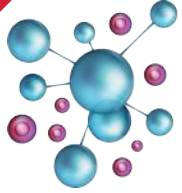




DoubleTree
by Hilton
ŞANLIURFA



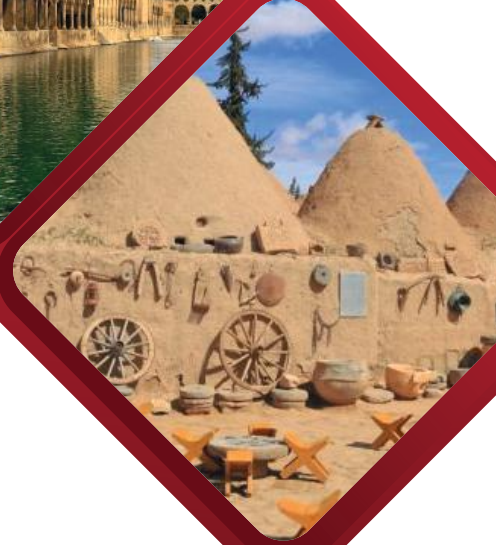
24-25
Ekim
2025



MHD
MULTİDİSİPLİNER HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM SEMPOZYUMU

BİLDİRİ KİTAPÇIĞI





FORTUNA
EVENTS

İÇİNDEKİLER

Yönetim Kurulu	3
Bilimsel Program	4
Sözel Bildiriler	10
GRIm Skoru ile Multiple Myelom Tanılı Hastalarda Sağkalım ve Klinik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Dr. Mustafa DURAN	11
Distinctive Subtype of t(14;18)-Negative Follicular Lymphoma with 1p36 Deletion: A Multidisciplinary Case Evaluation Dr. Ammar Yasir ABDALLAH	13
VEXAS SENDROMU: Romatoid Artrit ve İşitme Kaybı Eşliğinde Görülen Nadir Olgu Dr. Alara ATAACAR	15
Hematolojik Malignitelerde Tanı ve Takip Sürecinde FISH, Sitogenetik ve Moleküler Yöntemlerin Birlikte Kullanımının Klinik Önemi: Vaka Serisi Dr. Gülçin KERİMOVA	19
Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomada Dairesel Rna CFL1'in Ekspresyonunun Değerlendirilmesi Dr. Gülçin GÜNDEN	21
Aile Hekimliğinde Hematolojik Maligniteler için Sevk Kararını Destekleyen Algoritma Tasarımı: E-Nabız Tabanlı "Alarm Bulgu" Paneli Dr. Sena AKBAŞ	24
Comparison of Topical Oral Benzydamine, NAHCO3 and Ankaferd Hemostat Mouthwash Products for the Prophylaxis and Treatmont of Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Patients with Hematologic Malignancy Dr. Nermin KENİ BEĞENDİ	27
AML Olgusunda FLT3 Geninde Ekzon 14 ITD Varyantının Moleküler Tanısı: Fragman Analizi ve Sekanslama ile Yaklaşım Dr. Javid GULUYEV	31
Klasik Yöntemlerin Değeri: Multiple Myeloma'da 1279 Olguluk Sitogenetik ve FISH Analizlerinin Tanısal Katkısı Dr. Emre AKBAŞ	33
İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfoma Vakalarının değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Dr. Esra KİRİKTİR	35
Çoklu İlaça Dirençli İmmun Trombositopenide Romiplostim Tedavisi; Tek Merkez Deneyimi Dr. Ebru KAVAK YAVUZ	39
Hematolojik Kanserlerde Biyobankalamanın Rolü: Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Biriminden Elde Edilen Bulgular Dr. Gizem ÖNDER	44
Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Hastalarında Mir-107 Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması Dr. Gözde FİDAN	46
Multipl Miyelom İlişkili Vertebral Kırıklarda Erken Balon Kıfoplasti Uygulamasının Klinik Sonuçları Dr. Yaşa Gül MUTLU	48

YÖNETİM KURULU

Dernek Başkanı

Prof. Dr. Mustafa ÇETİNER

Başkan Yardımcıları

Prof. Dr. Meltem KİLERCİK

Prof. Dr. Beyhan DURAK ARAS

Araştırma Sekreteri

Doç. Dr. Deniz GÖREN

Genel Sekreter

Dr. Ayşegül ÖZTÜRK KAYMAK

Sayman

Doç. Dr. Asu Fergün YILMAZ

Üyeler

Prof. Dr. Bülent ANTMEN

Prof. Dr. Fatma TANELİ

Doç. Dr. Derya DEMİR

24 EKİM 2025, CUMA

ANA SALON

11:30 - 13:00

Öğle Yemeği



11:45 - 12:00

AÇILIŞ

Konuşmacı: Dr. Mustafa ÇETİNER

12:00 - 13:15

OTURUM 1: MHD ULUSLARARASI OTURUMU
International Multidisciplinary Hematology Session

Oturum Başkanları: Dr. Özkan ALATAŞ, Dr. Cem AR, Dr. Taha BAHSİ

12:00 - 12:30

Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma

Konuşmacı: Dr. Juan FLORES MONTERO

(Department of Hematology University of Salamanca)

12:30 - 13:00

Practical Considerations for MRD Testing

Konuşmacı: Dr. Dan PAYNE

(James Cook University Hospital Immunology)

13:00 - 13:15

Tartışma

13:15 - 13:30

Kahve Molası



13:30 - 14:30

OTURUM 2: MHD ULUSLARARASI OTURUMU
International Multidisciplinary Hematology Session - II

Oturum Başkanları: Dr. Tefvik AKOĞLU, Dr. Nükhet TÜZÜNER, Dr. Mehmet ERTEM

13:30 - 14:00

From Laboratory to Clinician: How to Increase Workflow Efficiency in PNH Diagnosis and Monitoring

Konusmacı: Dr. Liam WHITBY (President of UK NEQAS FCM)

14:00 - 14:30

Cardiovascular Diseases in MDS

Konuşmacı: Dr. Ioannis KOTSIANIDIS

(Professor of Hematology, Democritus University of Thrace)

14:30 - 16:00

OTURUM 3: ALL' DE TANI, PROGNOZ VE TEDAVİ TAKİBİ

Oturum Başkanları: Dr. Haluk DEMİROĞLU, Dr. Mehmet TURGUT, Dr. Uğur ÖZBEK

14:30 - 14:45

ALL'de Genetik Manzara

Konuşmacı: Dr. Müge SAYITOĞLU

14:45 - 15:00

ALL'de MRD Takibi

Konuşmacı: Dr. Meltem KILERCİK

15:00 - 15:15

ALL Tanısına Patolojik Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Nalan AKYÜREK

15:15 - 15:30

ALL'de Kök Hücre Tedavileri ve Nakil Sonrası Yeni Tedaviler

Konuşmacı: Dr. Bülent ANTMEN

15:30 - 16:00

Tartışma

16:00 - 16:15

Kahve Molası



16:15 - 18:00

OTURUM 4: KLL'YE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Oturum Başkanları: Dr. Tülay TECİMER, Dr. Oral NEVRUZ, Dr. Meltem Olga AKAY

16:15 - 16:30

KLL Patogenezi ve Hedefe Yönelik Yeni Tedavi Yolları

Konuşmacı: Dr. Işın KUZU

16:30 - 16:45

Ayırıcı Tanıda Akım Sitometrinin Yeri

Konuşmacı: Dr. Fatma TANELİ

16:45 - 17:00

KLL 'de Tanı, FISH'ten Moleküllere

Konuşmacı: Dr. Sevgi IŞIK

17:00 - 17:15

KLL'de Güncel Hedefe Yönelik Tedaviler

Konuşmacı: Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK

17:15 - 17:30

Richter Transformasyonu Tanı ve Tedavisi

Konuşmacı: Dr. Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU

17:30 - 18:00

Tartışma

18:00 - 19:00

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE DİSİPLİNLER ARASI EŞGÜDÜM TOPLANTISI BEKLENTİ VE SORUNLARIN BELİRLENMESİ

Oturum Başkanları: Dr. Hayri ÖZSAN, Dr. Öner DOĞAN, Dr. Ajlan TÜKÜN, Dr. Taner ÖZGÜRTAŞ

Panelistler

Hematoloji Bakış Açısı: Dr. Arzu AKÇAY, Dr. Ahmet Kürşad GÜNEŞ, Dr. Hande Tuğba KARAYEL

Patoloji Bakış Açısı: Dr. Nalan NESE, Dr. Nazan ÖZSAN

Genetik Bakış Açısı: Dr. Beyhan DURAK ARAS, Dr. M. Cengiz YAKICIER

Akım Sitometri Bakış Açısı: Dr. Nilüfer BAYRAKTAR, Dr. Burak Y. ÇİMEN, Dr. Çiğdem SÖNMEZ

B SALONU

18:00

SÖZEL BİLDİRİLER OTURUMU

Oturum Başkanları: Dr. Ercüment OVALI, Dr. Ali ÜNAL, Dr. Salih AKSU, Dr. Özden HATIRNAZ NG,
Dr. Zihni Ekim TAŞKIRAN

Jüri Başkanları: Dr. Mehmet YILMAZ, Dr. Ece ONUR, Dr. Mesude DEMİR

Jüri Üyeleri: Dr. İnci ALACACIOĞLU, Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK, Dr. Erdal KURTOĞLU,
Dr. Muzaffer KEKLİK, Dr. Tayfur TOPTAŞ, Dr. Nur AKAD SOYER, Dr. Hüseyin Saffet BEKÖZ, Dr. Ant UZAY,
Dr. Mesut TİĞLIOĞLU, Dr. Tuğcan ALP KIRKIZLAR, Dr. Atakan TEKİNALP, Dr. Fatoş Dilan KÖSEOĞLU,
Dr. Neslihan MANDACI ŞANLI, Dr. Yaşa Gül MUTLU, Dr. Ayşe UYSAL

NOT: Jüri üyeleri oturum boyunca sunumları dinleyerek ayrı ayrı değerlendirecek ve puanlayacaktır.
En iyi bildiri ödülü kongre kapanış oturumunda ilan edilecektir.

SB-01	Dr. Mustafa DURAN	
SB-02	Dr. Ammar Yasir ABDALLAH	
SB-03	Dr. Alara ATAACAR AYDINOĞLU	
SB-04	Dr. Gülçin KERİMOVA	
SB-05	Dr. Gülçin GÜNDEN	
SB-06	Dr. Sena AKBAŞ	
SB-07	Dr. Nermin KENİ BEĞENDİ	
SB-08	Dr. Javid GULUYEV	
SB-09	Dr. Emre AKBAŞ	
SB-10	Dr. Esra KIRIKTİR	
SB-11	Dr. Ebru KAVAK YAVUZ	
SB-12	Dr. Gizem ÖNDER	
SB-13	Dr. Gözde FİDAN	
SB-14	Dr. Yaşa Gül MUTLU	

35

NOT: Her sunum 7dk, sunum ardından yapılacak tartışma da 3dk sürecektir.

08:30 - 10:00

OTURUM 5: YAŞLI AML HASTALARINA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Oturum Başkanları: Dr. Osman İLHAN, Dr. Zafer GÜLBAŞ, Dr. Mine HEKİMGİL

- | | |
|---------------|--|
| 08:30 - 08:45 | AML Tanısında Patolojik Değerlendirme
Konuşmacı: Dr. Derya DEMİR |
| 08:45 - 09:00 | AML Tanı ve Takibinde Akım Sitometrinin Rolü
Konuşmacı: Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR |
| 09:00 - 09:15 | AML'de Genetiğe Dayalı Güncel Risk Sınıflaması
Konuşmacı: Dr. Ayşegül ÖZTÜRK KAYMAK |
| 09:15 - 09:30 | FLT3 Pozitif Yaşlı AML ve FLT3 Pozitif AML-M3 Tedavisi
Konuşmacı: Dr. Volkan KARAKUŞ |
| 09:30 - 10:00 | Tartışma |

10:00 - 10:45

OTURUM 6

Oturum Başkanları: Dr. Levent ÜNDAR, Dr. Şule Mine BAKANAY ÖZTÜRK

- | | |
|---------------|--|
| 10:00 - 10:30 | Hematolojik Hastalıkların Tanısında Yeni Kan Sayımı Parametrelerinin Yeri
Konuşmacı: Dr. Meltem KILERCİK |
| 10:30 - 10:45 | Tartışma |

10:45 - 11:00

Kahve Molası



11:00 - 12:00

OTURUM 7: MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA TANI, PROGNOZ VE TEDAVİ TAKİBİ

Oturum Başkanları: Dr. Fahri ŞAHİN, Dr. Pınar ATA, Dr. Ayhan Gülsan SUCAK

- | | |
|---------------|--|
| 11:00 - 11:20 | KML'de PH Dışı Diğer Genetik Anomaliler
Konuşmacı: Dr. Onur EROĞLU |
| 11:20 - 11:40 | Yeni ELN Kılavuzunda Neler Değişecek?
Konuşmacı: Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU |
| 11:40 - 12:00 | Tartışma |

12:00 - 12:30

UYDU SEMPOZYUMU: SYSMEX

Oturum Başkanı: Dr. Mustafa YENEREL

Yeni Nesil Hematoloji Parametrelerinin Klinik Yansımaları

Konuşmacı: Dr. Kerem SELÇUK



12:30 - 13:30

Öğle Yemeği



13:00 - 13:30

YEMEK ARASI SOHBETİ: MEDYA VE SAĞLIK

Oturum Başkanı: Dr. Mustafa ÇETİNER

Konuşmacılar: Dr. Mesude DEMİR, Dr. Konca KUMKUM

13:30 - 15:00

OTURUM 8: YÜKSEK DERECELİ LENFOMA – DBBHL

Oturum Başkanları: Dr. Burhan FERHANOĞLU, Dr. Selami Koçak TOPRAK, Dr. Sibel BERKER KARAÜZÜM

13:30 - 13:45

Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfomalarda Güncel Sınıflama ve Tanısal Patolojik Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Ayşegül ÜNER

13:45 - 14:00

Yüksek Dereceli Lenfoma Sınıflamasında Genetik Testlerin Rolü

Konuşmacı: Dr. Ajlan TÜKÜN

14:00 - 14:15

Yeni Tanı Yüksek Dereceli B Hücreli Lenfomaların Tedavisine Genetik Yaklaşım

Konuşmacı: Dr. Pinar TIĞLIOĞLU

14:15 - 14:30

Relaps/Refrakter Yüksek Dereceli Lenfomalarda Tedavi Yaklaşımı

Konuşmacı: Dr. Ferda CAN

14:30 - 15:00

Tartışma

15:00 - 15:30

Kahve Molası



15:30 - 16:45

OTURUM 9: DÜŞÜK DERECELİ LENFOMA – FOLİKÜLER LENFOMA

Oturum Başkanları: Dr. Mehmet SÖNMEZ, Dr. Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK

- | | |
|---------------|---|
| 15:30 - 15:45 | Foliküler Lenfoma Patogenezi ve Tedavi Hedefi Olabilecek Yolaklar
Konuşmacı: Dr. Süheyla BOZKURT |
| 15:45 - 16:00 | Düşük Dereceli Lenfomada Genetik Belirteçler ve Güncel Yenilikler
Konuşmacı: Dr. Beyhan DURAK ARAS |
| 16:00 - 16:15 | Relaps Refrakter Foliküler Lenfomada Kemoterapisiz Tedavi Mümkün mü?
Konuşmacı: Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK |
| 16:15 - 16:45 | Tartışma |

16:45 - 17:45

MHD GENÇ AKADEMİSYENLER ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI VE ÇALIŞMA İLKELERİNİN BELİRLENMESİ

Oturum Başkanları: Dr. Nilgün SAYINALP, Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ, Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

Hematoloji Çalışma Grubu

Patoloji Çalışma Grubu

Genetik Çalışma Grubu

Akım Sitometri Çalışma Grubu

17:45 - 18:15

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Oturum Başkanı: Dr. Nurcan ALHAN

Konuşmacı: Dr. Selin BERK

Sözel Bildiriler

GRİM SKORU İLE MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARDA SAĞKALIM VE KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa DURAN¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji

Amaç:

GRİM (Gustave Roussy Immune) skoru, başlangıçta immünoterapiye aday kanser hastalarını belirlemek amacıyla geliştirilmiş olup, sonraki çalışmalarda çeşitli solid tümörlerde prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, GRİM skorunun Multiple Myelom (MM) tanılı hastalarda sağkalım ve klinik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem:

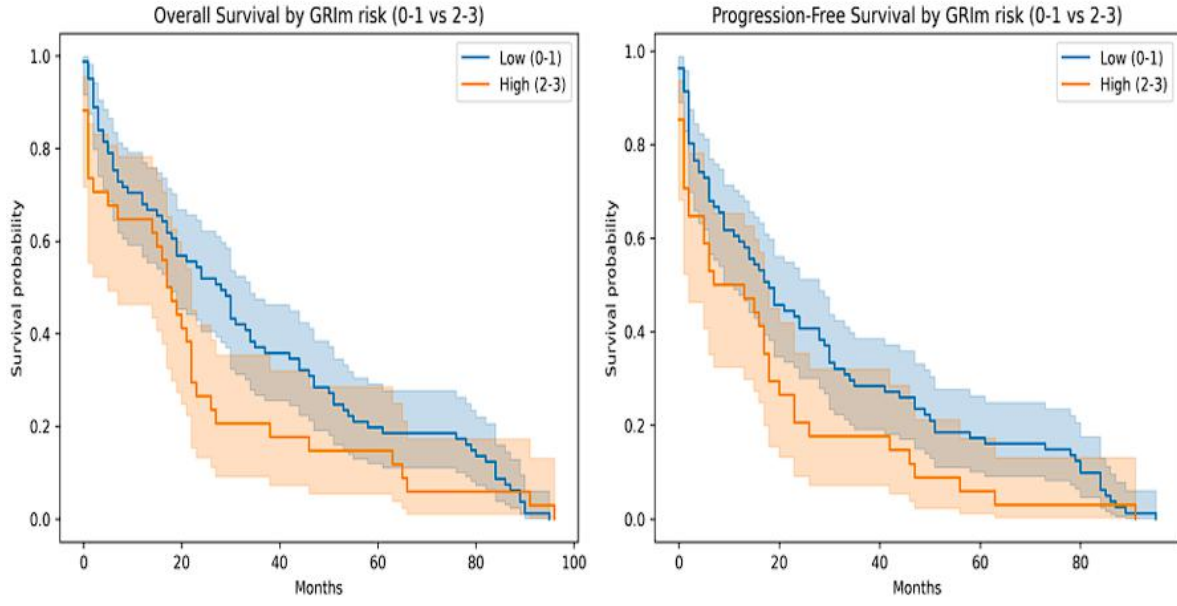
Çalışmaya MM tanısı almış yetişkin hastalar dahil edildi. GRİM skoru; serum albümin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) temel alınarak hesaplandı. Hastalar GRİM skoruna göre düşük risk (0–1) ve yüksek risk (2–3) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirildi ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. Klinik ve biyokimyasal parametrelerle olan ilişkiler Mann–Whitney U, Ki-kare/Fisher testleri ve Benjamini–Hochberg düzeltmesi ile analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya toplam 105 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 67.7 yıl. Medyan PFS 28 ay ve medyan OS 22.0 ay olarak hesaplandı. Yüksek GRİM skoru olan hastalarda PFS süresi anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p \approx 0.041$). OS açısından yüksek GRİM grubunda olumsuz yönde eğilim gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p \approx 0.16$) (Şekil 1). GRİM skoru ile çeşitli biyokimyasal ve klinik parametreler arasında serum kreatinin ($r \approx +0.30$, $p \approx 0.0036$) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ($r \approx +0.30$, $p \approx 0.0054$) pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdi. ISS ve B2mg arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç:

GRİM skoru, MM hastalarında özellikle progresyonsuz sağkalımı öngörmede anlamlı bir prognostik belirteç olabilir. Ayrıca yaş, böbrek fonksiyonu, inflamatuvar durum ve beslenme göstergeleriyle güçlü korelasyonlar göstermektedir. Bu nedenle, GRİM skoru MM hastalarının risk sınıflandırması ve bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında pratik ve etkili bir araç olarak kullanılabilir.



Şekil 1:GRIm skoru PFS ve OS analizi

A DISTINCTIVE SUBTYPE OF T(14;18)-NEGATIVE FOLLICULAR LYMPHOMA WITH 1P36 DELETION: A MULTIDISCIPLINARY CASE EVALUATION

Dr. Ammar Yasir ABDALLAH¹, Dr. Selin BERK¹, Dr. Mustafa ÇETİNER¹

¹*Department of Hematology, Acibadem Hospital in Maslak, Türkiye*

Introduction

Follicular lymphoma (FL) is the second most common non-Hodgkin lymphoma in adults, typically defined by the t(14;18)(q32;q21) translocation leading to BCL2 overexpression. However, approximately 10–15% of FL cases lack this hallmark rearrangement and represent genetically and clinically distinct subtypes. In 2009, Katzenberger et al. described a distinctive t(14;18)-negative FL variant characterized by diffuse growth, frequent CD23 positivity, and deletion of chromosome 1p36, often localized to inguinal lymph nodes and associated with an indolent clinical course. Recognition of this subtype requires a multidisciplinary diagnostic approach combining clinical evaluation, histopathology, immunophenotyping, and molecular genetic testing. This case illustrates the diagnostic pathway, molecular confirmation, and favorable outcome of such a patient.

Purpose

To present a rare t(14;18)-negative FL case with 1p36 deletion, highlight the diagnostic challenges encountered during histopathologic evaluation, demonstrate the role of molecular genetics in confirming the diagnosis, and emphasize the value of multidisciplinary collaboration among hematology, pathology, and genetics in accurately diagnosing and managing such cases.

Case Presentation

A 52-year-old woman has presented with a painless swelling in the left inguinal region that had persisted for over a year. She had no B symptoms or systemic manifestations. An initial lymph node biopsy was interpreted as reactive hyperplasia. She was later referred to our center, Acibadem Hospital in Maslak, for reevaluation. Histopathological examination revealed diffuse infiltration of small to medium lymphoid cells with residual follicles. Immunohistochemistry showed positivity for CD20, CD10, and BCL6, with strong CD23 expression and weak, heterogeneous BCL2 staining. CD5 and cyclin D1 were negative. Fluorescence in situ hybridization (FISH) testing confirmed absence of t(14;18) and identified deletion of chromosome 1p36, establishing the diagnosis of t(14;18)-negative follicular lymphoma with 1p36 deletion. PET-CT revealed localized disease confined to the inguinal region (Ann Arbor stage I). Bone marrow biopsy revealed no infiltration. The patient received involved-field radiotherapy only, achieving complete metabolic remission and remaining disease-free at 18 months of follow-up.

Discussion

This case typifies the clinicopathologic and genetic features described by Katzenberger et al. (2009) in their cohort of 35 patients, of whom 80% presented with inguinal involvement, 75%

were CD23 positive, and 93% harbored 1p36 deletion without t(14;18). Our patient's findings—inguinal localization, diffuse growth pattern, CD23 positivity, weak BCL2, and 1p36 deletion—align precisely with this subtype's defining features. From a multidisciplinary standpoint, the case underscores the importance of integrating pathology, hematology, and molecular genetics. Without molecular confirmation, the diffuse pattern and weak BCL2 could have led to misclassification as marginal zone lymphoma or DLBCL, resulting in inappropriate treatment. Instead, accurate genetic diagnosis enabled curative radiotherapy alone. The deletion of 1p36 likely involves tumor suppressor genes such as TNFRSF14, CHD5, and CASZ1, indicating a distinct oncogenic pathway independent of BCL2 rearrangement. Clinically, these cases have an indolent course and excellent outcomes when localized, contrasting with advanced-stage classical FL. This case contributes to growing evidence that t(14;18)-negative, 1p36-deleted FL represents a reproducible and clinically relevant subtype. Its recognition is crucial not only for diagnostic accuracy and treatment selection but also for advancing understanding of alternative molecular mechanisms in follicular lymphoma.

VEXAS SENDROMU: ROMATOİD ARTRİT VE İŞİTME KAYBI EŞLİĞİNDE GÖRÜLEN NADİR OLGU

Dr. Alara ATAACAR¹

¹Acıbadem Üniversitesi

Özet

VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) sendromu, UBA1 geninde edinilmiş somatik mutasyon sonucu gelişen, otoinflamatuvar ve hematolojik özelliklerin bir arada bulunduğu nadir bir sendromdur (1–3). Klinik spektrumu geniş olup en sık ateş, kutanöz lezyonlar, kondritis, pulmoner infiltratlar ve sitopeniler ile karakterizedir (4).

Giriş

VEXAS sendromu ilk kez 2020 yılında Beck ve arkadaşları tarafından, son yıllarda hematoloji ve romatoloji alanında dikkat çeken yeni bir otoinflamatuvar sendrom olarak tanımlanmıştır(1). Hastalık, X kromozomu üzerinde yer alan UBA1 (Ubiquitin-like Modifier Activating Enzyme 1) geninde edinilmiş somatik mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyon, hematopoetik kök hücrelerde protein ubiquitinasyon yollarında bozulmaya ve sitoplazmik vakuolizasyon gelişimine neden olmaktadır (3). Patofizyolojik süreçte ubiquitin-bağımlı protein yıkım mekanizmasının aksaması, miyeloid hücrelerde displazi, inflamatuvar sitokin üretiminde artış (özellikle IL-6, TNF- α , IFN- γ) ve sistemik inflamatuvar yanıtın kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (1).

Klinik olarak sendrom, tipik olarak ileri yaş erkeklerde ortaya çıkmakta ve otoinflamatuvar belirtiler (ateş, döküntü, kutanöz vaskülit, kondritis, pnömoni, artrit) ile hematolojik anomalilerin (anemi, lökopeni, trombositopeni, miyelodisplastik sendrom gelişimi) bir arada görülmesiyle karakterize olmaktadır (4). Hastaların önemli bir bölümünde cilt, akciğer, kulak ve kıkırdak dokularında inflamatuvar tutulum; laboratuvar tetkiklerinde ise yüksek akut faz reaktanları ve sitopeniler dikkat çekicidir. VEXAS sendromu sıklıkla romatoid artrit, relapsing polikondritis, Sweet sendromu, poliarteritis nodoza veya sistemik vaskülitik sendromlar gibi hastalıklarla klinik olarak karıştırılabilir; bu nedenle tanı çoğu zaman gecikebilmektedir (1).

Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler, VEXAS sendromunun multisistemik, progresif ve potansiyel olarak mortal seyirli bir hastalık olduğunu göstermiştir. 2025 yılında Al-Hakim ve ark. tarafından bildirilen 720 olguluk analizde, mortalite oranı %30–50 arasında bulunmuş; hastalığın en sık komplikasyonları arasında miyelodisplastik sendrom (yaklaşık %35–40), venöz tromboemboli (%36 civarı) ve tekrarlayan inflamatuvar alevlenmeler yer almıştır (4,5). Ek olarak, hastalıkta görülen klonal hematopoetik bozukluklar, inflamasyonun sürekliliğine ve tedaviye dirençli seyrine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle VEXAS, günümüzde otoinflamatuvar sendromlar ile klonal hematolojik hastalıkların kesişim noktasında yer alan özgün bir klinik sendrom olarak değerlendirilmektedir.

Amaç

Romatoid artrit tanısı ile izlenmekteyken tekrarlayan pnömoni, progresif sitopeniler ve işitme kaybı gelişen olguda VEXAS sendromunun tanımlanması, bu tablonun heterojen klinik seyri ve sistemik tutulum çeşitliliğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Romatoid artrit (RA) tanısı olan 71 yaşında erkek hasta, 2022 yılından beri sık tekrarlayan pnömoni ve alveolit atakları nedeniyle Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takip edilmekteydi. Ataklar subfebril ateş, öksürük ve efor dispnesi ile seyreden, radyolojik incelemelerde bilateral yamalı infiltrasyonlar ve alveoler konsolidasyon alanları saptanan, antibiyotik tedavilerine geçici yanıt veren tekrarlayıcı alveolit şeklindeydi.

Hastanın laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de özetlenmiş olup giderek derinleşen lökopeni, anemi ve trombositopeni nedeni ile hasta Hematoloji tarafından değerlendirildi. Anemi etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde hematinik eksiklik ve hemoliz lehine bulgu saptanmadı. Anemi etiyojisine yönelik Mart 2023'te yapılan özofagogastroduodenoskopide eroziv özofajit ve antral gastrit izlendi; kolonoskopi normaldi.

Hastanın öyküsünde 2019–2020 yıllarında genital, abdominal, servikal ve inguinal bölgelerde ortaya çıkan verrüköz papüler lezyonlar nedeniyle Dermatoloji tarafından takipli olduğu ve kriyoterapi uygulandığı öğrenildi. Ayrıca 2006 yılında sakral bölgede seboreik keratoz tanısı aldığı belirtildi. Ek olarak hastada 2008 yılından itibaren ilerleyici işitme kaybı öyküsü mevcuttu. Muayenede sağ dış kulak yolu ve timpanik membran doğal, sol dış kulak yolu ise cerrahi olarak obstrükte idi.

Kasım 2024'te derinleşen sitopeniler nedeniyle kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gerçekleştirildi. Kemik iliği orta derecede hipersellüler olup hücre/yağ oranı 65/35, granülositer/eritroid oranı 3–4/1 idi. Blast artışı olmaksızın her 3 hücre serisinde artış ve displazi izlendi. Granülositer seri orta derecede artmış olup matürasyon göstermekteydi. Hücre morfolojisinde iri ya da küçük miyelosit, metamiyelosit, hiposegmentasyon (psödopelger-hüet anomalisi) ile birlikte segmentasyon anomalileri, nükleer çıkıntılar ve nadir hipogranülasyon gözlemlendi. Eritroid seri orta derecede artmış olup hücrel irileşme ve nükleer düzensizlikler mevcuttu. Megakaryositler sayıca orta derecede artmış, çoğu hipolobüler veya monolobüler, mikromegakaryosit morfolojisindeydi. Dilüe yayma preparatlarında granülositer seri öncü hücrelerinde ve bazı eritroid öncülerde sitoplazmik vakuoller izlendi. Morfolojik bulgular düşük blastlı miyelodisplastik neoplazi ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Karyotip analizinde 46,XY saptanmış olup, klonal sayısal veya yapısal kromozomal anomali izlenmedi FISH analizlerinde *EGR1* (5q31) delesyonu ve *t(4;14)(p16;q32)* *IGH/FGFR3* translokasyonu negatif bulundu. MDS-NGS panelinde ise, *DNMT3A* geninde c.1627G>T (p.Gly543Cys) varyantı %32 allel fraksiyonuyla ve *MPL* geninde c.317C>T (p.Pro106Leu) varyantı %51 allel fraksiyonuyla patojenik düzeyde (Tier I) saptandı. Moleküler analizde UBA1 gen mutasyonu saptandı. Klinik (tekrarlayan inflamatuvar ataklar, sitopeniler, pulmoner tutulum, işitme kaybı), morfolojik (vakuolizasyon ve displastik hematopoez) ve genetik (UBA1 mutasyonu) bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucunda hasta VEXAS

sendromu olarak tanımlandı. Tanı sonrasında hasta, Romatoloji ve Hematoloji bölümleri tarafından multidisipliner izleme alındı. Hastanın genel durumu stabil olup, mevcut hematolojik parametrelerde orta derecede sitopeni devam etmektedir. Sistemik tedavi planlaması için klinik değerlendirmeler sürmektedir.

Tartışma

Bu olguda görülen klinik ve hematolojik özellikler, literatürde tanımlanan VEXAS sendromu vakalarıyla örtüşmektedir. VEXAS sendromu tipik olarak ileri yaşta erkek hastalarda, otoimmün hastalıkları taklit ederek multisistemik bir tabloyla karşımıza çıkmaktadır. Hastamızın ön planda tekrarlayan pnömoni öyküsü olması VEXAS sendromunda sık görülen akciğer tutulumuyla (olguların ~%61'inde) benzerdir (6). Literatürde interstisyel pnömoni ve diffüz alveoler hemoraji gibi spesifik akciğer tutulumları nadir olsa da bildirilmiştir (7). Literatürde VEXAS olgularının yaklaşık üçte birine MDS eşlik etmektedir (3,4). Olgumuzda gözlenen sitopeniler (özellikle anemi) ve kemik iliğinde saptanan miyelodisplastik değişiklikler literatürle uyumlu şekilde VEXAS sendromunun karakteristik bulgularındandır. VEXAS sendromunda yaklaşık %80 cilt tutulumu, %30-60 kulak veya nazal kondrit tabloları bildirilmiştir (4). Bu sendromda bildirilen dermatolojik lezyonlar ve rekürren kıkırdak tutulumları (özellikle kulak kepçesinde polikondrit) hastamızda da görülmüş olup işitme kaybı da literatürde tanımlanan semptomlar arasında görülmektedir (6,8). Bu bulgu, sendromda tanımlanmış kondritis veya destrüktif otolojik tutulum ile uyumlu olabileceği açısından dikkat çekiciydi.

VEXAS sendromuna yol açan UBA1 gen mutasyonu, olgumuzda genetik analiz ile doğrulanmıştır. Literatürde en sık p.Met41Thr ve p.Met41Val mutasyonları bildirilmekle birlikte, farklı mutasyonların klinik fenotipte bazı değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir. Örneğin, p.Met41Leu mutasyonu taşıyan olgularda hastalık daha çok cilt ve eklemlerle sınırlı kalıp kondrit, işitme kaybı veya akciğer tutulumuna pek rastlanmazken; p.Met41Thr mutasyonu ise daha yaygın multisistem tutulumuyla ilişkilendirilmiştir (4).

VEXAS sendromunun tanısı, özellikle RA gibi otoimmün bir hastalık tanısı olan vakalarda gecikebilmektedir. Hastamız uzun yıllar RA tanısıyla izlenmiş; oysa VEXAS sendromu, RA dahil pek çok romatolojik hastalığı taklit eden klinik bulgular sergileyebilmektedir. Ateş, poliartrit, vaskülitik döküntüler veya kıkırdak inflamasyonu gibi belirtiler sıklıkla başka otoimmün bir hastalık olarak yorumlanıp VEXAS gözden kaçabilmektedir. Nitekim literatürde VEXAS olgularının büyük kısmına tanı konulana dek PAN, Behçet hastalığı veya RA gibi yanlış tanımlar konulduğu bildirilmiştir (6,8). Bu durum tanıda ortalama 5 yıl gibi ciddi bir gecikmeye yol açmaktadır (4). Hastanın RA tanısının olması, alveolit gibi yeni gelişen bulguların RA'nın bir komplikasyonu olarak düşünülmesine neden olabilmektedir. Ancak ileri yaşlı erkek bir hastada inatçı sistemik inflamasyon, yüksek akut faz reaktanları, anemi ve açıklanamayan sitopeniler gibi ayırt edici bulgular varsa VEXAS'tan şüphelenilmelidir. Bu olgumuzda da benzer şekilde klasik RA seyrinden sapmalar (örn. atipik akciğer tutulumu, refrakter sitopeni) görüldüğünde multidisipliner bir yaklaşımla VEXAS araştırılması tanıyı mümkün kılmıştır.

Sonuç

VEXAS sendromu, farklı disiplinlerin kesişiminde yer alan, kompleks ve multisistemik bir otoinflamatuvar hastalıktır. Eşzamanlı pulmoner, hematolojik ve dermatolojik tutulumlar ile seyredabilen bu sendromun tanısı, ancak multidisipliner bir değerlendirme ve kesin olarak da genetik analiz ile konulabilmektedir. Klinik bulgularının çeşitliliği ve diğer romatolojik hastalıklarla örtüşmesi nedeniyle, özellikle atipik veya tedaviye dirençli durumlarda klinik şüphe eşiği yüksek tutulmalıdır. Erken tanı konulması, uygun hedefe yönelik tedavilerin başlanması ve gereksiz tedavilerin önlenmesi açısından kritik önemdedir. Bu olgu sunumu, VEXAS sendromunun RA gibi bilinen bir hastalık zemininde maskelenebileceğini ve tanı için hekimin bu sendromu akılda tutması gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Referanslar

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, vd. Somatic Mutations in *UBAI* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 31 Aralık 2020;383(27):2628-38.
2. Ali SB, Gurnari C. A cross-sectional survey on VEXAS syndrome: insights from a global expert panel. *Clin Rheumatol* [Internet]. 09 Ağustos 2025 [a.yer 10 Ekim 2025]; Erişim adresi: <https://link.springer.com/10.1007/s10067-025-07617-3>
3. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, Trick M, Ombrello AK, vd. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in *UBAI*. *Blood Adv*. 24 Ağustos 2021;5(16):3203-15.
4. Al-Hakim A, Goldberg S, Gaillard S, Heiblig M, Beck DB, Savic S. Clinical features in VEXAS syndrome: a systematic review. *Rheumatology*. 01 Ekim 2025;64(10):5217-29.
5. Oo TM, Koay JTI, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. Mayıs 2022;53(4):965-70.
6. Casal Moura M, Baqir M, Tandon YK, Samec MJ, Hines AS, Reichard KK, vd. Pulmonary manifestations in VEXAS syndrome. *Respir Med*. Temmuz 2023;213:107245.
7. Department of Radiology, Division of General Radiology, Medical University of Graz, Puseljic M, Schmid J, Department of Radiology, Division of General Radiology, Medical University of Graz, Igrec J, Department of Radiology, Division of General Radiology, Medical University of Graz, vd. Pulmonary manifestations of VEXAS syndrome with acute interstitial pneumonia and diffuse alveolar hemorrhage: a case report and literature review. *ARP Rheumatol*. 30 Haziran 2024;3(2):151-6.
8. Tsourveloudis I, Georgiadi EC, Vatalis G, Kotsi P. Case report of a patient with VEXAS syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 29 Aralık 2023;102(52):e36738.

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE TANI VE TAKİP SÜRECİNDE FISH, SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN BİRLİKTE KULLANIMININ KLİNİK ÖNEMİ: VAKA SERİSİ

Dr. Gülçin KARİMOVA¹, Dr. Ebru ERZURUMLUOĞLU GÖKALP¹, Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR², Dr. Eren GÜNDÜZ²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD.

Hematolojik malignitelerin tanı, prognoz ve tedavi takibinde konvansiyonel sitogenetik analiz, FISH (Floresan in situ Hibridizasyon) ve moleküler testler temel tanısal yöntemlerdir. Sitogenetik analiz kromozomal düzeydeki değişiklikleri, FISH yöntemi ise spesifik translokasyon ve gen füzyonlarını hızlı ve hassas biçimde saptar. Moleküler testler, gen füzyonları ve minimal rezidüel hastalığın (MRD) yüksek duyarlılıkla belirlenmesini sağlar.

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen üç hematolojik malignite olgusunda sitogenetik, FISH ve RT-PCR yöntemleri kullanılarak *BCR::ABL1* füzyon geninin tanı ve tedavi sürecindeki değişimleri değerlendirilmiştir.

Olgu-1

Beş yaşındaki erkek hasta, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile ilk tanıda Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir. FISH analizinde 25.5% oranında t(9;22) pozitif saptanmış, ancak RT-PCR çalışması yapılmamıştır. Daha sonra takip süreçlerinde FISH analizi zamanı Ph pozitiflik oranı 7% iken, RT-PCR çalışma sonuçları negatif tespit edilmiştir.

Olgu-2

Otuz üç yaşındaki kadın hasta, B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanısı ile Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir.

Tanı anında yapılan FISH analizinde *BCR::ABL1* füzyonu %93 oranında pozitif saptanmıştır. Ancak aynı tarihte gerçekleştirilen moleküler analizde *BCR::ABL1* Major ve Minor füzyonları negatif bulunmuştur.

Olgu 3

On üç yaşındaki kadın hasta, kronik myeloid lösemi (KML) tanısı ile Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir. RT-PCR çalışmasında *BCR::ABL1* majör füzyon transkripti %0,422 oranında pozitif saptanmış, ancak FISH analizi yapılmamıştır. 3 ay sonra hastanın RT-PCR çalışmasında sonuç negatif bulunmuş, eş zamanlı çalışılan FISH analizi sonucu %9 oranında

Ph pozitif tespit edilmiştir. Bu uyumsuzluklar sebebiyle hastadan elde edilen DNA örneği dizilenmiş ve *BCR::ABL1* transkripti saptanmıştır.

Olgu bir ve iki için FISH ve RT-PCR çalışmalarının uyumsuz sonuçlanması açısından literatüre baktığımızda bu farklılık; klonal heterojenite, *BCR::ABL1* transkript çeşitliliği (p190, p210, nadir izoformlar), örnekleme zamanı ve yöntemlerin duyarlılık farklarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Olgu 3 için DNA dizileme sonucu farklı bir transkriptin varlığı doğrulanmış, bu durum RT-PCR negatifliğini açıklamıştır. Ayrıca tanı anında düşük düzeyde pozitiflik, klonal heterojenite olasılığını desteklemiştir. Bu sebepten tanı anında DNA örneğinin dizilenmesi planlanmıştır.

RT-PCR, FISH'e kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olup, düşük transkript düzeylerini daha iyi tespit etmektedir. Ancak FISH analizi, kromozomal yeniden düzenlenmeleri doğrudan gösterebilmesi sayesinde klonal mozaiklik ve atipik translokasyonların saptanmasında tamamlayıcı bir rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, hematolojik malignitelerde sitogenetik, FISH ve moleküler yöntemlerin birlikte kullanımı tanı doğruluğunu artırması, tedaviye yanıtın güvenilir takibini sağlaması açısından bu testlerin eş zamanlı çalışılması önem arz etmektedir.

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMADA DAİRESEL RNA CFL1'İN EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülçin GÜNDEN^{1,6}, Dr. Gözde FİDAN¹, Dr. Sevgi IŞIK¹, Dr. Deniz GÖREN², Dr. İbrahim Öner DOĞAN³, Dr. Fevziye Deniz Aslan³, Dr. Olga Meltem AKAY⁴, Dr. Hülya ÖZEN⁵, Dr. Beyhan DURAK ARAS¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

²Memorial Şişli Hastanesi Hematoloji Bölümü

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi AD.

⁶Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

Giriş ve amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) non-Hodgkin lenfomaların %30'unu oluşturmakta olup, agresif klinik göstermektedir. Birçok genetik değişim tanımlanmasına rağmen, hala DBBHL hastalarında birinci basamak tedavi olarak R-CHOP immunokemoterapisi uygulanmaktadır. Olguların %50-70'i bu tedaviye olumlu yanıt verirken, geriye kalan hastalar tam remisyondan sonra nüks veya ilaca direnç geliştirmektedir. Bu sebeple yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Biz çalışmamızda dairesel kodlamayan bir RNA olan circCFL1'in DBBHL'da yeni bir tedavi hedefi olma potansiyeli taşıyıp, taşımadığını saptamak amacıyla, ekspresyon düzeyini araştırdık.

Materyal ve metot: 2017-2023 yılları arasında Hematoloji BD ve Tıbbi Patoloji AD tarafından DBBHL tanısı almış hastalara ait 21 FFPE dokusu ve Tıbbi Patoloji AD tarafından malign alan gözlenmeyen 19 FFPE lenf dokusundan elde edilen total RNA örneklerinde, RNaz R ile dairesel RNA'ların zenginleştirilmesi ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) basamakları uygulandı.

Sonuç: Örnekleri çalışmaya dahil edilen olguların demografik, klinik ve genetik sonuçları tablo 1'de yer almaktadır. Kontrol ve hasta grupları arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda circCFL1'in ekspresyon düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Hasta grubunda circCFL1'in ekspresyonu (ortalama 34.77±29.34) kontrol grubuna göre (ortalama 10.03±21.01) anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,003).

Tartışma: Nüks gelişen ve ilaca dirençli DBBHL olgularında (~%30) regülatör ağın aydınlatılması, daha etkili tedavi yöntemleri için yeni bir yaklaşım olabileceği belirtilmiş olup, bu yollarda dairesel RNA'ların rolleri ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Diffüz büyük B-hücreli lenfoma hasta örnekleri ve hücre hatları ile yapılan bir çalışmada, circAPC'nin, miR888 ve TET1 üzerinden tümör baskılayıcı APC mRNA ekspresyon artışına sebep olduğu bildirilmiştir. CircAPC/miR888/TET1 regülatör ağının, *in vivo* ve *in vitro* olarak hücre proliferasyonunu azalttığını ve DBBHL hasta örneklerinde circAPC'nin downregüle olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarının sonucunda circAPC'nin yeni bir proliferasyon inhibitörü olduğunu ve circAPC ekspresyonunun yeniden sağlanmasının DBBHL hastaları için umut verici bir tedavi yaklaşımı olabileceğini bildirmişlerdir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma hücre hatları ve ksenograft fare modelleri ile yapılan bir çalışmada, circCFL1'in over-ekspresyonunun, mir107/HMGB1 regülatör ağı oluşturarak, DBBHL'nın agresif fenotipine neden olduğu

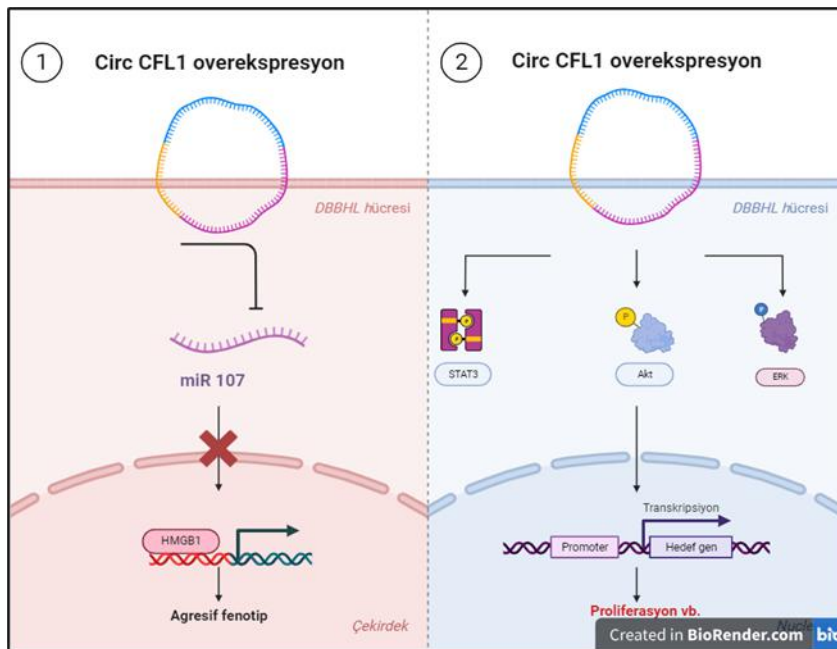
bildirilmiştir (Şekil 1). Bizim çalışmamız sonucunda elde edilen veriler de bu regülatör ağın DBBHL’de etkili olduğunu desteklemekte olup, şu anki veriler doğrultusunda diagnostik bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız devam etmekte olup, prognostik önemi ise daha fazla vaka örneği ile tekrar değerlendirilecektir. Ancak DBBHL olgu örneklerinde ilk kez circCFL1 ekspresyonu araştırıldığı için bu ağın etkilerinin net şekilde anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: DBBHL, Circ-CFL1

Tablo1. DBBHL olgularının demografik, klinik ve genetik sonuçları

		n	n(%)
YAŞ_GRUPLANDIRIM	<=65	16	76,20%
	>65	5	23,80%
CİNSİYET	erkek	13	61,90%
	kadın	8	38,10%
ALT_TİP	GCB	9	52,90%
	ABC	8	47,10%
BCL2	MONOZOMİ	1	10,00%
	NORMAL	3	30,00%
	POLİZOMİ	6	60,00%
MYC	MONOZOMİ	1	10,00%
	NORMAL	6	60,00%
	POLİZOMİ	3	30,00%
BCL6	MONOZOMİ	0	0,00%
	NORMAL	5	50,00%
	POLİZOMİ	5	50,00%
YAŞAM_DURUMU	EX	7	33,30%
	SAĞ	14	66,70%

Şekil 1. CircCFL1/mir107/HMGB1 regülatör ağı ve etki mekanizmaları



Kaynakça:

1. Chen, X., Xie, X., & Zhou, W. (2020). CircCFL1/MiR-107 axis targeting HMGB1 promotes the malignant progression of diffuse large B-cell lymphoma tumors. *Cancer management and research*, 9351-9362.
2. Golovina, E., Eaton, C., Cox, V., Andel, J., & Savvulidi Vargova, K. (2025). Mechanism of Action of circRNA/miRNA Network in DLBCL. *Non-coding RNA*, 11(2), 22.

AİLE HEKİMLİĞİNDE HEMATOLOJİK MALİGNİTELER İÇİN SEVK KARARINI DESTEKLEYEN ALGORİTMA TASARIMI: E-NABIZ TABANLI “ALARM BULGU” PANELİ

Dr. Sena AKBAŞ¹, Dr. Yasemin SAĞLAN¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Giriş - Amaç

Aile hekimliği hastayla hekimin ilk temas noktasıdır. Hematolojik malignitelerde erken tanının komplikasyonları azalttığı ve sağkalımı etkilediği yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (1). Bu nedenle hastayı ilk değerlendiren hekim olarak aile hekiminin doğru olguyu iç hastalıkları veya hematolojiye erken sevkı kritik öneme sahiptir.

Birinci basamakta bu süreci kolaylaştırmak için İngiltere’de NICE NG12 kılavuzu, birinci basamakta “hangi belirti/bulguda ne kadar sürede sevk edilmesi gerektiğini” açıkça tarif eder; kılavuz tanı koymaz, sevk sürecini standardize eder (2). ABD’de AAFP lenfadenopati algoritmaları ise lenf nodu büyümesinde süre, yerleşim yeri, B-semptomları ve temel kan sayımı ile izlem mi, yoksa ileri değerlendirme/sevk mi kararını kolaylaştırır (3). Hematoloji özelinde ise Myeloma UK, birinci basamakta miyeloma şüphesinde hangi testlerin isteneceğini ve ne zaman acil sevk gerektiğini pratik bir şekilde özetler (4). Ayrıca son yıllarda birinci basamakta kan testlerindeki zaman içindeki değişimlerin (trendlerin) kanser tanısından aylar-yıllar önce sinyal verebildiği gösterilmiştir (5). Bu durum E-nabız’a entegre edilecek bir otomatik uyarı sistemi için fırsat sunmaktadır.

Bu çalışmada, birinci basamakta hematolojik malignitelerden daha erken şüphe duymak ve doğru zamanda sevk etmek amacıyla, gelişmiş ülkelerde kullanılan sevk algoritmalarına dayanan ve E-Nabız’a entegre çalışacak bir “Alarm Bulgu Paneli” modelini tanımlamayı amaçladık.

Materyal - Metod

Önerdiğimiz panel dört temel bileşenden oluşmaktadır.

1. Kılavuz Temelli Alarm Eşikleri:

- **Muayene bulguları:** Uzamış ateş (>2–4 hafta), supraklaviküler lenf nodu, B semptomları ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş, yoğun gece terlemeleri, 6 ayda $\geq 10\%$ kilo kaybı) veya kemik ağrısı (3).
- **Laboratuvar bulguları:** Açıklanamayan kalıcı anemi, nötropeni, trombositopeni gibi sitopeniler (2).

Bu eşiklerde aile hekimi ekranına “acil iç hastalıkları/hematoloji sevk” butonu otomatik olarak yansır.

2. Hemogram Trend Uyarıları ve E-Nabız Entegrasyonu:

E-Nabız’daki ardışık hemogram sonuçlarından persistan sapmalar ve anlamlı düşüş/yükseliş hızları hesaplanır (ör. Hb’de 6 ayda belirgin düşüş; kalıcı lenfositoz; trombositlerde belirgin azalma). Hasta tetkik yaptırıp sonuç için gelmesi bile kritik eşik/trend oluştuğunda aile hekiminin ekranına uyarı düşer. Uyarı kartında “ön tetkik paketi” (periferik yayma, ESR/CRP, kreatinin-kalsiyum vb.) ve “iki hafta içinde değerlendirme” hedefiyle iç hastalıkları/hematoloji sevk butonu yer alır. NG12’nin aktif

izlem/yeniden değerlendirme yaklaşımı doğrultusunda, ilk sonuç normal olsa dahi hastanın tekrar çağırılışı da otomatik olarak planlanır (2).

3. Risk Kartı ve Karar Desteği:

QCancer, semptomlar ve hasta özelliklerinden bireysel kanser olasılığını hesaplayan, elektronik hasta kayıtlarına entegre edilmiş doğrulanmış bir risk aracıdır (6). Bu tür karar destek sistemlerinin sevk kararlarının tutarlılığını ve zamanlamasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, panelde benzer şekilde hastanın belirtileri ve laboratuvar sonuçlarını birlikte değerlendirip hekime sayısal risk düzeyi sunan bir risk kartı modülü önerilmektedir.

4. Tek Tıkla Sevk ve İzlem:

Uyarı sonrası sistem, sevk yazısını ve tetkik istemlerini tek tıkla hazırlayarak bürokratik yükü azaltır; böylece erken yönlendirme kolaylaşır.

Sonuç

Bu çalışma, NICE NG12, AAFP lenfadenopati algoritmaları ve Myeloma UK GP gibi uluslararası birinci basamak kılavuzlarını temel alan, E-Nabız tabanlı bir **“Alarm Bulgu Paneli”** fikrini sunmaktadır. Model, aile hekiminin ekranına kılavuz tabanlı eşikleri taşımayı, hemogram trendlerini otomatik izlemeyi, kritik durumda anlık uyarı üretmeyi ve sevk sürecini dijital olarak kolaylaştırmayı amaçlar.

Bu yaklaşım;

- kaybolan hastaların erken tespitini,
- doğru zamanda uzman yönlendirmesini,
- tanıya kadar geçen sürenin kısalmasını ve
- aile hekimliğinin hematolojik malignitelerdeki multidisipliner rolünün güçlenmesini hedeflemektedir.

Erken tanının sağkalım üzerindeki olumlu etkisine dair güçlü kanıtlar (1) bu panelin klinik ve sistem düzeyinde potansiyel değerini desteklemektedir.

Sonuç olarak, birinci basamakta standart bir sevk dili ve trend-tabanlı uyarılar ile E-Nabız üzerinden ölçeklenebilir bir model önerisi ile hedeflenen aile hekimliğinin hematolojik malignitelerde multidisipliner yaklaşımdaki rolünü güçlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik maligniteler; Aile hekimliği; Erken tanı; E-nabız; Alarm bulgu paneli

Kaynaklar

1. Mikhael, J., Bhutani, M., & Cole, C. E. (2023). Multiple myeloma for the primary care provider: a practical review to promote earlier diagnosis among diverse populations. *The American journal of medicine*, 136(1), 33-41.
2. National Collaborating Centre for Cancer (UK). (2015). *Suspected cancer: recognition and referral (NG12)*.
3. Gaddey, H. L., & Riegel, A. M. (2016). Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *American family physician*, 94(11), 896-903.
4. Myeloma UK. *Myeloma, MGUS and Related Conditions – A Guide for GPs*.

5. Virdee, P. S., Collins, K. K., Friedemann Smith, C., Yang, X., Zhu, S., Roberts, S. E., ... & Nicholson, B. D. (2024). The association between blood test trends and undiagnosed cancer: A systematic review and critical appraisal. *Cancers*, *16*(9), 1692.
6. Chiang, P. P., Glance, D., Walker, J., Walter, F. M., & Emery, J. D. (2015). Implementing a QCancer risk tool into general practice consultations: an exploratory study using simulated consultations with Australian general practitioners. *British journal of cancer*, *112*(1), S77-S83.

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KEMOTERAPİYE BAĞLI ORAL MUKOZİTİN PROFİLAKSİSİ VE TEDAVİSİNDE TOPİKAL BENZİDAMİN, NAHCO3 VE ANKAFERD HEMOSTAT AĞIZ GARGARA ÜRÜNLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nermin KENİ BEĞENDİ¹, Dr. Mustafa DURAN¹

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

Amaç: Oral mukozit (OM), kanser tedavilerinin yaygın görülen yan etkilerinden biridir. OM' in önlenmesi ve tedavisinde, ağız gargarası şeklinde lokal olarak uygulanan ajanlar mevcut olup, yeni moleküller de geliştirilmektedir. Diğer ürünlere ek olarak; sodyum bikarbonat (NaHCO₃), benzydamin hidroklorür (HCL) ve ankaferd hemostatın OM' de etkili olduğu gösterilmiştir. OM gelişen hastalarda ağız gargarası olarak kullanılan bu ürünlerin etkinliğini karşılaştırmayı hedefledik.

Materyal-Method: Çalışmaya, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hematoloji Servisi'nde Kasım 2023- Ocak 2025 arasında kemoterapi alan 82 hasta dahil edildi; 46 hasta (OM naiv) profilaktik topikal oral ağız gargarası kullanmış, 36 hasta orta ile yüksek OM riski olan kemoterapi rejimleri alırken OM gelişen hastalardı. Hastaların (>17 yaş, OM gelişme riski orta ve yüksek kemoterapi rejimlerini alan olgular) klinik ve laboratuvar verileri dosyalarından edinildi. Tedavinin başlangıcından ve OM' in başlangıcından itibaren 1. hafta, 2. hafta ve 3. haftada hastaların laboratuvar değerleri ve OM skorları incelendi. Lökosit (Wbc), nötrofil, lenfosit, hemoglobin (Hgb), trombosit (plt), LDH, ferritin, B12, folat, TSH düzeyleri, hastalık tanısı, hastalık evresi, ECOG performans skorları (0-4) ve OM skorları kaydedildi. **OM'nin sınıflandırılması ve puanlanması**; OM'nin evrelemesi WHO mukozit değerlendirme formuna göre yapıldı;

- OM derece 0 (normal),
- derece 1 (hafif fokal değişiklikler(eritemli alanlar mevcut, ağrı yok),
- derece 2 (ağrısız ülserler, hafif ağrı hissi),
- derece 3 (ağrılı eritem, ödem veya ülserler; derinlik >2 mm ve mukozanın yarısından az. kanama yok, sıvı diyetle beslenebilir)
- derece 4 (eritem, ödem veya ülserler; mukozanın yarısından fazlasında, şiddetli ağrı, kanama, ağızdan beslenme yok).

Hematoloji servisimizde, sistemik antibakteriyel, antiviral ve antifungal tedavilerin yanı sıra, benzydamin HCL, NaHCO₃ ve daha az sıklıkla isteğe bağlı olarak sağlanan ankaferd hemostat solüsyonu, OM' in önlenmesi ve tedavisi için ağız bakımı kapsamında ağız gargarası olarak topikal kullanılmaktadır. Kemoterapi sırasında, NaHCO₃, benzydamin HCL veya ankaferd hemostat gibi profilaktik topikal ağız gargarası kullanırken OM gelişen hastalar, klinik gereklilik ve klinisyenin tercihinine göre aynı ağız gargarası ürününü kullanmaya devam etmek veya farklı bir ürüne geçmek üzere rastgele atanmıştır.

Benzydamine HCL ve NAHCO₃ hastanemizin eczanesinde mevcuttu, ancak eczanede bulunmayan ankaferd hemostat solüsyonlarını temin eden hastalar, tedavi sürecinin gerekli günlerinde 2x5 mililitre gargara olarak uyguladılar. Ankaferd hemostat gargara solüsyonunu tarafımızca su ile karıştırılıp hazırlanarak hastalara verildi. (Ankaferd Hemostat gargara hazırlama yöntemi: 100°C' de kaynatılıp soğutulan sudan 5 ml' lik ölçü kabına 4 ml su koyup, kalan 1 ml' lik kısma ankaferd hemostat solüsyonu eklendi. Hastalar günde iki kez 5 ml Ankaferd Hemostat gargara kullanarak ağız gargarası yaptılar). Takip sırasında, OM düzelene kadar topikal ağız gargarası ajanı sistemik tedavilerle birlikte kullanılmaya devam edilmiştir.

Table 1. Profilaktik ve Terapötik Ağız Gargarası Verilen Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Tedavi Grubu (n=36)	Profilaksi Grubu (n=46)	Tüm Hastalar (n=82)	p
Yaş (Yıl), <i>Ort±SS</i>	59,22±15,79	55,63±18,27	57,21±17,22	0,337 ^u
Medeni Durum, n(%)				>0,999*
Evli	32(88,9)	41(89,1)	73(89)	
Bekar	4(11,1)	5(10,9)	9(11)	
Hastalıklar, n(%)				0,945*
ALL	3(8,3)	3(6,5)	6(7,3)	
AML	5(13,9)	3(6,5)	8(9,8)	
APL	0(0)	3(6,5)	3(3,7)	
B Hücreli Lenfoma	6(16,7)	8(17,4)	14(17,1)	
DBBHL	4(11,1)	7(15,2)	11(13,4)	
H Lenfoma	3(8,3)	5(10,9)	8(9,8)	
KLL	2(5,6)	2(4,3)	4(4,9)	
M Myelom	8(22,2)	8(17,4)	16(19,5)	
Mantle Cell Lenfoma	1(2,8)	1(2,2)	2(2,4)	
MDS	1(2,8)	1(2,2)	2(2,4)	
T Hücreli Lenfoma	3(8,3)	5(10,9)	8(9,8)	
Tedavi Protokolü, n(%)				0,771*
Ankaferd	10(27,8)	16(34,8)	26(31,7)	
Tanflex	13(36,1)	16(34,8)	29(35,4)	
Na HCO ₃	13(36,1)	14(30,4)	27(32,9)	
Hastalık Durumu, n(%)				0,662*
Primer Refakter	3(8,3)	4(8,7)	7(8,5)	
Stabil Hastalık	11(30,6)	11(23,9)	22(26,8)	
Remisyon	14(38,9)	24(52,2)	38(46,3)	
Progresyon	8(22,2)	7(15,2)	15(18,3)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%)

Tablo 2. Tedavi ve Profilaksi Gruplarında Hastaların Bireysel Risk Faktörleri

Değişkenler	Tedavi Grubu (n=36)	Profilaksi Grubu (n=46)	Tüm Hastalar (n=82)	p
Sigara Kullanımı, n(%)				>0,999*
Var	5(13,9)	7(15,2)	12(14,6)	
Yok	31(86,1)	39(84,8)	70(85,4)	
Alkol Kullanımı, n(%)				>0,999*
Var	0(0)	1(2,2)	1(1,2)	
Yok	36(100)	45(97,8)	81(98,8)	
Ağız Bakımı, n(%)				0,574*
Var	18(50)	19(41,3)	37(45,1)	
Yok	18(50)	27(58,7)	45(54,9)	
Düzenli Diş Fırçalama, n(%)				>0,999*
Var	18(50)	22(47,8)	40(48,8)	
Yok	18(50)	24(52,2)	42(51,2)	
ECOG, n(%)				0,024*
0	3(8,3) ^a	17(37) ^b	20(24,4)	
1	9(25) ^a	11(23,9) ^a	20(24,4)	
2	12(33,3) ^a	7(15,2) ^a	19(23,2)	
3	9(25) ^a	9(19,6) ^a	18(22)	
4	3(8,3) ^a	2(4,3) ^a	5(6,1)	
Evre				0,230*
Erken	4(11,1)	11(23,9)	15(18,3)	
İleri	32(88,9)	35(76,1)	67(81,7)	

Sonuçlar:

Profilaksi grubunda ikinci haftada hastaların %17,4' de, üçüncü haftada %25' de grade 1 OM gelişti. Tedavi grubunda, ilk hafta %52,8 oranında olan grade 1 OM, ikinci haftada %38,9 ve üçüncü haftada %12,1 idi.

Profilaksi grubunda, ikinci haftada ECOG skor 2, ECOG skor 4 ve plt sayıları OM riski açısından anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$). ECOG skoru 2 olan hastalarda, ikinci haftada OM gelişme riski 5,143 kat artarken, ECOG skoru 4 olan hastalarda bu risk 12 kat daha yüksekti (Tablo 3)(OR=0,995).

Plt ölçümünde bir puanlık artışın, OM gelişme riskini azalttığı görüldü (Tablo 3)(OR=0,995).

Üçüncü haftada ankaferd ve benzidamin HCL verilen hastalarda OM insidansı benzerken, NACO3 verilen hastalarda OM insidansı diğerlerine göre yüksekti. NaHCO3 kullanan hastalarda 2. haftada OM gelişme olasılığı 1,235 kat artarken, benzidamin HCL profilaksisi alan hastalarda 3. haftada OM gelişme olasılığı %72,5 azalmıştır; buna karşın NaHCO3 profilaksisi kullananlarda bu olasılık 5,33 kat daha yüksekti. Sadece NaHCO3 ile, OM insidansı hem profilaksi hem de tedavi gruplarında üçüncü haftada diğerlerine kıyasla daha yüksekti (p değeri sırasıyla: 0,380, 0,031).

OM profilaksisi ve tedavisinde ankaferd hemostat kullanan bireylerde, OM' i olmayan hastaların oranı hem 2. hem de 3. haftada OM' i olan hastalara göre daha yüksekti ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Mukozit Varlığına Etki Eden Faktörler

Mukozit II						Mukozit III					
Değişkenler	B	p ^L	OR	%95GA		B	p ^L	OR	%95GA	B	
Medeni Durum (Bekar)	-0,501	0,502	0,606	0,141	2,611	-0,381	0,658	0,683	0,126	3,693	
Yaş	0,008	0,546	1,008	0,982	1,034	0,006	0,688	1,006	0,976	1,038	
ECOG (1)	0,000	>0,999	1,000	0,239	4,184	0,069	0,929	1,071	0,233	4,919	
ECOG (2)	1,638	0,020	5,143	1,299	20,360	0,588	0,448	1,800	0,394	8,215	
ECOG (3)	1,322	0,059	3,750	0,949	14,821	0,693	0,375	2,000	0,432	9,256	
ECOG (4)	2,485	0,044	12,000	1,074	134,110	0,405	0,765	1,500	0,106	21,312	
Ankaferd	-0,565	0,251	0,569	0,217	1,490	-0,562	0,344	0,570	0,178	1,828	
Tanflex	-0,604	0,206	0,547	0,214	1,394	-1,291	0,039	0,275	0,081	0,938	
Na HCO ₃	1,170	0,017	3,221	1,235	8,401	1,676	0,003	5,344	1,779	16,058	
Evre (İleri)	0,196	0,736	1,216	0,389	3,802	0,537	0,453	1,712	0,421	6,968	
Sigara Kullanımı	0,683	0,281	1,979	0,571	6,855	0,103	0,890	1,108	0,258	4,766	
Ağız Bakımı	0,351	0,433	1,421	0,590	3,420	0,214	0,680	1,238	0,449	3,414	
Düzenli Diş Fırçalama	0,111	0,803	1,118	0,467	2,676	0,225	0,664	1,252	0,454	3,457	
HB	0,005	0,954	1,005	0,840	1,203	-0,106	0,364	0,900	0,716	1,130	
Nötrofil	-0,075	0,185	0,928	0,830	1,037	0,046	0,239	1,047	0,970	1,131	
WBC	-0,066	0,167	0,936	0,852	1,028	0,028	0,291	1,029	0,976	1,085	
PLT	-0,005	0,013	0,995	0,991	0,999	-0,004	0,072	0,996	0,991	1,000	
B12	0,001	0,066	1,001	1,000	1,002	0,000	0,722	1,000	0,999	1,001	
Folat	0,019	0,728	1,019	0,916	1,134	-0,116	0,177	0,890	0,752	1,054	
fT3	0,127	0,719	1,136	0,568	2,269	-0,145	0,718	0,865	0,394	1,900	
fT4	-0,604	0,458	0,547	0,111	2,689	-0,195	0,832	0,823	0,137	4,956	
TSH	-0,220	0,256	0,803	0,549	1,173	0,052	0,744	1,053	0,773	1,434	
Beta2 Mikroglobulin	0,053	0,463	1,054	0,916	1,214	0,016	0,831	1,016	0,881	1,171	
LDH	0,001	0,550	1,001	0,999	1,002	0,001	0,191	1,001	0,999	1,003	

^LLojistik Regresyon Analizi

Tartışma:

Kemoterapi uygulanan ve OM gelişme riski olan hastalarda OM' in önlenmesi ve tedavisinde topikal oral gargara ürünlerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmamızda, sadece NaHCO₃ ile OM insidansı hem profilaksi hem de tedavi gruplarında üçüncü haftada diğerlerine göre daha yüksekti (p değeri sırasıyla: 0,380, 0,031). 1. ve 2. hafta ölçümlerinde topikal kullanılan moleküller arasında OM gelişiminde önemli bir fark gözlemlenmedi. Trombosit sayısında bir birim artış, OM riskinin azalmasıyla ilişkiliydi ve yeni bir bilgi olarak literatüre katkı sağlayacağı düşünüldü

AML OLGUSUNDA FLT3 GENİNDE EKZON 14 ITD VARYANTININ MOLEKÜLER TANISI: FRAGMAN ANALİZİ VE SEKANSLAMA İLE YAKLAŞIM

Dr. Javid GULUYEV¹, Dr. Sinem KOCAGİL¹, Dr. Filiz YAVAŞOĞLU², Dr. Oğuz ÇİLİNGİR¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD.

En sık gözlenen lösemi türlerinden biri olan Akut Myeloid Lösemi (AML)'de, *FLT3* mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Biz bu çalışmada, AML tanılı ve nadir bir *FLT3* varyantı saptanan bir olgu incelenmektedir.

Olgumuz, 47 yaşında kadın hasta olup, 1 aydır devam eden yüksek ateş, dirençli üst solunum yolu enfeksiyonu, trombositoz şikayetleri ile Hematoloji Anabilim Dalı'na başvurmuştur. LDH 2406 U/L, HGB 10,8 g/dL, Lökosit $92.27 \times 10^3/uL$, MONOSİT % 74,7, PLT $54 \times 10^3/uL$ ve CRP 80,6 mg/L bulgularının ardından ESOGÜ Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na yönlendirilen olguya konvansiyonel karyotip analizi, FISH, *FLT3* ITD/TKD ve *NPM1* mutasyon analizleri uygulanmıştır. Tüm analizler normal olarak değerlendirilmiş, ancak *FLT3* geninde gözlenen anormal pik nedeniyle Sanger dizi analizi gerçekleştirilmiştir.

Sanger dizi analizi sonucunda ise *FLT3* geninde 42 baz çiftlik in-frame duplikasyon (p.Leu576_Tyr589dup) tespit edildi. Saptanan c.1728_1769dup (p.Leu576_Tyr589dup) varyantı *FLT3*'ün JM bölgesindeki 576–589. amino asitleri iki kez tekrar ederek in-frame bir insersiyona yol açmaktadır.

Literatür verilerini incelediğimizde, *FLT3-ITD* pozitif AML olguları literatürde genellikle yüksek blast oranı ve agresif klinik seyir ile ilişkilendirilir. Günümüzde *FLT3* mutasyonu pozitif olan olgularda, hedefe yönelik tedavi amacıyla *FLT3* inhibitörü kullanılmaktadır. Ancak, mevcut olgumuzda ilaca erişim imkânı bulunmadığından, hastaya tedavi seçeneği olarak allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanmıştır. *FLT3-ITD* p.Leu576_Tyr589dup mutasyonunun varlığı literatürde sadece bir prospektif AML kohort çalışmasında yer almakta olup, Franklin veri tabanındaki analizler bu varyantın Tier 1- yani güçlü klinik öneme sahip, olarak sınıflandırıldığını doğrulamaktadır. Bu sınıflama, ilgili varyantın hem prognostik hem de terapötik açıdan yüksek öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bizim raporladığımız vaka da allojenik kök hücre naklinden sonra 430 gün yaşamış olup CMV ileitine bağlı olarak kaybedilmiştir.

Söz konusu mutasyon kötü prognostik etkiye sahiptir. Ancak literatürde tek bir vakanın bulunması ve bizim vakamızın da *FLT3* inhibitörü kullanma şansının bulunmaması, hedefe yönelik tedavinin etkisini değerlendirmemize imkan sunmamıştır. Sonuç olarak, fragman analizinde beklenmeyen pik boyutları veya bulgular görüldüğünde, vakit kaybetmeden, analizin Sanger dizileme ile doğrulanması, hastaların prognozlarının öngörülmesinde ve etkili tedavi seçenekleri açısından önem arz etmektedir.

Kaynakça:

1. Stone, R. M., Mandrekar, S. J., Sanford, B. L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C. D., Thiede, C., Prior, T. W., Döhner, K., Marcucci, G., Lo-Coco, F., Klisovic, R. B., Wei, A., Sierra, J., Sanz, M. A., Brandwein, J. M., de Witte, T., Niederwieser, D., Appelbaum, F. R., ... Döhner, H. (2017). Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 454–464. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359>
2. Perl, A. E., Martinelli, G., Cortes, J. E., Neubauer, A., Berman, E., Paolini, S., Montesinos, P., Baer, M. R., Larson, R. A., Ustun, C., Fabbiano, F., Erba, H. P., Di Stasi, A., Stuart, R., Olin, R., Kasner, M., Ciceri, F., Chou, W.-C., Podoltsev, N., ... Levis, M. J. (2019). Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1728–1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688> .
3. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., ... Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, 140(12), 1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
4. Polak, T. B., van Rosmalen, J., Dirven, S., Herzig, J. K., Cloos, J., Meshinchi, S., Döhner, K., Janssen, J. J. W. M., & Cucchi, D. G. J. (2022). Association of FLT3-internal tandem duplication length with overall survival in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*, 107(10), 2506–2510. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281218>.
5. Gale, R. E., Green, C., Allen, C., Mead, A. J., Burnett, A. K., Hills, R. K., & Linch, D. C. (2008). The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 111(5), 2776–2784. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-109090>.
6. Linch, D. C., Hills, R. K., Burnett, A. K., Khwaja, A., & Gale, R. E. (2014). Impact of FLT3-internal tandem duplication mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood*, 124(2), 273–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554667> .
7. Daver, N., Venugopal, S., & Ravandi, F. (2021). FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood cancer journal*, 11(5), 104. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00495-3>

Anahtar Sözcükler:

Akut Myeloid Lösemi, FLT3-ITD/TKD, Fragman Analizi

Keywords:

Acute Myeloid Leukemia, FLT3-ITD/TKD, Fragment Analysis

KLASİK YÖNTEMLERİN DEĞERİ: MULTİPLE MYELOMA'DA 1279 OLGULUK SİTOGENETİK VE FISH ANALİZLERİNİN TANISAL KATKISI

Dr. Emre AKBAŞ¹, Dr. Sevgi IŞIK¹, Dr. Gülçin GÜNDEN^{1,2}, Dr. Gözde FİDAN¹, Dr. Filiz YAVAŞOĞLU³, Dr. Beyhan DURAK ARAS¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Giriş: Multiple myeloma (MM), tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan, genetik açıdan heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite; *IGH* translokasyonları, hiperdiploidi, 1q kazanımı, *del(17p)/TP53* delesyonu gibi klonal anomalilerle ilişkilidir. Bu genetik değişikliklerin belirlenmesi, hastalığın risk sınıflaması ve tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir (1, 2).

Amaç: MM'de prognostik önemi olduğu bilinen kromozom anomalilerinin tespitinde FISH yöntemi altın standarttır ve plazma hücreleri ayrıştırılarak bu testin uygulanması önerilmektedir. Plazma hücrelerini ayrıştırma olanağına her laboratuvar sahip olmadığı için, bu çalışmada ilgili hücrelerin izolasyonu yapılmadan FISH ve KS testlerinin çalışıldığı 1279 olguya ait verilerin değerlendirilmesi ve her iki yöntemin tanısallık etkinliklerinin literatürle karşılaştırmalı olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Olguların kemik iliği örneklerinde FISH ve KS testleri eşzamanlı uygulanmıştır. FISH analizleri 13q14, *TP53*, *IGH*, 1p32/1q21 bölgelerini içeren panellerle yapılmış, %7 cut-off değeri kullanılmıştır. KS analizlerinde en az 20 metafaz değerlendirilmiş ve ISCN 2020'ye göre raporlanmıştır.

Bulgular: FISH ve/veya KS ile anomali saptanan olgu oranı %24,4 (312 olgu) olarak belirlenmiştir. Sadece FISH ile anomali tespit oranı %13,4'tür. KS testinin başarılı olduğu örnek sayısı 1154 (%63,8) olup 111 olguda FISH testiyle anomali saptanmazken sadece KS ile anomali saptanmıştır. Bu anomalilerin büyük kısmını Y kromozom kaybı ve 6q delesyonları oluşturmuştur. En sık görülen anomaliler 1q kazanımı (%39,7) ve *IGH* yeniden düzenlenmeleridir.

Tartışma: Bu çalışmanın FISH ile anomali saptama oranı literatürde plazma hücre ayrımı yapmadan anomali saptama oranı ile uyum gösterirken KS ile anomali saptama oranı literatür verilerinden çok daha yüksektir. Ayrıca anomalilerin bir kısmının sadece FISH ya da KS ile saptanmış olması, FISH ve KS analizlerinin eş zamanlı uygulanması gerekliliğini göstermektedir. KS ile saptanan anomalilerden Y kromozomu kaybı ileri yaşla birlikte görülebilse de bazı serilerde hipodiploidi ve *TP53* delesyonu ile birlikte kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir (3). 6q delesyonu ise kompleks karyotiplerle birlikte ortaya çıkmakta ve daha kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmektedir (4). Buna karşılık bazı araştırmacılar (5), 6q delesyonunun multiple myelomda bağımsız kötü prognostik faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada elde edilen yüksek KS başarı oranı (%63,8), laboratuvar altyapısının optimizasyonu ile metafaz başarısının artırılabilirliğini göstermiştir.

Sonuç: FISH ve konvansiyonel sitogenetik testlerin eşzamanlı uygulanması hem MM progresyonunda etkili, yeni tedavi hedefi olabilecek anomalilerin tanımlanması için hem de prognostik açıdan kritik öneme sahiptir. Bu çalışma plazma hücresi izolasyonu imkânı olmayan merkezlerde bile bu analizlerin gerçekleştirilmesinin çok değerli tanısal bilgiler sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Panel dışı anomalilerin (özellikle -Y ve 6q-) prognostik anlamı konusunda daha geniş, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel risk sınıflama sistemleri, bu genetik verilerin ışığında bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multiple myeloma; FISH analizi; Konvansiyonel sitogenetik; Kromozomal anomaliler; Prognostik belirteçler

Kaynaklar

1. Rajkumar, S. V. (2022). Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 97(8), 1086–1107.
2. Clarke, S. E., Fuller, K. A., & Erber, W. N. (2024). Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Reviews*, 64, 101168.
3. Shin, S. Y., Eom, H. S., Sohn, J. Y., Lee, H., Park, B., Joo, J., ... & Kong, S. Y. (2017). Prognostic implications of monosomies in patients with multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17(3), 159-164.
4. Chen, L., Sun, C. Y., An, B. W., Yu, J. M., Zhao, F., & Zhang, C. (2021). Clinical characteristics of patients with multiple myeloma harboring 6q deletion. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 42(8), 642–645.
5. Lawce, H. J., & Olson, S. B. (2016). FISH testing for deletions of chromosome 6q21 and 6q23 in hematologic neoplastic disorders. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 20(4), 167–172.

İLERİ EVRE KLASİK HODGKİN LENFOMA VAKALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Esra KİRİKTİR¹, Dr. Ebru KILIÇ GÜNEŞ¹

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

Giriş

Klasik Hodgkin lenfoma (HL), genç erişkinlerde sık görülen ve günümüzde yüksek kür oranları elde edilebilen bir lenfoproliferatif hastalıktır. Bununla birlikte ileri evre (Evre III–IV) hastalarda prognoz heterojen olup, tedaviye yanıt ve sağkalım sonuçları değişkenlik gösterebilmektedir. Prognostik faktörler arasında Uluslararası Prognostik Skor (IPS), B semptomları, bulky hastalık varlığı, ektranodal tutulum ve biyokimyasal parametreler yer almaktadır. Bu çalışmada, ileri evre klasik HL tanılı hastaların klinik ve demografik özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif analizde, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ileri evre (Evre III–IV) klasik HL tanısı alan toplam 58 hasta incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar parametreleri, tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları kaydedilmiştir. Birinci basamak tedavi sonrası yanıtlar, ikinci basamak tedavi ve otolog kök hücre nakli (OKHN) oranları değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmış ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ile genel sağkalım (OS) oranları hesaplanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın medyan yaşı 46 (18–83) olup, %58.6'sı erkekti. Hastaların %41.4'ünde IPS ≥ 4 , %29.3'ünde kemik iliği tutulumu, %22.4'ünde dalak tutulumu, %46.6'sında ektranodal hastalık ve %60.3'ünde B semptomları mevcuttu. ECOG performans skoru ≥ 2 olan hastaların oranı %39.7 idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Birinci basamak tedavi olarak en sık ABVD (%72.4) ve A-AVD (%19) rejimleri uygulanmıştır. 5 hastada ise ileri yaş ve komorbiditeler nedeni ile BV-Bendamustin, BV monoterapisi gibi rejimler kullanılmıştır. Birinci basamak tedavi verilen 58 hastanın 40'ında (%69) tam yanıt (CR) elde edilmiştir. 18 hastada ise (%31) ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyulmuş ve 10 hastaya (%17.2) OKHN yapılmıştır. 18 hastanın 10'una Brentuksimab ile kombine kurtarma rejimleri verilirken, 8 hasta BV içermeyen kurtarma rejimi almıştır.

Medyan 16 ay takip süresi sonunda medyan OS ve PFS değerlerine ulaşamamış olup, 3 yıllık PFS %69.1 ve OS %74.2 olarak hesaplanmıştır.

Tartışma: Çalışmamızda ileri evre klasik HL hastalarının çoğunun genç yaşta (<70 yaş, %89.7) ve erkek cinsiyet (%58.6) olduğu görülmüştür. Vaka serimiz literatürde HL'nin genç erişkinlerde daha sık görüldüğünü bildiren serilerle uyumludur [1]. İleri evre hastalıkta riskin belirlenmesi en yaygın kullanılan prognostik skorlama olan IPS skoru ≥ 4 olan hastalarının tüm kohorta oranı %41.4 gibi yüksek bulunması, nispeten daha riskli bir hasta grubunu temsil ettiğini göstermektedir. EORTC ve GHSG serilerinde IPS ≥ 4 oranı yaklaşık %30 civarındadır [2].

Birinci basamak tedaviler sonrası elde edilen %69'luk tam yanıt oranı, GHSG HD15 çalışmasında bildirilen %70–80 aralığı ile benzerdir [3]. Bununla birlikte hastaların %31'inde ikinci basamak tedavi gereksinimi ortaya çıkması, ileri evre hastalıkta refrakter/relaps HL'nin klinik açıdan önemli bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Üç yıllık PFS (%69.1) ve OS (%74.2) oranlarımız, literatürde bildirilen ileri evre HL serileriyle (PFS %65–75; OS %75–85) büyük oranda uyumludur [3,4]. Ancak kohortumuzda OS'nin nispeten daha düşük olması, ikinci basamak tedavi gereksinimi ve yüksek riskli hasta oranının fazlalığı ile ilişkili olabilir.

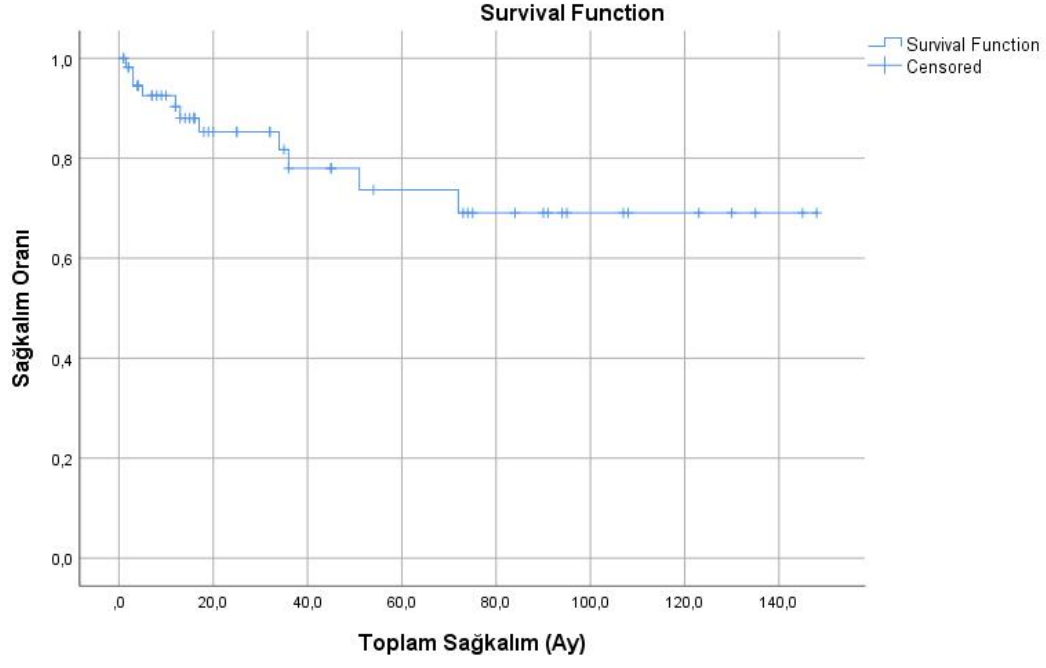
Sonuç olarak, ileri evre klasik HL'de tam yanıt oranları tatmin edici olmakla birlikte relaps/dirençli hastalık oranı halen kayda değer düzeydedir. Yüksek riskli alt gruplarda brentuksimab vedotin veya immün kontrol noktası inhibitörleri gibi yeni ajanların erken basamak tedaviye entegre edilmesi, sağkalım sonuçlarını daha da iyileştirebilir [5].

Kaynaklar

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Blood*. 2020;135(18):1361–1377.
2. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506–1514.
3. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial, GHSG). *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907–913.
4. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2419–2429.
5. Moskowitz CH, Perales M-A, Kewalramani T, et al. Emerging role of novel agents in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(1):34–45.

Tablo-1: Hastaların Klinik ve demografik özellikleri

		N=58
Yaş	Medyan	46 (18-83)
Yaş grupları	<70 years	52 (89.7%)
	≥70 years	6 (10.3%)
Cinsiyet	Male	34 (58.6%)
	Female	24 (41.4%)
IPS Skoru ≥4	Evet	24 (%41.4)
Kemik İliği tutulumu	Var	17 (%29.3)
Dalak tutulumu	Var	13 (%22.4)
Ekstra-nodal Hastalık	Var	27 (%46.6)
Bulky Hastalık Varlığı	Var	8 (%13.4)
B semptomu Varlığı	Var	35 (%60.3)
ECOG	0-1	35 (%60.3)
	≥2	23 (%39.7)
WBC	Median- x10 ⁹ /L	7.6 (3-24.4)
Mutlak Lenfosit	Median- x10 ⁹ /L	1.1 (0.2-4.5)
Nötrofil	Median- x10 ⁹ /L	5.8 (1.6-18)
Hemoglobin	Median - g/dl	11.2 (5.6-15.1)
Platelet	Median x10 ⁹ /L	296(38-717)
Bazal Kreatinin düzeyi	Median – mg/dl	0.84 (0.5-1.6)
Bazal LDH düzeyi	Median U/L	268 (146-918)
Bazal Albumin	Median – g/dl	3.4 (1.8-5.1)
Bazal LDH >ULN	Evet	28 (%48.2)
Birinci Basamak Tedavi	ABVD	42 (%72.4)
	A-AVD	11 (%19)
	Diğer	5 (%8.6)



Şekil -1 : Tüm Vakaların Toplam Sağkalım Eğrisi

ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ İMMUN TROMBOSİTOPENİDE ROMİPLOSTİM TEDAVİSİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Ebru KAVAK YAVUZ¹

¹Dicle Üniversitesi

ÖZET

İmmun trombositopeni(İTP) trombositlerin artan yıkımı, yapımda azalma ve kanama ile kliniğe yansıyan bir hastalıktır. Tanı konulması ve yönetimi zordur. Dirençli İTP ise dört farklı grup tedavi almasına rağmen trombosit sayısı düzelemeyen hastalardır. Romiplostim trombopoietin reseptör analogudur. Aynı zamanda immünmodülatör etkisi ile direkt antiglobin testinde pozitiflik yapan, ortak myeloid eritroid progenitör hücreyi uyarak çevre kanı yaymasına öncül hücrelerin çıkmasına neden olabilen bir ajandır. Bu çalışmamızda dirençli İTP olan ve uzun yıllar aldıkları tedavilere yanıt alamayan hastaların romiplostim ile dramatik yanıtları ve romiplostimin diğer etkileri değerlendirildi.

GİRİŞ

İmmun trombositopenik purpura (İTP) trombosit yıkımının arttığı ve trombosit üretiminin azaldığı otoimmün bir hastalık olup trombosit sayısının $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ altında olması ve kanama riskinin artması ile karakterizedir. Kanama paterni hafif mukozal kanamadan mortaliteye sebep olan intrakranyal kanamaya kadar değişebilir.

İnsidansı 100 binde 3'tür (1). Yetişkinlerde kadın erkek oranı 1,3/1 oranında kadınlarda daha fazla görülür (2).

Periferik kan yaymasında boyutları normal veya büyük ancak azalmış trombositler görülür. Kemik iliği biyopsi incelemesi genellikle normaldir. Megakaryositlerin çevresinde trombositler azalmış olabilir. Tanı için diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması gerekir.

Patogenez trombositlerin immün yıkımının artması yanı sıra megakaryositlere karşı gelişen antikorlar nedeniyle trombosit yapım hızındaki azalma ve bu yapım yıkım arasındaki dengesizlik nedeni ile oluşur(3).

Akut İTP viral bir enfeksiyonu takiben gelişir ve 3 ay içinde düzelir çoğunlukla çocuklarda görülür. Kalıcı İTP 3-12 ay boyunca devam eder, düzelmez veya tedavi kesildiğinde tekrarlar. Kronik İTP ise daha çok yetişkinlerde görülür ve trombositopeni 1 yıldan fazla devam eder(4).

İTP tedavisinde birinci basamakta steroid başta olmak üzere anti-D ve İVİG kullanılır. Yanıt alınamayan hastalarda ritüximab, trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA), immünsupresif tedaviler, splenektomi gibi tedaviler uygulanır(3).

Tedavi ile trombosit sayısı $30-100 \times 10^9 / \text{l}$ olması yanıt olduğunu gösterir. Tedavi ile trombosit sayısı $100 \times 10^9 / \text{l}$ üzerinde olması tam yanıt olarak değerlendirilir.

En az üç farklı tedavi almasına rağmen trombosit sayısı 30 bin üzerine çıkamayan veya başlangıç trombosit değerinin 2 katına ulaşamayan hasta grubu yanıtız olarak değerlendirilir.

MATERYAL VE METOT

Çalışmada tek merkezde Haziran 2024 ten beri takip ettiğimiz yanıtız İTP hasta grubunda romiplostim ilaç yanıtı deneyiminin retrospektif analiz yapıldı. Dicle Üniversitesi tıp fakültesi etik kurulu 18/12/2024 tarihli 30 sayılı izni ile retrospektif çalışma onay aldı. Hastalara sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı.

V A K A	ALDIĞI TEDAVİLER	BAŞLANCIÇ TROMBOSİT		CİNSİYET	BAŞLANGIÇ DOZU	YANIT ALINAN DOZ	TEDAVİ SONRASI PY		EK HAS TALI K
		YAŞ	(10 ⁹ /L)				COOMBS	NORMOBLAST	
1	STEROİD ,ELTROMBOPAG,IVIG	22	30	K	1µ/kg	7µ/kg	POZİTİF	POZİTİF	KBY
2	STEROİD,ELTROMBOPAG, IVIG VE RİTÜKSİMAB	33	32	K	1µ/kg	10µ/kg	POZİTİF	NEGATİF	
3	STEROİD, ELTROMBOPAG,IVIG	77	3	E	1µ/kg	2µ/kg	NEGATİF	NEGATİF	HT
4	STEROİD , IVIG, MİKOFENOLAT MOFETİL, AZATİYOPRİN, ELTROMBOPAG, RİTÜKSİMAB	28	16	E	1µ/kg	10µ/kg	NEGATİF	NEGATİF	
5	STEROİD, ELTROMBOPAG,IVIG	36	25	E	1µ/kg	7µ/kg	NEGATİF	NEGATİF	
6	STEROİD, ELTROMBOPAG,IVIG	68	7	E	1µ/kg	-	POZİTİF	POZİTİF	
7	STEROİD ELTROMBOPAG,IVIG,	24	6	K	1µ/kg	6µ/kg	POZİTİF	NEGATİF	
8	STEROİD, ELTROMBOPAG, IVIG, RİTÜKSİMAB	27	5	K	1µ/kg	3µ/kg	POZİTİF	NEGATİF	

Çalışma planlamasında Amerika Hematoloji Derneği önerilerine göre İTP tanısı alıp steroid veya İVİG, Anti D, ritüximab, eltrombopag kullanan ve tedavi yanıtı olmayan hastalarda romiplostim uygulanması sonrası yanıt değerlendirmesi yapıldı. Hasta grubu 18 yaş üzeri olup 8 kişiden oluşmaktadır. Romiplostim 1 µg/kg başlangıç dozu kullanıldı. İlk iki hafta aynı doz olmak üzere sonraki haftalarda trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ altında ilaç dozu 1 µg/kg artırılarak en fazla 10 µg/kg olarak uygulandı. Trombosit sayısı art arda 2 hafta $150 \times 10^9/L$ ölçüldüğünde doz 1 µg/kg azaltılarak

uygulandı. Hedef trombosit değeri $250 \times 10^9/L$ olunca uygulamaya ara verilip haftalık takibe alındı. Eğer trombosit değerleri tekrar $150 \times 10^9/L$ altına düşerse tekrar haftalık 1 µg/kg doz azaltılarak romiplostim uygulaması devam ettirildi. Hastaların ilaç uygulaması subkutan olarak ve her dozu Dicle Üniversitesi tıp fakültesi hematoloji kliniğinde uygulandı. Romiplostim etkinliğini görmek için eş zamanlı başka tedaviler ve trombosit replasmanı uygulanmadı.

BULGULAR

Hastalarımızın Kadın/Erkek oranı 4/4'tü. Bir hastamız kronik böbrek yetmezliği (KBY), bir hastamızda hipertansiyon (HT) mevcuttu. Ortalama yaş 39,3 olarak hesaplandı. Hastalarımızın hepsi direçli İTP grubundaydı. Romiplostim uygulamasına yanıt ortalama 5.6 Haftada görüldü. Hastalardaki en sık yan etki baş ağrısı ve eklem ağrısıydı. Hastalarda tedavi öncesi olan tükenmişlik romiplostim uygulaması ile azaldığı görüldü. Hastalarımızın hiçbirinde allerji intolerans gelişmedi ve herhangi bir yan etki ile tedavisi kesilen hasta olmadı. Hastaların hepsi steroid, İVİG, Eltrombopag kullanımı mevcuttu. Buna ek olarak 4 hastada ritüksimab kullanımı vardı. Siklosporin, siklofosfamid, azatiopürin, mikofenolat mofetil gibi diğer immunsupresif tedavileri alan hastalarımız da mevcuttu. Hiçbir hastamız splenektomili değildi. Başlangıç trombosit değeri ortalama $15 \times 10^9/L$ görüldü. Vakalarla ilgili ayrıntılı bilgiler tablo 1 de gösterilmiştir.

Hastaların trombosit yanıtlarına göre romiplostim uygulaması aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir.

Birinci vakamız 22 yaş kadın hasta aynı zamanda Kronik Renal Yetmezliği (KBY) mevcut haftada 3 diyalize giriyor ve Eritropoietin (EPO) kullanımı mevcut grafikte görüldüğü üzere tedavi yanıtı 7. Haftada alındı. Periferik yayma incelemesinde blast benzeri ve normoblast hücrelere rastlandı. Tedavi sonrası coombs pozitifliği görüldü. (Şekil 1)

İkinci vakamız 33 yaş kadın hasta 10. haftada yanıt alındı. Tedavi sonrası coombs pozitifliği görüldü. ancak 10. Haftadan sonra yanıt kaybı yaşandı. Aynı zamanda splenomegalisi mevcuttu. Tedavi sonrası coombs pozitifliği görüldü. Evans sendromu şüphesi ile takip edilmektedir. (Şekil 2)

Üçüncü vakamız 77 yaşında erkek hasta tedaviden sonraki 3. Haftada yanıt alındı. Takiplerinin düzenli olmaması nedeni ile ribaunt trombositopeni yaşadı. Tedavinin tekrar düzene girmesi ile yanıt tekrar elde edildi. 10. haftadan sonra doz azaltılarak tedavi kesilme planlaması yapılmakta. (Şekil 3)

Dördüncü vaka 28 yaş erkek hastamız 10 yılı aşkın sürede çok çeşitli tedaviler denenmiş olup tedaviden 10. Dozda yanıt aldı.10. haftadan sonraki takiplerde dalgalı trombosit düzeyi nedeni ile ideal doza henüz ulaşamadı.(Şekil 4)

Beşinci vaka 36 yaş erkek hasta tedavi yanıtı 7. Haftada alındı.(Şekil 5)

Altıncı vaka 68 yaşında erkek hasta 10. Haftada ama tedavi yanıtı henüz yok. Hastada tedavi sonrası oluşan coombs pozitifliği mevcut aynı zamanda periferik yayma incelemesinde normoblasta rastlandı. Hastalık temelinde MDS olabileceği düşünülmektedir.(Şekil 6)

Yedinci vaka 24 yaş kadın hasta tedavi yanıtı 6. Haftada olup tedavi sonrası coombs pozitifliği oluştu. Son iki haftada romiplostim enjeksiyonu yapılmamasına rağmen periferik yaymada otuzlu trombosit kümesine sahip olup tedavi stoplanması için takip ediliyor.(Şekil 7)

Sekizinci vaka 28 yaş kadın hasta 3. Haftada tedavi yanıtı alındı.Hasta takiplerine düzenli gelmediği halde romiplostim uygulaması sonrası tekrar yanıt alındı.(Şekil 8)

TARTIŞMA

En az üç basamak tedavi almasına rağmen trombosit yanıtı alınamayan İTP dirençli İTP olarak tanımlanır ve tedavisi zor bir hastalıktır. Bu konuda yeni ilaç çalışmaları yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda en az üç sıra tedavi almış splenektomi yapılmamış dirençli İTP olan 10 vakanın romiplostim yanıtı değerlendirmeye alınmıştır. Hastalarımızın hepsi steroid, IVIG ve eltrombopag tedavisi almış dört tanesi buna ek olarak ritüksimab tedavisi almasına rağmen yanıtsızdı.

Hastalara tedavi yanıtı ortalama 8.haftada elde edildi. Yanıt elde edilmesi sonrası tedavisini aksatan hastalarda trombosit düşüşü ani olarak ve daha derin bir seviyede olduğu görüldü. Bu nedenle romiplostim kullanımı ile istenilen seviyelerde trombosit sağlandığı zaman doz yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi önerilir ve bu uygulama ile kalıcı trombosit düzeyi sağlanabilir(10). Romiplostim ani kesilmesi ile oluşan ribaunt trombositopeniyi açıklamaya çalışan mekanizmaya göre romiplostim tedavisi sırasında endojen trombopoietin(TPO) aktivitesinin, yüksek trombosit seviyeleri nedeniyle düşük olması ve trombosit yüzeyindeki c-mpl reseptörlerinin azalması nedeni ile TPO etkinliğinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Endojen TPO aktivitesi romiplostim tedavisinin aniden kesilmesinin ardından dış TPO uyarısının ani kaybını telafi edemez ve bu da tedavi öncesi seviyelerin altında trombositopeniye neden olur. Bu ribaunt trombositopeni kanama riskinin önemli ölçüde artmasına neden olur. Bu nedenle, çeşitli klavuzlarda trombosit seviyeleri normal aralığın üst sınırlarını aştığında tedavinin aniden kesilmesi yerine yakın klinik izleme ve romiplostim dozunun azaltılmasını önerir(11).

Trombosit yanıt değerlendirmesi için periferik yayma hemogram tetkikine göre daha güvenilirirdi. Hastaların çoğunda psödotrombositopeni mevcuttu. Bu nedenle hastaların hemogram sonucunda romiplostim uygulanması dozun artırılarak uygulaması gerekmesine rağmen periferik yaymasında yeterli trombosit kümesi görülmesi üzerine romiplostim dozu ayarlaması yapıldı.

Hastalarımızdan her romiplostim enjeksiyon öncesi periferik yayma incelemesi sonucunda 2 hastamızda normoblasta rastlandı. Bu durum romiplostimin megakaryosit eritroid progenitör

hücresini uyardığı için oluştuğu düşünülüyor. İki hastamızda periferik yayma incelemesinde blast benzeri öncül hücreye rastlandı. Blastik hücre görülen hastamızın biri aynı zamanda kronik renal yetmezlik sebebi ile eritropoietin(EPO) kullanımı mevcuttu. Bu duruma EPO ve romiplostim sinerjistik olarak ya da sadece romiplostim etkisi ile commun myeloid progenitör uyarımı ile olabileceği düşünüldü. Ancak bu ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(12). Ayrıca EPO ve romiplostim megakaryosit eritroid progenitör uyarımı yaptığı biliniyor. Bu sebeple EPO dirençli KBY hastalarında romiplostimin bu endikasyonla kullanılması konusundaki çalışmalar mevcuttur.(13).

Periferik yayma incelemesinde blasta benzeyen hücreler görülen hastalarımızda kemik iliği biyopsi incelemesi yapıldı. Her iki hastamızda da kemik selüleritesinin normal olduğu disorganize kemik iliği bulgularına rastlandı. Bunun gibi kemik iliği ve periferik yayma bulguları olan hastalarda temelde düşük veya orta riskli myelodisplastik sendrom (MDS) olabileceği akılda bulunulmalıdır(14). Ayrıca kemik iliğinde retikülin fibrozisi yeni tanı İTP hastalarının yaklaşık üçte birinde görülebilir(15). Retikülin lifler sağlıklı bireylerin iliğinde görülür ancak kolajen fibrozisi patolojik bir süreci gösterir ve çoğunlukla miyeloproliferatif bir bozukluğu işaret eder. Retikülin fibrozisi ise nonspesifiktir ve hem normal hem de patolojik durumlarla ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada, beş yıl romiplostim tedavisi gören kronik İTP hastalarında kemik iliği incelemesi yapılmış(16).Bu hastaların yalnızca %2'sinde kemik iliği fibrozisi saptanmış ve bunların çoğu retikülin fibrozis olduğu görülmüştür. Kemik iliğinde görülen retikülin fibrozu romiplostim tedavisinin kesilmesinden sonra düzeldiği veya ilerlemediği görülmüştür. Çalışmadaki veriler yetersiz olsa da bugüne kadar yapılan incelemelerden romiplostim kullanımında rutin kemik iliği incelemesini öneren bir kanıt göstermemiştir. Ancak rutin periferik yayma ve hemogram takibi yapılmalı morfolojik anomali ya da şüpheli sitopeniler geliştiği zaman kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.

MDS de TPO-RA kullanımı akut myeloid lösemiye gidişi hızlandırdığı düşünülüyor. Ancak 2020 te yapılan bir çalışmada düşük ve orta riskli MDS de bu ilişki bulunamamış özellikle SRSF2 mutasyonuna sahip düşük risk MDS hastalarında trombositopeni yanıtının anlamlı düzeyde olmasının yanı sıra AML ye dönüşüm açısından ilişki bulunamamış(17). Bu konuda yapılan diğer bir çalışma sonucu ise düşük ve orta riskli MDS de romiplostimin trombosit sayısı artışı ile kanama olayını azaltması anlamlı bulunurken AML ye dönüşüm plasebodan anlamlı bir farkı saptanmamıştır(14).

Hastalarımızda romiplostim kullanımı sonrası trombosit düşüklüğü devam etmesine rağmen kanama ve ekimoz oluşma sıklığında azalma olduğu görüldü. Bu subjektif bir bulgu olarak kayıtlarımıza geçti ancak yapılan çalışmalarda kanama sıklığının azalması verimizi desteklemektedir(24).

Sonuç olarak bu dokuz hastalık klinik deneyimimiz gösterdi ki daha önce çoklu sıra tedavi alan yanıtızsız İTP'li hastalarda romiplostim subkutan uygulanma zorluğu dışında etkili ve güvenli bir ilaçtır

HEMATOLOJİK KANSERLERDE BİYOBANKALAMANIN ROLÜ: ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ BİYOBANKA BİRİMİNDEN ELDE EDİLEN BULGULAR

Dr. Gizem ÖNDER^{1,2}, Dr. Alper AKKUŞ^{1,3}, Dr. Sevan GÜRÜN², Dr. Hüma GÜNAY^{2,4}, Dr. Özkan ÖZDEMİR^{1,2,5}, Dr. Özlem AKGÜN DOĞAN^{1,2,6}, Yasemin ALANAY^{1,2,6}, Özden HATIRNAZ NG^{1,2,5}

¹Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ACURARE), Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

⁴Acıbadem Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

⁵Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul, Türkiye

⁶Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, İstanbul, Türkiye

Özet:

Biyobankalar, hematolojik malignitelerde translasyonel araştırmaların gelişmesinde temel bir rol oynamaktadırlar. Etik onamlı, yüksek kaliteli biyolojik örneklerin ve ayrıntılı klinik verilerin sistematik biçimde toplanması, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için bir altyapı sunar. Bu vizyonla kurulan Acıbadem Üniversitesi Biyobanka Birimi (ACU-BB), (<https://www.acibadem.edu.tr/biyobanka/biyobanka>), hematolojik malignitelerde genetik yatkınlık, hastalık heterojenitesi ve tedavi direnci gibi kritik araştırma alanlarını destekleyen geniş ölçekli bir kaynak oluşturmuştur. Türkiye’de bu alanda öncü konumda bulunan ACU-BB yalnızca örnek depolama değil, veriye dayalı translasyonel araştırmaları yönlendiren aktif bir araştırma merkezi olarak faaliyet göstermektedir. Tüm biyobanka verileri, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) kapsamında özel nitelikli kişisel verilerin korunmasına yönelik prosedürlere uygun olarak güvenli biçimde saklanmakta; veriler analiz süreçlerinde kimlik bilgileriyle ilişkilendirilemeyecek şekilde psödoanonimleştirilmiş formatta kullanılmaktadır. Birimimizde hematolojik malignite olgularına ait numunelerin arşivlenmesi, hem moleküler analizleri gerçekleştirmek ve kalitesini korumak hem de klinik araştırmalara sürdürülebilir kaynak sağlamak amacıyla uluslararası standartlara uygun biçimde yürütülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, ACU-BB’da yürütülen hematolojik kanser biyobankalama sürecinin kapsamını, elde edilen klinik ve moleküler çıktıları ve bu altyapının translasyonel hematoloji araştırmalarına katkısını ortaya koymaktır.

Araştırma biyobankası kapsamında hastalardan hem Biyobanka onam formu hem de proje özelinde bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır. Acıbadem Altunizade Hastanesi ve Acıbadem Üniversitesi Atakent Eğitim Araştırma Hastane’lerine başvuran toplam 135 hastaya ait farklı biyomateryaller (kan/kemik iliği, ağız içi swab, ekstremiteler tümör doku örneği) ACU-BB’de arşivlenmiştir. Örneklerden 67’si **B-ALL**, 4’ü **T-ALL**, 51’i **AML**, 9’u **Hodgkin Lenfoma** ve 4’ü **Non-Hodgkin Lenfoma**dır. Bunlardan 27’si relaps/refrakter geliştiren vakalardır ve 3’ünde ise **ekstremiteler relaps (EMR)** (2’si testis, 1’i göz tutulumu) gözlenmiştir. Hasta örneklerine ek olarak, başvuru yapılan proje kapsamında var ise etkilenmiş ya da etkilenmemiş aile bireylerine ait DNA/RNA örnekleri de arşivlere eklenmiştir.

Klinik bilgileriyle eşleştirilmiş ve yüksek kalitede saklanan bu örnekler, genetik yatkınlık, hastalık heterojenitesi ve tedavi direnci gibi konulara odaklanan projelere kaynak oluşturmıştır. Biyobankamızda saklanan bu örnekler sayesinde bugüne kadar üç ana araştırma projesi gerçekleştirilmiş ve halen devam etmektedirler.

Bunlardan ilki çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarda genetik yatkınlığın araştırılması üzerine olan, *Frontiers in Genetics*, 2025 yılında yayımlanan **“Genetic heterogeneity in childhood leukemia/lymphoma: a Turkish cohort with strong predisposition”** başlıklı çalışmadır. Bu proje kapsamında gerçekleştirilen tüm ekzom ve genom dizileme analizleri, DNA onarım, hücresel süreçler ve immün regülasyon vb. yollarda yer alan genlerde nadir kalıtsal varyantların lösemi ve lenfoma yatkınlığıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bulgular, ailesel olguların biyobankalanmasının kalıtsal risk faktörlerinin aydınlatılmasında, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve genetik danışmanlık alabilmeleri adına ne kadar kritik olduğunu ortaya koymuştur.

İkinci proje, TÜBİTAK 1001 desteğiyle ekibimiz tarafından yürütülen **“Akut Miyeloid Lösemi (AML) Hastalığında Klinik Heterojenitenin İleri Omik Teknolojiler ile Karakterizasyonu”** başlıklı çalışmadır. Bu projede biyobankada saklanan AML örneklerinden elde edilen genomik ve transkriptomik veriler entegre edilmekte; tedavi direncine neden olan biyobelirteçlerin tanımlanması ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi hedeflenmekte ve halen devam etmektedir.

Bir başka önemli araştırma grubumuz ise **ekstramedüller relaps (EMR)** vakalarında bu gelişiminin genetik ve mikroçevresel belirleyicilerini araştırmaktadır. Bu vakalar nadir olduklarından örneklerinin biyobankalanması son derece önemlidir. Çünkü bu şekilde vakalar çalışmaları esnasında ex olabilmektedirler. Bu nadir fakat kötü prognozlu tablonun moleküler mekanizmalarının anlaşılması, gelecekte hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, ACU-BB’da yürütülen çalışmalar, biyobankalamanın yalnızca örnek depolamaktan öte, bilimsel üretimin aktif bir bileşeni olduğunu göstermektedir. Klinik verilerle bütünleşen biyobanka temelli araştırmalar, hematolojik kanserlerin biyolojisinin anlaşılmasını hızlandırmakta ve laboratuvar bulgularının kliniğe taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Hedefimiz, hematolojik kanser biyobankacılığında uluslararası erişilebilir, veri ve örnek paylaşımına açık bir model geliştirerek Türkiye’de translasyonel hematoloji araştırmalarının küresel görünürlüğünü artırmaktır. Bu örnekler, biyobankacılığın kişiselleştirilmiş hematolojinin geleceği açısından önemli bir unsur olduğunu bir kez daha göstermektedir.

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA MİR-107 EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gözde FİDAN¹, Dr. Gülçin GÜNDEN^{1,5}, Dr. Sevgi IŞIK¹, Dr. Filiz YAVAŞOĞLU²,
Dr. Serap IŞIKSOY³, Dr. Eren GÜNDÜZ², Dr. Hülya ÖZEN⁴, Dr. Beyhan DURAK ARAS¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD.

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilişimi AD.

⁵Koç Üniversitesi Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ların yaklaşık %30'unu oluşturmakta olup, oldukça agresif bir kliniğe sahiptir. Günümüzde genetik heterojenite gösterdiği bilinmesine rağmen tedavide hala rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP) ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Hastaların %30-40'ı bu tedaviye yanıt vermemektedir veya nüksetmektedir. Bu sebeple tedavi hedefi olabilecek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda çeşitli kanserlerde önemli etkileri olduğu bilinen mikro-RNA107 (miR-107)'nin DBBHL'daki tedavi hedefi olma potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya dahil edilen örnekler Hematoloji BD ve Tıbbi Patoloji AD tarafından değerlendirilmiş olup, 30 DBBHL tanılı ve 22 malignite gözlenmeyen olgulara ait FFPE lenf nodu örneklerinden qRT-PCR yöntemi kullanılarak miR-107 ekspresyonu analiz edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen örneklerin 23'ü erkek ve 29'u kadın bireylere aitti. Kontrol grubunun yaş ortalamasının 44.45±15.39, DBBHL hasta grubunun ise 56.17±16.24 olduğu belirlendi. Olgulara ait demografik, klinik ve genetik test sonuçları tablo 1'de yer almaktadır. Elde edilen veriler kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yaşları ve miR-107 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı farklar saptandı (p=0,011, p=0,003). Hasta grubunda miR-107 ekspresyonunun (ortalama 0.72±1.39) kontrol grubuna göre (ortalama 4.18±6.88) anlamlı şekilde düşük, yaş ortalamasının ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi.

Tartışma: Son yıllarda yapılan çalışmalarda DBBHL örneklerinde miR-107 ekspresyonunun düşük olduğu, buna bağlı olarak miR-107'nin hedefleri arasında bulunan YWAH geninin ekspresyonunu arttırdığı ve bu ekspresyon düzeylerinin de kötü prognostik özellikler ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Chen ve ark.'nın çalışmasında ise DBBHL'de dairesel kodlamayan RNA olan circ-CFL1'in doğrudan miR-107'ye bağlanıp, miR-107'nin ekspresyonunu azaltarak, HMGB1'in ekspresyonunu indüklediği saptanmıştır ve bu yolağın DBBHL'de agresif klinikten sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da miR-107 ekspresyonunun DBBHL olgu örneklerinde düşük saptanması bu verileri destekler niteliktedir. Ancak yaş faktörünün miR-107 ekspresyonu ile ilişkili olup olmadığı ise çalışmanın devam etmesi sebebiyle, daha fazla olgu verisi ile tekrar değerlendirilecektir.

Tüm bu veriler miR-107'nin diagnostik bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir. Ayrıca DBBHL'de agresif klinik seyre sebep olabilecek YWAH ve HMGB1

gibi genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinde, miR-107'nin hedef alınması bu mikro RNA'nın yeni bir tedavi hedefi olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: miR-107, DBBHL

Tablo 1: Olgulara ait demografik, klinik ve genetik test sonuçları

		GRUPLAR			
		KONTROL		HASTA	
		%n	n	%n	n
YAŞ ORTALAMASI	18-35	%27,30	6	%13,30	4
	36-65	%59,10	13	%56,70	17
	>65	%13,60	3	%30,00	9
CİNSİYET	Erkek	%31,80	7	%53,30	16
	Kadın	%68,20	15	%46,70	14
ALT TİP	GCB			%57,10	12
	ABC			%42,90	9
BCL2	MONOZOMİ			%5,90	1
	NORMAL			%29,40	5
	POLİZOMİ			%64,70	11
MYC	MONOZOMİ			%11,80	2
	NORMAL			%58,80	10
	POLİZOMİ			%29,40	5
BCL6	MONOZOMİ			%5,90	1
	NORMAL			%47,10	8
	POLİZOMİ			%47,10	8
YAŞAM DURUMU	EX			%36.7	11
	SAĞ			%63.3	19

n: Örnek sayısı / n%: Örnek sayısının yüzdelik ifadesi / GCB: Germinal Center-like / ABC: Activated B cell-like

Kaynakça:

1. Chen, X., Xie, X., & Zhou, W. (2020). CircCFL1/MiR-107 axis targeting HMGB1 promotes the malignant progression of diffuse large B-cell lymphoma tumors. *Cancer management and research*, 9351-9362.
2. Liu, J., Han, Y., Hu, S., Zhan, L., Hu, X., Yang, J., ... & Zhou, X. (2020). Exosomal MiR-107 as novel biomarker and tumor suppressor by targeting Ywhah in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 136, 26-27.
3. Liu, J., Han, Y., Hu, S., Cai, Y., Yang, J., Ren, S., ... & Wang, X. (2021). Circulating exosomal MiR-107 restrains tumorigenesis in diffuse large B-cell lymphoma by targeting 14-3-3η. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 667800.

MULTİPL MİYELOM İLİŞKİLİ VERTEBRAL KIRIKLARDA ERKEN BALON KİFOPLASTİ UYGULAMASININ KLİNİK SONUÇLARI

Dr. Yaşa Gül MUTLU¹

¹Gaziantep Şehir Hastanesi

Giriş

Multipl miyelom (MM), kemikle ilişkili komplikasyonlara yol açabilen klonal bir plazma hücre hastalığıdır. Osteolitik kemik lezyonları hastaların yaklaşık %80’inde görülür ve morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Vertebral kompresyon kırıkları şiddetli ağrıya, spinal instabiliteye ve fonksiyon kaybına yol açabilir. Bu kırıkların yönetiminde balon kifoplasti ve vertebroplasti, omurga stabilitesini yeniden sağlamak ve ağrıyı azaltmak için kullanılan minimal invaziv girişimlerdir. Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu, ağrılı vertebral kırıklarda birinci basamak tedavi olarak balon kifoplastiyi (Grade A öneri) önermektedir. Bu çalışmada, multipl miyelom ilişkili vertebral kırıklarda erken dönemde uygulanan balon kifoplastinin ağrı kontrolü, komplikasyon oranı ve klinik sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamız, kurumumuzun multipl miyelom veri tabanında yer alan ve balon kifoplasti uygulanmış hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Veri tabanı, 2015–2024 yılları arasında tedavi görmüş hastaları kapsamaktadır. Arama, “balloon” ve/veya “kyphoplasty” anahtar kelimeleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, multipl miyelom tanısı almış ve vertebral kırık nedeniyle en az bir kez balon kifoplasti uygulanmış hastalar dâhil edilmiştir. Vertebral kırık tanısı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile doğrulanmıştır. Sistemik tedaviye başlamadan önce veya başladıktan sonra uygulanan işlemler ayrı olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda, prosedür öncesi ve sonrası ağrı düzeyleri görsel analog skala (VAS, 0–10) kullanılarak kaydedilmiştir. Ağrı değerlendirmesi işlemiden hemen önce, işlemiden sonraki ilk 24 saat içinde ve birinci haftada yapılmıştır. İşleme bağlı olası komplikasyonlar — özellikle embolik olaylar, enfeksiyon, sinir hasarı ve çimento ekstrevasyonu — tıbbi kayıtlar üzerinden dikkatle incelenmiştir. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), kifoplasti uygulanan vertebra sayısı ve işlemlerin zamanlaması (tanı anında veya sistemik tedavi sonrası) ayrıca kaydedilmiştir.

Bulgular

En az bir kez balon kifoplasti uygulanmış 15 hasta belirlendi. Bu 15 hastanın %60’ı erkekti. Ortanca yaş 67 (39–80) idi. Toplamda 19 kifoplasti işlemi yapıldı ve iki hasta birden fazla işlem geçirdi. Bu 19 işlemde, kifoplasti sırasında kemik çimentosu ile doldurulan vertebra sayısının ortancası 3’tü (1–12 arası). İşlemlerin 10’u (%52,6) kırık tespit edilir edilmez, yani tanı anında ya

da sistemik tedavinin başlanmasıyla eş zamanlı olarak uygulandı. Geriye kalan 9 işlem (%47,4) ise sistemik tedavinin ilk küründen sonra veya daha ileri bir zamanda yapıldı. Kırık öncesi ortalama VAS ağrı (10 üzerinden) skoru 8 (6–10) iken, işlemten hemen sonra 2 (0–3) ve işlemten 1 hafta sonra 0 (0–1)’e düştü.

Sonuç

Balon kifoplasti, ağrıyı hızla azaltmak ve etkilenen omur ve omurga yapısını eski haline getirmek için etkili bir prosedürdür. Çalışmamızda, tüm hastalarda VAS skorlarında anlamlı bir azalma elde edilmiş ve işlem sonrası kısa sürede inatçı ağrılardan kurtulmuşlardır. Hiçbir ciddi komplikasyon gözlenmemiştir. Balon kifoplasti, multipl miyelom hastalarında yüksek etkinlik ve minimal toksisite ile mümkün olan en erken dönemde uygulanmalıdır.