu ile veya olmadan multipl ekstrakutanöz organların mast hücre infiltrasyonu ile giden formudur. Erkek ve Kadınlarda eşit oranda görülür.

Çocuklarda %80 oranında cilde sınırlıdır. Yetişkinlerde sıklıkla sistemik formları hakimdir ve inatçı seyir gösterir. Cilt tutulumu ile giden form <%5 altındadır.

KIT proteinin kinaz bölgesinde yer alan “fonksiyon kazandıran” mutasyonlar, mast hücrelerinin ve bunların progenitörlerinin aşırı gelişimine yol açarlar . **ASP-816-VAL mutasyonu.**

KUTANÖZ MASTOSİTOZ

Ürtikerya pigmentosa- Makülopapüler kutanöz mastositoz

En sık formudur. Genellikle 2 yaştan önce, yetişkinlerde çoğunlukla kronik ve sistemik tutulumla beraberdir. Çoğunlukla gövdede yerleşirler. Yaygın deri lezyonları olan hastalarda antihistaminikler, PUVA, ağır olgularda topikal kortikosteroidler kullanılabilir.

Diffüz kutanöz mastositoz: İzole mastositom

Tipik bir mast hücre degranülasyon epizodudur; flushing, kusma, bulantı, ishal, taşikardi, baş dönmesi ve abdominal kramplardan oluşur. Anjioödem, döküntü, hırıltılı solunum mastositozda idiyopatik anafilaksinin tersine, nadir görülen bulgulardır. Flushing genelde yüzde ve gövdede görülür. Sadece küçük bir grup hastada tetikleyici etken tanımlanabilir.

Epizotlar genellikle yarım saat, bir-iki saat arasında sürer. Sistemik mastositozlu hastalarda bir epizottan sonra saatler günler süren yorgunluk, bozulmuş hafıza, depresif duygu durum bozukluğu gibi şikâyetleri olabilir. Mast hücre granüllerinde depolanan bir proteaz olan **triptaz**

seviyesi epizottan sonraki ilk 3 saat içinde artmış olarak tespit edilir.

Gastrointestinal Semptomlar %50 vakada vardır. Kronik zeminde ya da akut mast hücre epizodunda epigastrik ağrı, alt abdominal kramplar, bulantı, kusma, ishal görülebilir. Mast hücrelerinden salınan histamine bağlı gastrik asit hipersekresyonu özefajit, gastrit, peptik ülser gibi hastalıklara neden olabilir. İshal veya kabızlık olabilir. Agresif sistemik mastositozlu hastalarda ağır persistan ishal olabilir ve bu durum, belirgin malabsorbsiyon yapabilir.

Hafif ve orta düzeyde hepatomegali olabilir. Serum transaminazlarında artış gözlenebilir. Portal hipertansiyon ve asit nadirdir ve bu durumlar gelişirse ilerlemiş mastositozu düşündürmelidir. Kas İskelet Semptomları %70 vakada görülür. Uzun kemikler, pelvis, kostalar ve kafatası en sık etkilenen yerlerdir. Osteopeni ve osteoporoz görülebilir. Patolojik kırıklar olabilir. Musküloskeletal ağrı, mastositozlu hastalarda sıktır ve fibromyalji gibi yumuşak doku ağrısına benzer.

Postmenapozal kadınlarda, glukokortikoid tedavisi alan hastalar gibi ek risk faktörü olanlarda osteoporoz hızlanmışdır. Mastositozlu hastaların %75' inde radyografik anormallikler saptanmıştır. Jeneralize osteoporozu ek olarak kemik grafilinde sklerotik ve litik lezyonlar, kemik sintigrafilerinde ise fokal veya diffüz uptake artışı tespit edilebilir.

Hematolojik tutulum Kemik iliği incelemesi ile tespit edilir. Tanısal yaklaşımda en önemli adım, kemik iliği biyopsisinde multifokal ve yoğun mast hücre topluluklarının gösterilmesidir. Kİ de immünohistokimya ile CD25 saptanması SM tanısında önemlidir.

İndolent Sistemik Mastositoz (ISM), sistemik mastositozun en sık görülen şeklidir. Tanı SM ölçütlerine göre konur. "Urticaria pigmentosa"ya benzer deri lezyonlarıyla birlikte belirgin organomegali ve organopati olmaksızın indolent bir seyir gösterir. Prognozu iyidir. "Flushing" ve abdominal kramplar gibi semptomlar hipotansiyon ataklarına göre daha sıktır.

Kemik iliği hemen daima tutulmuştur, ancak tipik ISMda infiltrasyon boyutu oldukça düşüktür. Mast hücreleri genellikle iğ şeklinde görülürler. İzole kemik iliği mastositozu; ISM'nin nadir bir alt tipidir ve diğer organlara yayılım görülmez. Osteoporoz gelişen hastalarda kalsiyum, D vitamini ve bifosfonatlar kullanılmalıdır.

Smouldering sistemik mastositoz (SSM):

İki veya daha fazla B bulgusu ortaya çıkar. Bu B bulguları, mast hücre kitlesinin arttığına ve klonal hastalığın çeşitli miyeloid dizilere yayıldığına işaret eder. Klinik olarak SSM değişken bir gidiş gösterir. Olguların bir kısmında gidiş uzun süreli ve sessiz iken, bazı hastalarda agresif sistemik mastositoz veya başka bir hematolojik klonal hastalık gelişebilir.

SSM de sağkalım İSM'dan daha düşüktür. SSM de agresif SM veya akut lösemiye dönüşüm daha yüksektir (%18). İSM de hastalık progresyon belirteçleri; $\beta 2$ mikroglobulin, Multilineage KİT D816V varlığıdır.

Mast Hücre Dışı Klonal Hematolojik Bir Hastalıkla Birlikte Olan Sistemik Mastositoz ("SM-AHNMD"). İkinci en sık görülen alt tipidir. Bu hastalarda hem sistemik mastositoz

ölçütleri, hem de MH dışı (MPH, KMML, MDS) klonal hematolojik bir hastalığa ait ölçütler var olmalıdır. SM-MPH de %56 belirgin eozinofili vardır ve %39 FIP1L1-PDGFR pozitifdir. Olguların çoğunda mastositozla birlikte miyeloid neoplazmlar gelişir.

Agresif Sistemik Mastositoz (ASM)

Sistemik mastositozun nadir görülen bu şeklinde mast hücreleri değişik organları infiltre ederek organ disfonksiyonuna yol açarlar. Mast hücreli lösemiden farklı olarak kemik iliğindeki mast hücre oranı %20 nin altındadır. İndolent sistemik mastositoz ve “smouldering” mastositozdan farklı olarak organ disfonksiyonuna ait C bulguları görülür. En fazla etkilenen organlar karaciğer, kemik iliği ve iskelet sistemidir. Deri bulguları görülmez.

Triptaz >200 ng/ml (%40), Lösemik dönüşüm %5, Mast Hücreli Lösemi (“MCL”) %1. Agresif seyirlidir. Genellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer organları ilgilendiren ve hızlı ilerleyen organopati ile karşımıza gelir.

Kemik iliği yaymalarında mast hücre sayısı %20 nin üzerine çıkar ve diffüz ve yoğun bir infiltrasyon göze çarpar. Mast hücreleri immatür ve blast benzeri görünüme sahiptir ve/veya hipersegmente nukleusları vardır (promastosit).

Tipik mast hücre lösemisinde periferik kanda mast hücre sayısı %10’u aşar. Daha nadir olarak mast hücre sayısı %10’un altındadır ve bu tablo alösemik “MCL” varyantı olarak adlandırılır. D816V c-kit mutasyonu gösterilebilir. Prognoz kötüdür. Olguların çoğu bir yıldan az yaşarlar ve sitoredüktif ilaçlara ve kemoterapiye iyi yanıt vermezler

Mast hücre sarkomu (“MCS”)

Mastositozun çok nadir bir şeklidir. Lokal olarak sarkoma benzer tümöral gelişim gösteren mast hücreleri çok atipik görünümlüdür ve dokuda destrüksiyona yol açarlar. Başlangıçta sistemik yayılım görülme de terminal dönemde tabloyu ASM veya “MCL”den ayırmak güçtür. Prognoz çok kötüdür.

TEDAVİ

Mast hücre mediatör salınımını tetikleyen faktörlerden uzak kalınması , Mast hücre degranülasyon semptomlarına yönelik tedaviler ; kaşıntı, ürtiker, anjioödem, flushing, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, episodik anafaktik atakların önlenmesi. Mast hücre infiltrasyonuna bağlı organ disfonksiyonu (hipersplenizm, patolojik kırıklar) için önlemler alınabilir.

SİTOREDÜKTİF TEDAVİLER

Agresif, ilerleyici veya tedaviye dirençli hastalığı olanlarda mast hücre kitlesini azaltmaya yönelik sitoredüktif tedavi verilmelidir.

İnterferon- α : Semptomatik SM'de ilk sıra sitoredüktif tedavidir. Tüm SM alt tiplerinde etkilidir. Histamin salınımına bağlı sistemik semptomlarda ve kemikle ilgili semptomlarda etkilidir. Genellikle 1-3 MU SK haftada 3 gün başlanıp tolere edilirse, 3-5 MU 3-5 defa /hf²ya çıkılabilir.

Prednizon: 30-60 mg/gün tedaviye toleransı ve yanıtı arttırmak için genellikle eklenir ve 2-3 ayda azaltılır. Yanıt alındığı sürece tedaviye devam edilir.

2-Klorodeoksiadenozin (Cladribin): Mast hücrelerinin hızla azaltılması gereken durumlarda ve İFN- α dirençli / tolere edemeyen semptomatik hastalarda ilk sıra tedavi olarak kullanılabilir.

Midostaurin(PKC412): Multi kinaz inhibitör

Kinaz domain KİT mutasyonlarına etkili (D816Y ve D816V) ve masthücre kitlesini azaltıyor. İlerlemiş SM hastalarının çoğunda yüksek oranda etkili olup, MH kitlesini azaltarak organ fonksiyonlarında düzelmeye sağlar. Midostaurin ilerlemiş sistemik mastositozlu hastalarda hematolojik ve non-hematolojik organ fonksiyonlarında %60 oranında stabil ve anlamlı bir düzelmeye sağlarken bu etkisini alt tip, Kit D816V mutasyon durumu, önceki tedavi maruziyetinden bağımsız olarak yapar. Serum triptaz düzeyleri ve Kİ mast hücre kitlesinde en az %50 azalma ile genel sağkalımı uzatır.

İmatinib Mesilat

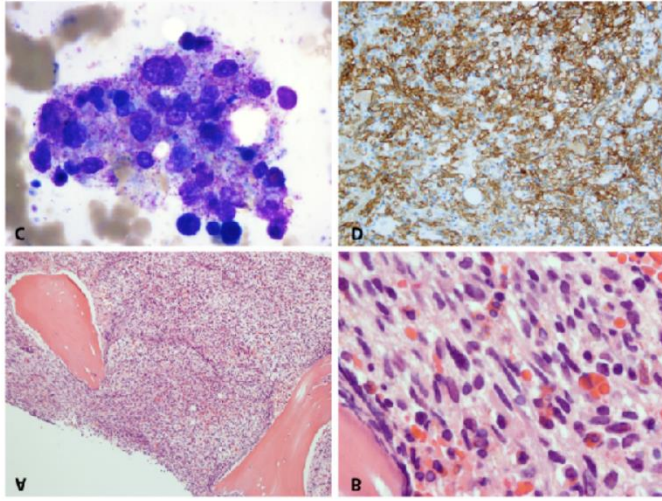
KİTD816V mutasyonu olmayan, wild-tip KIT ve transmembran F522C ve junxtamembran V560G KIT mutasyonlarında etkilidir.

Dasatinib

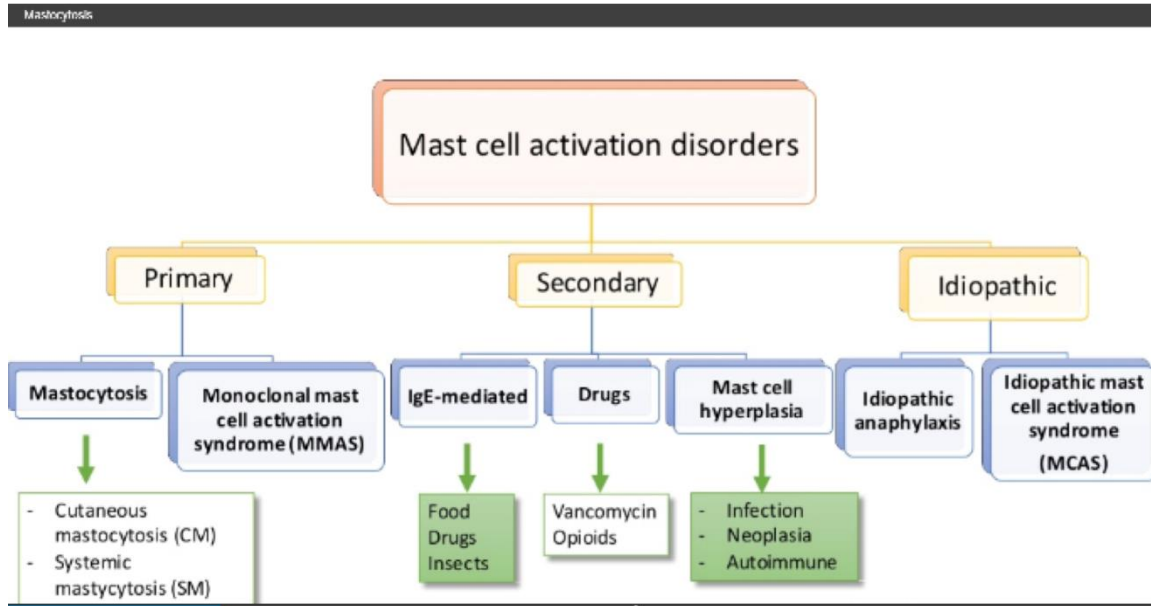
Bcr-abl,src,kit dahil diğer tirozin kinazları inhibe eder. In vitro olarak hem wild tip hem de D816V üzerine etkilidir. 33 hastalık faz 2 çalışmada (Hastaların çoğu D816V pozitif), yanıt oranı %33 olmuştur.

BLU-285

Selektif olarak KİT exon17 mutantlarını (KİTD816V dahil) inhibe eden küçük molekül kinaz inhibitörüdür.



Resim 1. Mastositoz. Histopatolojik Görünümler.



Tablo 1. Mastositoz. Mast Hücre Aktivasyonu ile ilişkili Hastalıklar

K6- METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE İMMUNOTERAPİ

ÖZET : Kolorektal kanser hem erkeke hemde kadınlarda en sık görülen 4. kanser türüdür.Kansere bağlı ölümlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.Son yıllarda immunoterapilerin kolorektal kanaserler üzerine etkileri araştırılıyor.

Kolorektal kanserlerde prognozla ilişkili olan DNA tamir mekanizmalarının günümüzde yeni tedavi olanakların önünü açmıştır. Pembrolizomabla metastatik kolorektal kanserde ilk çalışma 2015 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada MSI-H, mikrosatellit stabil (MSS) kolorektal kanserli ve MSI-H kolorektal dışı kanserli alınmıştır. Gruptaki hasta sayıları ve ORR(ortalama cevap oranı) sırasıyla 11,21,9 ve % 40,%0,%71'ti. İlk grupta PFS ve GS ' ye ulaşılammış olup, 2. grupta medyan PFS ve GS 2.2 ve 5.0 ay dı. (18). Bu durumun MSI-h tümörlerde tümör başına yaklaşık 500 kat fazla mutasyon olduğu düşünüldüğünde bu grubun çok daha fazla immünojenik olup immünoterapiye de yanıtli olabileceği görüşü ile bağdaşmaktadır.

Faz 2 checkmate 142 çalışmasında daha önce tedavi almış ileri evre MSI-H veMSS kolorektal kanserli hastalarda tek ajan nivolumab ile nivolumab ipilimumab kombinasyonu etkinliği araştırılmıştır. Sırasıyla bu tedavileri alan hastalarda MSI-h hastalarda ORR % 25.5 ve % 33.3' tü. ASCO 2017'de sunulan verilere göre nivolumab aalan hastalarda ORR, 12 aylık progresyonsuzluk oranı vw 12 aylık sağkalım oranları % 31, %48 .4 ve % 73.8' di. Elde edilen sonuçlar da hasanın PD-L1 ekspresyonu, BRAF, KRAS mutasyon durumu ve Lynch Sendromu öyküsünden bağımsızdır. 2018 de güncellenen sonuçlara göre nivolumabın tam yanıt oranlarının %3 ten % 9' a yükseldiği görüldü. PFS eğrisinin bir noktada düz seyir izlemesi de bu ajanın bu ajanın süregelen bir etki gösterip hastalığı kontrolaltında tuttuğunu kanıtlamaktadır. 18 aylık PFS % 44 tür.(20)

Diğer bir faz 1-2 çalışmasında RAS- wild tip olan 9 hastada setuximab ile pembrolizumab kombinasyonunun yan etki ve yanıt oranları değerlendirildi. 6 hastada 16 haftayı geçen stabil hastalık elde edildi. (21). bütün bu verilerde mevcut kombinasyon faz 2 çalışmalarda da dha geniş bir şekilde değerlendirilecektir.

NCCN sadece MSI-H tümörlerde pembrolizumabı 3 haftada bir 2mg / kg yada 200 mg tek ajan olarak , nivolumabı da 2 haftada bir 3 mg / kg yada 240 mg 2 haftada bir dozunda önerilmektedir.

Çok merkezli bir faz 2 çalışma daha önceden platin bazlı kemoterapi almış metastatik7 rezeke edilemeyen anal kanser tanılı 39 hastada nivolumabın 2 haftada bir 3mg / kg dozunda etkinlik ve güvenliği test edilmiştir. Intent-to-treat analizlerinde 37 hastanın 9 unda yanıt elde edilmiş. Ve bunların 2 sinden tam yanıt elde edilmiş. 17 hastada stabil hastalık görüldü. Ciddi yan etki gözlenmeyen grupta anemi, raş, halsizlik ve hipotroidi en sık görülen grade 3 tan etki oldu.

İleri evre kolorektal kanserli hastalarda yapılmış olan 23 hastanın olduğu bir çalışmada MEK inhibitörü kobimetinib ve Anti- PD-L1 inhibitörü Atezolizumab kombinasyonu tedavisi değerlendirilmiştir. ORR % 17 saptanmış olup 5 hastada stabil hastalık, 4 hastada parsiyel hastalık elde edilmiştir.bu 4 hastanın 3 ü MSS kolorektal kanserli hastalardı. MEK inhibitörleri tümörü infiltre eden CD8+ T lenfositleri arttırırken MHC 1'in upregülasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle MEK inhibitörleri ile Anti- PD-L1 ajanların kombine kullanımının sinerjik olarak etki edip uzun yanıt sürelerine imkan vermelerinin altında bu yolaklaryatıyor olabilir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden MSI-H grubunun fayda gördüğü aşıkarak olmakla beraber MSS hastalarında da az oranda da az oranda fayda görmüştür. Bu nedenle MSI statüsü dışında predikdif belirteçlerinden ne olabileceği sorusunun aranmaktadır. Bu bağlanda “ immünoscore“ adında bir skortlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem tümörün

öbeğinde ve invaziv marjinde CD3+, CD8+, CTL'lerin ve CD3+, CD45RO+ hafıza T hücrelerinin dansitesinin bir ölçümü olup 0 (düşük seviyede immün infiltrasyon) 'dan 4 (yüksek seviyede immün infiltrasyon)'e kadar skorlanıyor. Yüksek immünoskor yüksek PD-L1 seviyeleri ile ilişkili olup standart kemoterapiye daha iyi yanıt anlamına gelmektedir. Aynı zamanda standart kemoterapinin sonuçları immünoskor ile MSS statusundan daha çok koreledir. Bu bağlamda güncel çalışmalar aynı prediksyonu immünoterapi için de araştırmaktadır. Aynı zamanda immünoskoru 3-4 olan yüksek immün infiltratlı tümörü olanların MSI statusundan bağımsız olarak anlamlı düzeyde uzun, hastalığa spesifik rekürrens oranlarına sahip oldukları düşünülmektedir.

Evre 2,3 ve 4 kolorektal kanserli hastaları içeren 9 hastanın alındığı bir adoptif T hücre çalışmasında CD4+ T hücre infüzyonu kullanılmış olup 4 hastada tam yanıt, 4 hastada stabil yanıt, 1 hastada da parsiyel yanıt elde edilmiştir.

Aşı bazlı çalışmalar adjuvan ve ileri evre hastalıkta denenmiştir. Bunlar arasında OncoVAX ve Newcatle hastalık virüsü kullanılmış aşı (NDV) sayılabilir. Bir metaanalizde rekürrensiz intervalde Onc VAX ile % 23_+ 13 iyileşme olduğu (p:0.05) sonucuna varılmıştır. Faz 3 bir çalışmada karaciğer metastazı olan ileri evre kolorektal kanserli hastalarda metastektomi yapılmış olanlarda GS' ya da PFS katkısı gösterilemezken alt grup analizlerinde primeri kolon olan hastalarda GS ve PFS katkısı ortaya konulmuştur. (GS için HR3.3, P: 0.042; PFS için HR: 2.7, p: 0.047). Aynı etki primeri rektum olan hastalarda gösterilememiştir.

K7- METASTATİK MESANE KANSERİ İKİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNE VINFLUİN İLE BAŞLARIM

Şahin Laçın,

Diyarbakır Gazi Yaşargin EAH, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Diyarbakır

Metastatik mesane kanseri ikinci basamak tedavisinde NCCN rehberinde immünoterapi ajanları ön sıralarda yer almakta[1]. Günümüzde pembrolizumab tam onay almışken, atezolizumab, durvalumab ve avelumab FDA tarafından hızlandırılmış onay (accelerated approval) almış durumda ve pembrolizumabtan sonra tercih listesine girmiştir[2-5]. ESMO rehberinde ise tam tersi durum görülmekte, metastatic mesane kanserinde vinflunine kemoterapi ajanı ilk sırada önerilirken herhangi bir immünoterapi ajanı önerilmemektedir[6].

Bu rehberler arasında ki uyumsuzluğun nedeni tam analaşılamasada, ESMO rehberine immünoterapi ajanlarının girmemesinin yapılmış çalışmaların standartı değiştirmeye yetmemesi olduğu düşünülmekte. İlk olarak atezolizumab ile başlarsak, IMvigor 210 çalışması, iki kollu bir çalışma, sisplatin uygun olmayan hastaların ilk basamak tedavi olarak atezolizumab almış olduğu tedavi kolu, diğer tedavi kolu ise platin tedavisi almış hastalar ikinci basamak tedavi olarak atezolizumab almışlardı. Hastaların sisplatin uygun olmayan hastalarda medyan sağkalım süresi 15.9 ay, IC2/3 hastalarda 12.3 ay ve IC0/1 hastalarda 19.1 ay saptandı. Ancak, bu sonuçlar PD-L1 ekspresyonunun yüksek olduğu hasta grubunda sağkalım süresinin daha kısa olması anlamında geliyordu normal şartlarda immünoterapilerde genel bilinen bilgi ile çelişen bir sonuç olarak görülmekte[7].

Metastatik mesane kanseri tedavisinde ikinci basamakta atezolizumab ile yapılan faz 3 çalışması IMvigor 211 adlandırılmış ve kemoterapi ile karşılaştırıldığı bir çalışma idi. Atezolizumabın ikinci basamakta gösterdiği etki ve elde ettiği etkileyici sonuçlar doğrultusunda tasarlanmıştı, ancak istenen sonucu vermedi ve atezolizumab kemoterapiden üstün olduğu gösterilemedi. Atezolizumab kolunda genel sağkalım medyan 11.1 ay, kemoterapi kolunda 10.6 ay olarak saptandı($p=0.41$)[8].

Pembrolizumab ile yapılan metastatik mesane kanseri ikinci basamak tedavi faz 3 çalışmada, pembrolizumab kemoterapiye üstün olduğu saptandı, pembrolizumab kolunda genel sağkalım medyan 10.3 ay, kemoterapi kolunda 7.4 ay olarak saptandı($p=0.002$). Ancak bu çalışmanın bir çok eleştirilen yönü var, bunlardan biride alt grup analizlerde hastaların kemoterapi ajanlarına dağılımının dengeli olmadığı idi. Pembrolizumab kolunda özellikle Bellmunt ve arkadaşlarının belirlediği risk skorlama sisteminin bir parçası olan ve sağkalım üzerine ciddi etkisi olduğu değerlendirilen karaciğer metastatik hastaların oran olarak vinflunine kolunda çok daha fazla sayıda olması, ayrıca 2 risk faktörü olan hasta sayısının vinflunin kolunda daha yüksek sayıda olduğu tespit edildi, bu durum kemoterapi kolunun kötü çıkmasının nedenleri olarak düşünülmektedir. Diğer taraftan, ek analizlerde hiç sigara içmemiş hastalar, PD-L1 ekspresyonunun $<1\%$ ve karaciğer metastazı olan hastalarda pembrolizumab kemoterapiye karşı açık üstünlük gösterilemedi[2].

Nivolumabın etkinliği bu hasta grubunun ikinci sıra tedavisinde bir faz 2 çalışma ile gösterilmeye çalışıldı. Genel sağkalım 8.74 ay olarak saptandı, ancak alt grup analizlerde PD-

L1 ekspresyonun <%1 olduğu hastalarda sağkalım süresi 5.95 ay, PD-L1 ekspresyonun ≥%1 olduğu hastalarda ise 11.3 ay olarak saptandı. Ek olarak, bu çalışmada ilaç yan etkisine bağlı olarak 3 ölüm vakası bildirildi[9].

Vinflunin tedavisinin metastatik mesane kanserinde kullanımına dair iki adet faz 2, bir adet faz 3 çalışma bulunmaktadır. Vinflunin ile yapılan faz 3 çalışmada vinflunin ve BSC ile plasebo ve BSC karşılaştırıldı, medyan sağkalım süresi vinflunin ve BSC ile 6.9 ay, plasebo ve BSC kolunda ise 4.3 ay olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.0227)[10]. Vinflunine bağlı en önemli yan etkileri arasında yüksek oranda nötropeni görülmesine rağmen febril nötropeni oranı %6 olarak bildirildi. Vinflunine bu çalışma ile Avrupada metastatik mesane kanseri ikinci basamakta kullanım onayı aldı. Daha sonra birçok ülkede gerçek yaşam verileri paylaşılan vinfluninin bu hasta grubunda etkin olduğu teyit edildi[11-18].

Sonuç olarak vinflunin metastatik mesane kanserinin ikinci basamak tedavisinde faz 3 çalışma ile etkin olduğu kanıtlandı. NCCN rehberinde kategori 1 tedavi olarak önerilen pembrolizumabın vinflunin ile kafa kafaya karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle Avrupa ve Amerikada ikinci basamak tedavi önerileri arasında farklılık bulunmaktadır diye düşünülüyor. Yukarıda bahsedilen nedenler ve ülkemizin Avrupa ülkeleri grubunda bulunmasından dolayı metastatik mesane kanseri tedavisinin ikinci basamağında Vinflunin ile başlanması daha uygun olacaktır.

Referanslar

1. Flaig, T.W., et al., *NCCN guidelines insights: bladder cancer, version 5.2018*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2018. **16**(9): p. 1041-1053.
2. Bellmunt, J., et al., *Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma*. N Engl J Med, 2017. **376**(11): p. 1015-1026.
3. Sharma, P., et al., *Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(3): p. 312-322.
4. Powles, T., et al., *Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma*. 2017, American Society of Clinical Oncology.
5. Apolo, A.B., et al., *Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(19): p. 2117.
6. Bellmunt, J., et al., *Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2014. **25**(suppl_3): p. iii40-iii48.
7. Necchi, A., et al., *Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study*. Ann Oncol, 2017. **28**(12): p. 3044-3050.
8. Powles, T., et al., *Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet, 2018. **391**(10122): p. 748-757.
9. Hammers, H.J., et al., *Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(34): p. 3851-3858.
10. Bellmunt, J., et al., *Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced*

- urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.* Ann Oncol, 2013. **24**(6): p. 1466-72.
11. Retz, M., et al., *Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience.* BMC Cancer, 2015. **15**: p. 455.
 12. Medioni, J., et al., *Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study.* BMC Cancer, 2016. **16**: p. 217.
 13. Pistamaltzian, N., et al., *Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group.* Anticancer Drugs, 2016. **27**(1): p. 48-53.
 14. Holmsten, K., et al., *Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis.* Oncol Lett, 2016. **12**(2): p. 1293-1300.
 15. Hussain, S.A., et al., *VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland.* Int J Oncol, 2017. **50**(3): p. 768-772.
 16. Vaughn, D.J., et al., *Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study.* Cancer, 2009. **115**(18): p. 4110-7.
 17. Culine, S., et al., *A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen.* Br J Cancer, 2006. **94**(10): p. 1395-401.
 18. Castellano, D., et al., *Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice.* BMC Cancer, 2014. **14**: p. 779.

K8- DERİ LENFOMALARI

Nalan Neşe

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Deri, lenfomaların en sık ektranodal tutulum alanlarından birisidir. Sekonder tutulabildiği gibi primer kutanöz lenfomalar (PKL) da görülebilir (**Tablo 1**). Tanı sırasında non-kutanöz tutulum göstermeyenler kutanöz lenfomalar PKL olarak değerlendirilir. Tüm kutanöz lenfomalarda evreleme çalışmaları yapılmalı ve primer ya da sekonder olup olmadığı ayırt edilmelidir. Nodal lenfomalardan farklı olarak PKL'lerin %73'ü T hücrelidir. Bunların %50'sini mikozis fungoides ve ilişkili Sezary sendromu oluşturur. İkinci sıklıkta ise CD30 pozitif lenfoproliferatif hastalıklar yer alır. Diğer antiteler göreceli seyrek olmakla birlikte bir kısmı net olarak tanımlanmış, bir kısmı ise heterojen olduğundan ve özellikleri netleşmediğinden DSÖ, 2016 sınıflamasında geçici antiteler olarak yer almaktadır.

Kutanöz lenfomaların tanısında klinik özellikler önemli bir yer tutar. Lezyonların spontan regresyonu, ani başlangıcı ya da progresif olması gibi seyir özellikleri yanı sıra lezyonların yama, plak, nodül, papül ya da eritrodermi gibi klinik görüntüleri ayırıcı tanıyı yönlendirir. Bu özelliklerden bağımsız PKL tanısı konulamaz. Histopatolojik incelemede ise neoplastik hücrelerin boyutu ve epidermotropik, dermal ya da subkutanöz gibi infiltrasyon paterninin önemi vardır. İmmunohistokimyasal incelemeye sıklıkla, nadiren de klonalite çalışmalarına gereksinim doğar. Mikozis fungoidesin büyük hücre transformasyonu olduğunda ya da tümör evresine geçtiğinde sistemik tedavi gerektirdiğinden bu aşamanın tanınması önemlidir. Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar ise genellikle iyi gidişli ve sistemik tedavi gerektirmeyen, ancak hem tedavi hem de prognoz açısından farklı antitelerle ayırıcı tanıda sorun olabilen lenfomalardır. Diğer PKL'ler içerisinde bulunan Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma (THL) adındaki özellikleri gösterir ve bu nedenle sistemik kemoterapi gerektirir. Primer kutanöz $\gamma\delta$ THL ise agresif bir lenfoma olarak tanımlanmasına karşın, son yıllarda indolent seyirli olgular bildirilmektedir. Bu nedenle bu lenfomaların heterojen bir grup olduğu düşünülmektedir. Primer kutanöz akral CD8+ THL büyük hücre morfolojisine karşın, düşük proliferasyon aktivitesi ve mükemmel prognoza sahiptir, ek tedavi gerektirmez. Subkutanöz pannikülit benzeri THL'ya göreceli daha sık rastlanır ve genellikle iyi prognozludur, ancak sistemik tedavi gereksinimi olan olgular bildirilmiştir. Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalığın bilinmeyen bir antijene verilen klonal bir yanıt olarak düşünülmektedir. Henüz özellikleri tam olarak ortaya konmadığından tanının bütün koşulları sağlayan olgularla sınırlandırılması önerilmektedir.

B hücreli neoplazileri tüm PKL'lerin %25'ini oluşturur. Bunlar içerisinde follikül merkez hücreli lenfoma ve marjinal zon lenfoma iyi prognozlu grupta yer alırken bacak tipi Diffüz büyük B hücreli lenfomalar sistemik tedavi gerektirirler.

Tablo1: Primer kutanöz lenfomalar (Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, 2016)

<p>Primer Kutanöz NK/T Hücreli lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikozis fungoides/Sezary sendromu • Hydroa vacciniforme-benzeri lenfoproliferatif hastalık • Primer kutanöz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> – Lenfomatoid papülozis – Primer kutanöz ABHL • Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma • Primer kutanöz $\gamma\delta$ T hücreli lenfoma • <i>Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma</i> • <i>Primer kutanöz akrall CD8+ T hücreli lenfoma</i> • <i>Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık</i> 	<p>Primer Kutanöz B Hücreli lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer kutanöz marjinal zon lenfoma • Primer kutanöz follikül merkez hücreli lenfoma • Diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi
<p>Deriyi primer tutabilen diğer NK/T Hücreli lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma • Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip • Periferik T hücreli lenfoma, NOS 	<p>Deriyi primer tutabilen diğer B hücreli lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none"> • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

İtalik yazılılar geçici antitelerdir.

K9- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İMMUNOTERAPİ

Akciğer kanseri tüm dünyada en yüksek mortaliteye sahiptir ve kanser ölümlerinin %19'undan sorumludur. Erkeklerde tüm kanser ölümlerinin %24'ü Akciğer kanserine bağlıdır.

Erkeklerde en sık kanserden ölüm nedenidir. Kadınlarda kanser ölümlerinin %14'ü akciğer kanserine bağlıdır. Kadınlarda ikinci sıklıkta kanserden ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) en sık görülen akciğer maligniteleridir ve Akciğer kanserlerinin %75-80'lik kısmı oluşturmaktadır. Son yıllarda giderek artan bilgi birikimi ve immün sistemin kanser ile olan savaşta öneminin giderek artması nedeniyle akciğer kanseri tedavisinde de immün sistem aracılı tedaviler kullanılmaya başlanmıştır.

Son 5 yılda KHDAK tedavisinde immunoterapi klasik sitotoksik tedavilere kıyasla progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajları ile tedavinin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Rutin pratiğimize hızlıca giren ve daha farklı noktalarda daha da girmeye devam edecek gibi görünen tedavi seçeneklerimiz immün kontrol noktası inhibitörleridir(İKNİ). İKNİ'ler aktive sitotoksik T lenfosit üzerinde bulunan PD-1 veya tümör üzerinde bulunan PD-L1' yönelik geliştirilen ajanlardır . Pratiğimizde yer alan ajanlar; PD-1 reseptörleri inhibe eden Nivolumab, Pembrolizumab ve PD-L1 inhibe eden Atezolizumab, Durvalumab'tır.

Nivolumab, birinci basamak tedavi sonrasında progrese olan, yassı hücreli veya dışı KHDAK hastalarında çalışılmıştır. Checkmate-057, metastatik non-skumoz KHDAK'de Nivolumab'ın etkinliği dosetaksel ile karşılaştırılmıştır. PD-L1 ekspresyonu %1'den fazla olanlarda genel sağ kalımda avantaj var iken, ekspresyon olmayanlarda ise genel sağkalım avantajı yoktur. Ancak yanıt süresi Nivolumab kolunda daha uzun ve yan etkiler daha azdır. Yine Checmate-017 çalışmasında, yassı hücreli akciğer kanserinde 2. basamak tedavide PD-L1 ekspresyonundan bağımsız etkinliği gösterilmiştir. 2. basamak tedavide; PDL-1 ekspresyonundan bağımsız KHDAK tedavisinde önerilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; tümör mutasyonel yük fazla olan yassı hücreli ve dışı KHDAK'de birinci basamak tedavide Nivolumab/ ipilimumab çalışılmıştır. PL-L1'den bağımsız olarak kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. 1. Basamak tedavide tümör mutasyonel yük fazla olan KHDAK'de Nivolumab+ ipilimumab önerilmektedir.

Pembrolizumab, 1. Basamak tedavide monoterapi etkinliği Keynote- 024 çalışması ile gösterilmiştir. PDL-1 ekspresyonu %50'den fazla olan yassı hücreli veya dışı KHDAK'de sitotoksik kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. NCCN kılavuzunda PD-L1 %50'den fazla olanlarda 1. Basamakta kategori 1 öneri olarak önerilmektedir. Ayrıca 1. Basamak tedavide yapılan keynote-189 ve 021 çalışmalarında PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak Pembrolizumab+ kemoterapi uygulaması kemoterapiye üstün bulunmuştur. 1.basamak tedavide kemoterapi ile kombinasyonu kategori 1 düzeyinde önerilmektedir. Ayrıca keynote407 çalışmasında yassı hücreli KHDAK'de 1. Basamakta Pembrolizumab+ Carboplatin/paklitaksel çalışılmıştır ve PD-L1'den bağımsız olarak etkinliği gösterilmiştir. 2. Basamak tedavide PD-L1 ekspresyonu %1'den fazla olanlarda Pembrolizumab ekindir. KEYnote 010 çalışması ile FDA onayı almıştır.

Atezolizumab etkinliği 2. Basamakta PD-L1'den bağımsız olarak gösterilmiştir ve NCCN kategori 1 öneri olarak önermektedir. 1. Basamakta yapılan IMPower 150 çalışmasına yassı hücreli dışı KHDAK'de atezolizumab/ bevacizumab+ kemoterapi, kemoterapi+bevasizumab ile kıyaslanmıştır ve sağkalım avantajı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada; EGFR ve ALK mutasyonu mevcut hastalar da dahil edilmiştir ve mutant hastalarda da atezolizumab kolunda progresyonsuz sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bu da birinci basamakta tirozkinaz inhibitörü altında progrese olan hastalarda 2.

Basamak için uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkarmaktadır. 2.basamak tedavide PD-L1 seviyesinden bağımsız olarak etkinliği OAK çalışması ile gösterilmiştir.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri akciğer kanseri başta olmak üzere birçok malignitede giderek daha fazla kullanıma girmektedir. Tedavi etkinliğini predikte edebilecek arayışlar sürmektedir. Önümüzdeki süreçte daha fazla çalışma ile KHDAK'de etkinliklerini farklı kombinasyonlarda görmeye devam edeceğiz.

Referanslar:

1. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
2. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer
5. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed death ligand-1 immunohistochemistry: friend or foe? *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:326-331
6. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015;11:1307-1326
7. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.