

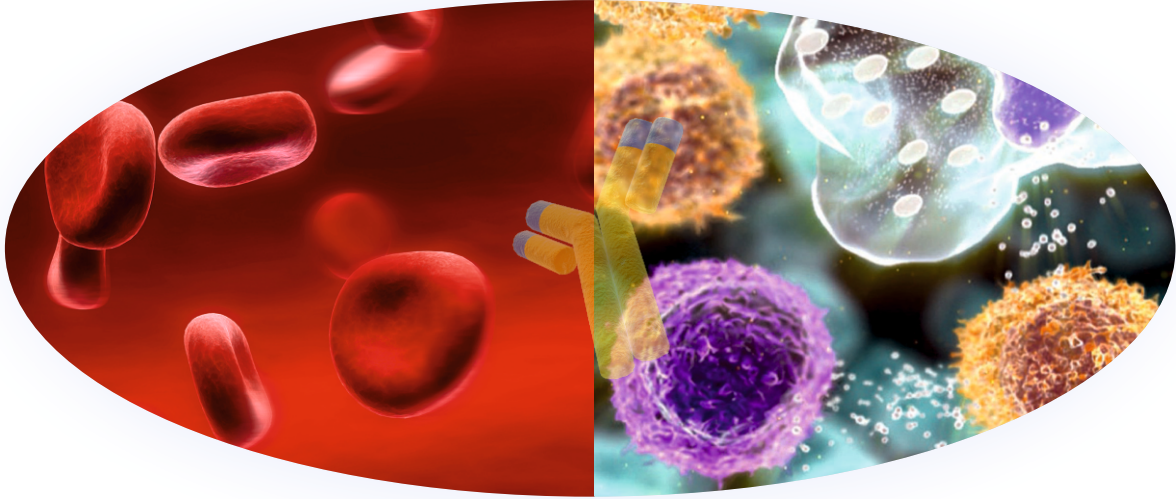


EHOK

14. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

12 - 14 Mart 2026

Radisson Blu Resort & Çeşme - İzmir



BİLDİRİ KİTABI



14. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

**BİLDİRİ
KİTABI**

12-14 MART 2026

RADISSON BLU RESORT & ÇEŞME - İZMİR

DÜZENLEME KURULU

Dr. Güray Saydam – Dr. Fahri Şahin – Dr. Bülent Karabulut – Dr. Canfeza Sezgin

HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- HEM YENİ TANI HEM DE RELAPS/REFRAKTER FLT3 POZİTİF AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ETKİN TEDAVİ: GİLTERİTİNİB, VENETOKLAKS VE AZASİTİDİN

Ayşe Uysal¹, Kübra Oral¹, Zekeriya Aksöz¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML)' de en sık görülen mutasyon FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) aktive edici mutasyonları olup yeni tanı vakaların yaklaşık %25-30' unda saptanmaktadır. İnternal tandem duplikasyonu (ITD) ve tirozin kinaz alanı (TKD) mutasyonları olmak üzere 2 tipi olup yüksek nüks riski ve düşük genel sağ kalım ile ilişkilidir.

Yöntem: Bu çalışmamızda FLT3 pozitif AML' de gilteritib, azasitidin ve venetoklaks üçlü kombinasyonu ile remisyon sağlanan 3 vakanın sonuçlarını sunduk.

Bulgu: Olgu-1: Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, 20 yaşındaki erkek hasta, Ocak 2024'te AML tanısı aldı. Hastaya 7+3 tedavisi başlandı. Takibinde FLT3 ITD pozitif (%29) geldi. İndüksiyon tedavisine 8. gün midastaurin eklendi. Remisyon indüksiyon tedavi sonrası yapılan kemik iliği biyopsisinde %12-15 oranında blast olması üzerine refrakter hastalık kabul edildi. Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) için köprü tedavisi olarak venetoklaks, azasitidin ve gilteritininib kombinasyon tedavisi başlandı. Bir kür tedavi sonunda tam hematolojik yanıt sağlanan hasta AKHN için yönlendirildi. Olgu-2: Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, 39 yaşında kadın hasta, Kasım 2023 'te AML tanısı aldı. Hastaya 7+3 kombinasyon tedavisi başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrası refrakter hastalığı olan ve FLT3 ITD pozitif (%70) gelen hastaya venetoklaks, azasitidin ve midostaurin kombinasyon tedavisi verildi. Tam yanıt sağlanan hastaya tam uyumlu kardeş donörden AKHN yapıldı. Nakil sonrası FLT3 negatifleşen hastada naklin 4. ayında relaps gelişti. Relaps sonrası FLT3 pozitifliği tekrar saptanması üzerine venetoklaks, azasitidin ve gilteritininib kombinasyonu verildi. 2 kür tedavi sonrası kontrolde remisyon sağlandı ve hastaya akraba dışı donör ile ikinci kez AKHN yapıldı. Olgu-3: Altmış yedi yaşında erkek hasta Temmuz 2025' te AML tanısı almış olup hastaya azasitidin ve venetoklaks tedavisi başlandı. Takibinde FLT3 ITD pozitif (%30.8) saptanması üzerine kombinasyon tedavisine gilteritininib eklendi. Bir kür 3'lü kombinasyon tedavi sonrasında FLT3 negatif saptandı. Allojeneik kök hücre naklini reddeden hastanın halen üçlü kombinasyon ile tedavisi tam yanıtı olarak devam etmektedir.

Sonuç: Akut miyeloid lösemi tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin önemi giderek artmaktadır. Özellikle FLT3 mutasyonu prognozu kötüleştiren bir mutasyon olduğundan son yıllarda FLT-3'ü hedefleyen tedaviler ile remisyon oranlarında ve sağ kalımda iyileşme elde edilmiştir. Gilteritininib selektif, potent ve ikinci jenerasyon oral bir FLT3 inhibitörü olup relaps/refrakter FLT-3 pozitif AML tedavisinde onaylanmıştır. Son yıllarda bcl-2 inhibitörü olan venetoklax ve hipometile edici ajanların birlikte kullanımı hem yüksek doz indüksiyon tedavisine uygun olmayan yeni tanı hem de relaps/refrakter AML tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olsa da FLT-3 pozitif AML' de halen yanıt oranları düşmektedir. Gilteritininib' in azasitidin ve venetoklaks kombinasyonuna eklenmesi ile yanıt oranlarının oldukça iyileştiği literatürde bildirilmektedir. Biz de üç olgumuz ile azasitidin, venetoklaks ve gilteritininib üçlü tedavisi ile hem yeni tanı AML hem de relaps/refrakter AML tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu ve yine AKHN için başarılı bir köprü tedavisi olabileceğini sunmuş olduk.

S2- AİLEVİ MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZM KÜMELEŞMELERİ: ÜÇ AİLEDEN OLGU SERİSİ

Aslı Bozdemir¹, Nil Güler¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, DENİZLİ

Amaç: BCR-ABL1 negatif miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN'ler) tipik olarak sporadik olarak ortaya çıkar. JAK2, CALR ve MPL genlerindeki somatik sürücü mutasyonlarından kaynaklanır. Vakaların %7-8'inde ailesel kümelenme görülür ve MPN hastalarının akrabalarında 5-7 kat daha yüksek MPN riski bulunur. MPN'lere yatkınlığı artıran çeşitli germ hattı varyantları tanımlanmıştır; bunlar arasında JAK2'deki varyantlar, TERT, SH2B3, TET2, CHEK2, ATM, PINT ve GFI1B yer almaktadır. KML'nin ise genellikle ailesel bir örüntü taşıdığı düşünülmektedir, ancak nadir durumlarda olası ailesel KML vakaları tanımlanmıştır .

Bulgu: AİLE 1: Anne-Kız Esansiyel Trombositoz Birlikteliği Vaka 1 – Kız: 55 yaş kadın, 2015 de dış merkezde yapılan tetkiklerinde trombositoz (PLT 1655 K/ μ L) saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Dalak boyutu normal; JAK-2, CALR, MPL negatif saptandı, triple negatif esansiyel trombositoz olarak değerlendirildi. Anagrelid tedavisi başlandı, trombosit sayısı kademeli olarak kontrol altına alındı ve hedef düzeylerde stabil seyretti. Vaka 2 - Anne: 75 yaş kadın, 2021 de yapılan tetkiklerinde trombositoz (PLT:1577 K/uL) saptanması nedeni ile kliniğimize başvurdu. Dalak boyutu normal, JAK2 pozitif idi. Anagrelid tedavisini takiben trombosit sayısı hedef düzeylere geriledi. AİLE 2: Anne – Oğul Esansiyel Trombositoz+ KML Birlikteliği Vaka 3- 69 yaş kadın, 2014 yılında CALR pozitif esansiyel trombositoz tanısı aldı ve bu tanı ile izlenmekteyken Ocak 2024'te periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu, gözyaşı hücreleri ve masif splenomegali gelişti. Yapılan kemik iliği biyopsisi hastanın myelofibroze dönüşüm gösterdiğini ortaya koydu ve tedavi hidroksiüre ile ruxolitinib şeklinde düzenlendi. Haziran 2025'te periferik yaymada %25 blast saptanması üzerine yeniden kemik iliği biyopsisi yapıldı ve AML dönüşümü olarak değerlendirildi. Hasta halen azasitidin, venetoklaks ve ruxolitinib tedavisi altında takip edilmektedir. Vaka 4- Oğul: 36 yaş erkek, 2018 de lökositoz (wbc: 256.68 K/uL neu:227.69 K/uL) nedeni ile başvurdu. Periferik yaymada myeloid serinin tüm matürasyon basamakları ve %2 blast izlendi. Dalak 250 mm, BCR-ABL pozitif saptandı. Kronik faz KML olarak değerlendirilen hastaya imatinib tedavisi başlandı, takiplerinde majör moleküler yanıt sağlandı. Dalak boyutu 120 mm'ye geriledi. AİLE 3: Anne – Kız KML Birlikteliği Vaka 5 - Anne: 50 yaş kadın, 2015 yılında lökositoz nedeni ile dış merkezde tetkik edilen hasta sonuçları ile tarafımıza başvurdu. BCR ABL pozitif olan hasta KML olarak değerlendirildi, imatinib tedavisi başlandı. Major moleküler yanıt sağlandı. VAKA 6 - Kız: 22 yaş kadın, Aralık 2025 de lökositoz nedeni ile tarafımıza yönlendirilen hasta; periferik yaymada myeloblasttan, nötrofile kadar uzanan myeloid seri hücreleri ve %1-2 blast izlendi. Dalak 130 mm, sitogenetikte t(9,22) %70 pozitif saptanan hasta kronik faz KML olarak değerlendirildi. İmatinib tedavisi başlandı. Moleküler yanıt değerlendirmesi henüz yapılmadı. Tedaviyi takiben hematolojik parametreler normale döndü ve hastada tam hematolojik yanıt elde edildi.

Sonuç: Üç farklı ailedeki birliktelikler, MPN tiplerinde ailesel eğilim olabileceğini düşündürmektedir. Birinci ailede triple-negatif ET ile JAK2 pozitif ET'nin birlikte görülmesi, aynı ailede farklı somatik sürücü mutasyonların gelişebileceğini göstermektedir. İkinci ailede CALR pozitif ET ile KML'nin bir arada bulunması, farklı miyeloid hastalıkların aynı aile içinde görülebilmesinin germ hattı yatkınlığına işaret ettiğini düşündürmektedir. Üçüncü ailedeki anne-kız KML birlikteliği ise, KML'nin çoğunlukla sporadik seyretmesine rağmen nadir ailevi kümelenmelerin mümkün olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak MPN'lerde henüz tanımlanmamış germline varyantların hastalık gelişim riskine katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

S3- KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA NON-HEMATOLOJİK OTOİMMÜN KOMPLİKASYONLARIN SIKLIĞI, DAĞILIMI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Sencer Küçük¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçildiler¹, Atakan Turgutkaya¹, Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL), immün disregüstasyonla seyreden ve otoimmün komplikasyonların eşlik edebildiği heterojen bir hastalıktır. Otoimmün sitopeniler tanımlanmasına karşın non-hematolojik otoimmün komplikasyonların (NHOK) sıklığı, klinik özellikleri ve prognoza etkisi sınırlı verilerle bilinmektedir. Bu çalışmada tek merkez gerçek yaşam kohortumuzda NHOK'ların dağılımını ortaya koymayı ve KLL klinik seyri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2013-Mart 2024 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji kliniğinde takipli olan KLL tanılı 305 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 26.0 kullanıldı. Non-hematolojik otoimmün komplikasyon (NHOK) varlığı hasta dosyaları ve klinik kayıtlar üzerinden belirlendi; NHOK bulunan olgularda otoimmün komplikasyon tipi sınıflandırıldı. Hastalar NHOK varlığına göre iki gruba ayrıldı (NHOK yok/var) ve demografik, klinik ve laboratuvar özellikler karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler dağılıma göre median olarak raporlandı ve Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler n (%) olarak raporlandı ve ki-kare/Fisher exact testi ile analiz edildi. NHOK ile ilişkili bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla önce tek değişkenli sonrasında çok değişkenli lojistik regresyon modeli kuruldu. Sağkalım analizlerinde toplam sağkalım (OS) ve ilk tedaviye kadar geçen süre (TTT) sonlanım olarak alındı; Kaplan-Meier yöntemi ile eğriler oluşturuldu ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. OS ve TTT için NHOK'un bağımsız etkisini değerlendirmek üzere yaş, cinsiyet ve klinik evre gibi olası karıştırıcılar ile düzeltilmiş Cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgu: Tanı yaşı ortanca 66 (29-89), 129'u kadın 176 erkek idi (E/K=1,3). Otuz dört hastada (%11.1) NHOK saptandı. NHOK tipleri içinde en sık otoimmün tiroidit (n=23, %67.6) olmakla birlikte bunu romatoid artrit (n=6, %17.6), dermatolojik otoimmün hastalıklar (liken planus, vitiligo, lökositoklastik vaskülit, pemfigus; n=4, %11.7) ve ülseratif kolit (n=1, %2.9) izledi. NHOK olan ve olmayan hastalar arasında tanı yaşı ve temel laboratuvar parametreleri (Hb, WBC, PLT, LDH ve β 2-mikroglobulin) açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0.05). Sitogenetik tetkikler arası anlamlı fark saptanmadı. Kadın cinsiyet NHOK ile ilişkili bulundu (p=0.024). Tek değişkenli lojistik regresyonda kadın cinsiyet NHOK varlığı ile ilişkiliydi (OR 2.25, %95 GA 1.10-4.62; p=0.027); çok değişkenli modelde bu ilişki sınırda kaldı (OR 1.99, %95 GA 0.95-4.16; p=0.069). NHOK varlığına göre OS ve TTT Kaplan-Meier eğrileri anlamlı farklılık göstermedi (log-rank OS p=0.287; TTT p=0.428). Çok değişkenli Cox analizinde NHOK, OS (HR 1.53, %95 GA 0.86-2.73; p=0.149) ve TTT (HR 0.92, %95 GA 0.54-1.58; p=0.766) için bağımsız prognostik faktör değildi; OS'de yaş (p<0.001) ve OS/TTT'de Binet C evresi (p<0.001) belirgin etkili bulundu.

Sonuç: Tek merkez deneyimizde NHOK sıklığı %11.4 olup olguların büyük bir kısmını otoimmün tiroidit oluşturmaktaydı. NHOK varlığı OS ve TTT açısından anlamlı fark yaratmadı ve çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik değer göstermedi. Bu sonuç, NHOK'ların KLL biyolojisinden ziyade eşlik eden immün disregüstasyon spektrumu içinde değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız, non-hematolojik otoimmünitenin KLL'de görülebildiğini ancak prognozu her zaman olumsuzlaştırmadığını bildiren geniş seriler ve derlemelerle uyumludur (1-3). Kadın cinsiyetin NHOK ile ilişkili görünmesi, ancak çok değişkenli analizde sınırda kalması; NHOK alt tiplerinin heterojenliği ve olay sayısının sınırlılığı ile ilişkili olabilir. NHOK varlığının KLL prognozuna olumsuz etkilemediğine işaret etmektedir. Daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla NHOK alt tiplerinin KLL klinik seyrine olası etkilerinin daha net ortaya konması hedeflenmelidir.

S4- GERİATRİK KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seren Karakaya¹,Ufuk Demirci²,Hayriye Mine Miskioğlu²,İsmet Aydoğdu³

¹Bursa Mustafakemalpaşa Devlet Hastanesi, ²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, ³İzmir Acıbadem Kent Hastanesi

Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), özellikle ileri yaş grubunu etkileyen, klinik seyri heterojen bir lenfoproliferatif hastalıktır. Yaşla birlikte artan komorbiditeler ve immün disfonksiyon, tedavi seçimini ve prognozu doğrudan etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilen geriatric KLL hastalarının demografik özelliklerini, komorbidite yükünü, sitogenetik risk profillerini ve tedavi yanıtlarını retrospektif olarak incelemektir. Ayrıca, sekonder immün yetersizlik (SİY), evre ve tedavi modalitelerinin genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisini gerçek yaşam verileriyle ortaya koymak hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışma, retrospektif tanımlayıcı bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Kliniğimizde KLL tanısı ile takip edilen toplam 276 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, tanı anındaki Binet/Rai evreleri, komorbiditeleri (CIRS odaklı), 17p delesyon durumu, aldıkları tedaviler (tedavisiz izlem, immünoterapi, kemoimmünoterapi) ve sağkalım durumları hastane veri tabanından kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 27.0 programı ile yapılmış; sağkalım analizleri için Kaplan-Meier, risk faktörlerinin belirlenmesi için Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgu: Çalışmaya dahil edilen 276 olgunun %59,1'i erkek olup, medyan yaş 74 (min-max: 65-95) olarak saptanmıştır. Hastaların %22,5'i 80 yaş üzerindedir. Tanı anında hastaların %90,2'si erken evrede (Evre 0/A: %69,9) iken, %84,8'inde en az bir ek hastalık mevcuttur. En sık görülen komorbiditeler diyabet (%27,9) ve koroner arter hastalığıdır (%19,6). Olguların %61,2'si tedavisiz izlenirken, %26,1'i kemoimmünoterapi almıştır. Medyan takip süresi sonunda olguların %48,2'si eksitus olmuştur. Tüm kohortta ortalama genel sağkalım (OS) 98,6 ± 6,4 ay olarak bulunmuştur. Mortalite analizinde; eksitus olan grupta ileri yaş, ileri evre (Binet B/C) ve SİY varlığı yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01). Özellikle SİY varlığı, sağkalımı negatif etkileyen önemli bir parametre olarak dikkat çekmiştir (SİY olanlarda medyan OS: 67,4 ay vs. olmayanlarda 89,4 ay; p=0,008). 17p delesyonu açısından düşük ve yüksek risk grupları arasında OS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,767), bu durum yüksek riskli hasta sayısının azlığı (n=20) ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, tanı anındaki evrenin mortalite üzerine etkisi bağımsız bir risk faktörü olarak doğrulanmıştır (p=0,002).

Sonuç: Çalışmamız, geriatric KLL hastalarında komorbidite yükünün yüksek olduğunu ve hastaların büyük bir kısmının tedavisiz izlemede kaldığını göstermektedir. Beklendiği üzere ileri evre hastalık mortalitenin en güçlü belirleyicisidir. Ancak çalışmamızın en çarpıcı sonuçlarından biri, sekonder immün yetersizliğin sağkalım üzerindeki belirgin negatif etkisidir. Enfeksiyon kaynaklı ölümlerin (%17,8) varlığı, bu hasta grubunda immün yetmezlik yönetiminin ve profilaktik stratejilerin önemini vurgulamaktadır. Geriatric popülasyonda 17p gibi genetik belirteçlerin etkisi, hasta kırılabilirliği ve immün durum gibi klinik faktörlerin gölgesinde kalabilmektedir.

S5- STANDART GELF'İN ÖTESİNDE: FOLİKÜLER LENFOMADA PROGNOSTİK RİSK SINIFLAMASININ YENİDEN TANIMLANMASI

Efe Semercioğlu¹, Taner Tan¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Olga Meltem Akay¹

¹Koç Üniversitesi Hastanesi

Amaç: GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kriterleri, foliküler lenfoma (FL) hastalarında tedavi başlama endikasyonunu belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel kılavuzlarda bu kriterlerin tümüne eşit prognostik ağırlık atfedilmektedir. Ancak, son literatürde bu kriterlerin homojenliği sorgulanmış ve Grieve ve ark. seröz efüzyon, sitopeni ve konstitüsyonel semptomları kötü genel sağkalım (OS) ile ilişkilendirerek "Hard GELF", diğer kriterleri ise "Soft GELF" olacak şekilde yeni bir tanımlama yapmıştır. Çalışmamızda, her bir GELF kriterinin prognostik heterojenitesini değerlendirmeyi ve prediktif gücünü analiz etmeyi amaçladık.

Yöntem: 2009–2025 yılları arasında Koç Üniversitesi Hastanesi'nde daha önce FL (Evre 1–3A) tanısı almış, ≥ 18 yaşındaki hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Evre 3B FL ile mikst veya transformasyon göstermiş lenfoması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterleri karşılayan toplam 51 hasta dahil edildi. GELF kriterleri; her biri ≥ 3 cm olan ≥ 3 nodal bölge, ≥ 7 cm lenfoma lezyonu, semptomatik splenomegali, foliküler lenfomaya bağlı seröz efüzyonlar (SE), konstitüsyonel semptomlar (CSX), ≥ 1 sitopeni ve malign lenfositoz olarak tanımlandı.

Bulgu: Çalışmamıza 51 hasta dahil edildi (medyan yaş: 58 yıl (30-86); 26 kadın, 25 erkek). Medyan 54 (0.5-172) aylık takip süresi boyunca hastaların %92,2 sine tedavi başlandı. Tek değişkenli analizde, seröz efüzyon ($p < 0.001$), bulky kitle ($p = 0.012$), ve ≥ 3 nodal bölge tutulumu ($p = 0.036$) düşük genel sağkalım (OS) için anlamlı prediktörlerken, Grieve ve ark. tarafından "Hard GELF" olarak sınıflandırılan ve düşük genel sağkalım ile ilişkili bulunan konstitüsyonel semptomlar ve sitopeni kriterleri, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p = [0.921]$ ve $p = [0.273]$). Bu farklılık doğrultusunda hasta kohortu; yüksek radyolojik tümör yükünü temsil eden (SE, ≥ 7 cm kitle ve ≥ 3 nodal bölge tutulumu) Grup A ($n = 25$), yalnızca klinik semptomlara dayalı Group B ($n = 9$) ve hiçbir GELF kriterini karşılamayanlar Group C ($n = 17$) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kaplan–Meier analizi, genel sağkalım (OS) (log-rank $p = 0.019$) açısından gruplar arasında belirgin bir ayrışma gösterirken, progresyonsuz sağkalım (PFS) ($p = 0.056$) analizinde bu ayrışmanın istatistiksel anlamlılık sınırında olduğu gözlenmiştir. PFS açısından değerlendirildiğinde, Grup A (Medyan PFS: 34 ay), diğer gruplara kıyasla daha kötü bir sağkalım eğilimi sergilemiştir. Grup A ile düşük riskli Grup C arasındaki fark sınırdan anlamlılığa yaklaşırken ($p = 0.061$), Grup B ile olan farkta da benzer bir inferiorite eğilimi ($p = 0.099$) gözlenmiştir. Buna karşılık, Grup B ve Grup C'nin medyan PFS değerlerine henüz ulaşamamış olup (NR), bu iki grup arasında istatistiksel olarak hiçbir fark saptanmamıştır. ($p = 0.656$). Genel sağkalım (OS) analizinde ise gruplar arasındaki ayrışma daha belirginleşmiştir. Grup A, Grup C'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p = 0.025$), Grup B'den ise sınırdan anlamlılıkla ($p = 0.082$) ayrılarak en kötü sağkalım verilerini ortaya koymuştur. Buna karşılık Grup B ve Grup C'nin OS eğrileri benzer seyir göstermiştir ($p = 0.244$).

Sonuç: Çalışmamız, mevcut GELF kriterlerinin prognostik açıdan homojen olmadığını ve her bileşenin sağkalım üzerinde eşit ağırlığa sahip olmadığını göstermektedir. Grieve ve ark.'nın klinik semptomları ve sitopeniyi kötü OS ile ilişkilendiren bulgularının aksine; kohortumuzda kötü prognozun temel belirleyicisinin yüksek radyolojik tümör yükü (Grup A) olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda, bulgularımız GELF kriterlerinin heterojenitesini tekrar göstermiş olup tedavi kararlarının belirlenmesinde radyolojik yükün rolünün daha belirgin şekilde dikkate alınmasının klinik açıdan anlamlı olabileceğini göstermiştir.

S6- YENİ TANI MULTİPLE MİYELOMDA SİTOGENETİK RİSKİN ERKEN TEDAVİ YANITI VE ERKEN PROGRESYON ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mustafa Kemal Yeniay¹

İzmir Şehir Hastanesi

Amaç: Multipl myelom (MM), hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan ve monoklonal immunoglobulin artışına neden olan malign plazma hücrelerinin oluşturduğu bir hastalıktır. Hastalığın prognozunu belirlemede sitogenetik anomalilerin varlığı önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada, yeni tanı Multiple myelom hastalarında FISH sitogenetik faktörlerin erken tedavi yanıtı ve erken progresyon üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Aralık 2023-Ekim 2025 tarihleri arasında kliniğimizde yeni tanı alan ve tanı anında FISH analizi bulunan multipl myelom hastaları retrospektif olarak hastane veri tabanından tarandı. FISH analizinde del(17p), t(4;14), t(14;16), 1q kazancı ve 1p delesyonu yüksek risk sitogenetik olarak tanımlandı. Primer sonlanım ilk tedavi yanıt değerlendirmesinde \geq VGPR oranı, sekonder sonlanım erken progresyon (tedavi başlanmasından sonraki <18 ay nüks) olarak belirlendi.

Bulgu: Çalışmaya Aralık 2023-Ekim 2025 tarihleri arasında yeni tanı alan multipl myelom ve tanı anında FISH analizi bulunan 65 hasta dahil edildi. Medyan yaş 67'ydi. Hastaların 35'i kadın, 30'u erkekti. Hastaların 16'sı IgG kappa(%24), 13'ü IgG lambda (%20), 9'u IgA lambda (%13), 7'si IgA kappa(%10), 14'ü Kappa hafif zincir (%21), 5'i Lambda hafif zincir (%7) ve 1 hasta Ig M lambda tipindeydi. Hastaların %30,8'inde sitogenetik yüksek risk saptandı. Dört kür sonrası VGPR oranı %61,5 idi. Sitogenetik yüksek risk grubunda VGPR oranı %70, sitogenetik standart risk grubunda ise VGPR oranı %55 idi. Toplam 7 hastada (%10,7) erken progresyon izlendi; bu hastaların %57,1'inde sitogenetik yüksek risk mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda sitogenetik yüksek risk erken yanıt oranları azaltmamış ancak erken progresyon daha yüksek bulunmuştur. Hasta sayısının az, çalışmamızın tek merkezde yapılmış olması gibi kısıtlılıklarımız nedeniyle literatürden farklı olarak sitogenetik yüksek riskli hastaların standart riskli hastalara göre erken yanıtın daha iyi olduğu görülmüş, fakat sonrasında literatürle uyumlu olarak sitogenetik yüksek riskli grupta erken progresyon geliştiği gösterilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde yüksek riskli sitogenetik özellikler gösteren hastaların hızlı bir yanıt elde etme olasılığının daha yüksek olduğunu fakat buna rağmen daha yüksek bir yanıt kaybına neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürde yer bulmaya başlamakta olup daha fazla hasta sayısı ile doğrulanması klinik pratiğe katkı sağlayacaktır .

S7- PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMALARIN GÜNCEL KILAVUZLAR EŞLİĞİNDE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Eftal Öcal¹, Hakkı Onur Kırkızlar¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL), nadir görülmelerine rağmen agresif seyirleri ve heterojen klinik davranışları nedeniyle hematolojik maligniteler arasında önemli bir yere sahiptir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı almakta ve standart kemoterapi rejimlerine rağmen sağkalım sonuçları sınırlı kalmaktadır. Güncel WHO-HAEM5 ve ICC sınıflamaları ile birlikte tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler ortaya çıkmış, ancak gerçek yaşam verileri halen sınırlıdır. Bu çalışmada merkezimizde izlenen PTCL hastalarının klinik özelliklerinin, tedavi yaklaşımlarının ve sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin literatür ile karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif tek merkez çalışmaya nodal PTCL tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, evreleri, tedavi yaklaşımları ve tedavi yanıtları incelendi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapıldı. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) hesaplandı. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla Cox regresyon analizi uygulandı. Alt tipler agresif ve daha az agresif seyirli olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgu: Toplam 53 hastanın olduğu grupta ortalama genel sağkalım süresi 68,4 ay, ortanca genel sağkalım süresi ise 70,1 ay olarak hesaplandı. Bu süre literatürde bildirilen 5 yıllık sağkalım oranlarına kıyasla daha uzun görünmektedir. Bu durumun hasta seçilimi, sınırlı olay sayısı ve geniş güven aralıkları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Alt tip analizinde agresif ve daha az agresif gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,818$). Benzer şekilde Ann Arbor evresine göre yapılan analizde erken evre (I-II) ve ileri evre(III-IV) hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,941$). Buna karşın Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoruna göre yapılan analizde yüksek riskli grupta sağkalımın belirgin olarak daha kısa olduğu görüldü. Ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 38,7 ay olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalımın genel sağkalıma göre daha kısa olması PTCL'nin doğal seyri ile uyumludur. Alt tip, evre ve IPI gruplarına göre PFS analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun sınırlı örneklem büyüklüğü ve olay sayısı ile ilişkili olabileceği değerlendirildi. Birinci basamak tedavide hastaların büyük çoğunluğuna CHOP/CHOEP benzeri antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri uygulandı. Uygun hastalarda konsolidatif otolog kök hücre nakli planlandı. Relaps veya refrakter hastalık gelişen olgularda brentuksimab vedotin içeren kombinasyonlar, ICE tabanlı rejimler, gemcitabin bazlı tedaviler ve pralatreksat gibi farklı kurtarma tedavileri kullanıldı. İleri basamak tedavi gereksinimi olan hastalarda mortalitenin belirgin şekilde arttığı gözlemlendi. Relaps/refrakter hastalarda uygulanan kurtarma tedavileri heterojen olup ileri basamak tedaviler sırasında mortalite oranının yüksek olduğu gözlemlendi. Çok değişkenli analizde, yaş, kilo kaybı, yüksek LDH düzeyi ve tedavi yanıtı genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma, PTCL'de sağkalımın tek bir klinik değişkenden ziyade çok faktörlü risk bileşenleri tarafından belirlendiğini göstermektedir. IPI skoru prognostik değerini korurken alt tip ve evreye dayalı ikili sınıflamaların sınırlı hasta sayılarında ayırt edici gücü azalmaktadır. Gerçek yaşam verileri, PTCL'de prognozun çok değişkenli risk değerlendirmesi ile ele alınması gerektiğini desteklemektedir. Bu bulgular, PTCL yönetiminde bireyselleştirilmiş risk sınıflandırmasının önemini vurgulamaktadır.

S8- İMATİNİB DİRENCİNDE STAT5'İN ROLÜ: KML PROGENİTÖR HÜCRELERİNDE EX VIVO BİR YAKLAŞIM

İlayda Alçıtepe¹,Nurcan Gümüş²,Hülya Çınar³,Esra Düzdağ¹,Nur Soyer Akad⁴,
Fatma Keklik Karadağ⁴,Ajda Güneş⁴,Güray Saydam⁴,Burçin Kaymaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, ²Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, ³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Amaç: Kronik myeloid lösemi'de tirozin kinaz inhibitörü imatinibe karşı gelişen direnç, özellikle CD34⁺ hematopoietik kök/progenitör hücre düzeyinde devam eden hastalık yükü ile ilişkilidir. Geleneksel iki boyutlu kültür sistemleri hücrelerin fizyolojik mikroçevresini yeterince yansıtamadığından, ilaç yanıtlarının değerlendirilmesinde sınırlı kalmaktadır. Üç boyutlu(3D) sferoid kültür sistemleri ise hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini taklit ederek daha gerçekçi bir model sunmaktadır. 3D sferoid kültürde çoğaltılan CD34⁺ hematopoietik kök/progenitör hücreler üzerinde imatinib ve pimozide kombinasyonunun sitotoksik ve apoptotik etkilerini incelemek ve farklı klinik özelliklere sahip KML hasta gruplarında tedavi yanıtlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve buna ek olarak, kombinasyon tedavisinin moleküler etkilerini ortaya koymak amacıyla RNA-Seq analizi gerçekleştirilerek, özellikle ilaç direnci ile ilişkili sinyal yolları ve apoptoz regülasyonu üzerinde meydana gelen transkriptomik değişikliklerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: İmatinib-yanıtlı, imatinib-dirençli ve yeni tanı almış KML olgularından elde edilen periferik kan örneklerinden CD34⁺ hematopoietik kök/progenitör hücreler, izole edilerek, 3D sferoid kültürde çoğaltılmıştır. Hücrelerde imatinib-pimozide kombinasyonunun sitotoksik ve apoptotik etkileri doz-yanıt analizleri ile değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisinin moleküler etkilerini belirlemek amacıyla RNA-Seq analizi gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: İmatinib ve pimozide kombinasyonu için belirlenen in vitrodan elde edilen ED₅₀ değerleri referans alınarak, CD34⁺ progenitör hücrelere farklı doz aralıkları uygulanmıştır. İmatinib yanıtlı olgularda 1x dozun yeterli sitotoksikite sağladığı belirlenmiş ve bu grup için 1x kombinasyon dozu üzerinden ilerlenmiştir. Dirençli olgularda ise canlılık ancak daha yüksek dozlarda (≥2x) azalmaya başlamış, bu nedenle dirençli grupta 2x ve üzeri dozlar dikkate alınmıştır. Doz yanıt analizleri sonucunda, yeni tanı olgularında düşük konsantrasyonlarda (1/64x) dahi sınırlı düzeyde sitotoksik etki (%5) gözlenmiş; bu etkinin hücrelerin tek seferlik ilaç uygulamasına verdiği yanıtı yansıttığı değerlendirilmiştir. İmatinib-yanıtlı olgularda, 1x kombinasyon dozu uygulaması sonrasında canlı hücre oranı %76,1'den %52,6'ya düşerken, erken apoptotik hücre oranı %8,4'ten %30,5'e yükselmiştir. Geç apoptoz oranı kontrol grubuna benzer düzeylerde kalmış, nekrotik hücre oranında ise sınırlı bir artış gözlenmiştir. Bu bulgular, kombinasyon tedavisinin özellikle erken apoptozu güçlü biçimde indüklediğini ortaya koymuştur. İmatinib-dirençli olgularda ise 2x kombinasyon dozu uygulaması sonrası apoptotik oranlarda yaklaşık %16'lık bir artış elde edilmiştir. Bu artış, üç hasta grubu arasında gözlenen en yüksek apoptotik yanıt olup, kombinasyon tedavisinin dirençli hücrelerde belirgin bir apoptotik indüksiyon sağladığını göstermektedir. Bu sonuçlar, imatinib dirençli CD34⁺ progenitör hücrelerde pimozide ile kombine edilen imatinib tedavisinin apoptozu yeniden etkinleştirebildiğini ve direnç mekanizmalarının aşılmasında potansiyel bir strateji olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç: Bu çalışma, 3D sferoid kültür ortamında çoğaltılan CD34⁺ hematopoietik kök/progenitör hücrelerde imatinib-pimozide kombinasyonunun, hasta grubuna özgü farklılıklar göstermekle birlikte belirgin sitotoksik ve apoptotik etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur. Özellikle imatinib-dirençli olgularda gözlenen yüksek apoptotik yanıt, pimozidin imatinib direncinin aşılmasında potansiyel bir yardımcı ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, 3D kültür sistemlerinin KML progenitör hücrelerinde ilaç yanıtlarının daha fizyolojik koşullarda değerlendirilmesine olanak tanıyan güçlü bir ex vivo model sunduğunu ve kombinasyon tedavilerinin hasta temelli yaklaşımlarla analiz edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Fenotipik düzeyde gözlenen bu etkilerin moleküler temellerini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilen RNA-Seq analizleri, kombinasyon tedavisinin özellikle dirençle ilişkili sinyal yollarında ve apoptoz regülasyonunda anlamlı transkriptomik değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Diferansiyel gen

ekspresyon profilleri, artmış apoptotik yanıtı moleküler düzeyde desteklerken, imatinib direncinin sürdürülmesinde rol oynayan STAT5 ekseninin baskılanmasının kombinasyon tedavisinin etkinliğinde belirleyici olabileceğini işaret etmektedir. Elde edilen bütüncül veriler, imatinib-pimozide kombinasyonunun yalnızca sitotoksik bir etki oluşturmadığını, aynı zamanda direnç mekanizmalarını hedef alan mekanistik bir potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

S9- NAZAL TİP EKSTRANODAL NK/T HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİ: RADYOTERAPİ – KEMOTERAPİ KOMBİNASYONUNUN ROLÜ

Berrak Ege Korkut¹, Fatma Keklik Karadağ², Serra Kamer¹, Güray Saydam², Yavuz Anacak¹

¹EÜTF-Radyasyon Onkolojisi, ²EÜTF-Hematoloji

Amaç: Nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfoma (ENKTL) nadir görülen, üst aerodigestif yolları (burun boşluğu, nazofarenks, paranasal sinüsler) tutan, oldukça agresif seyirli bir hematolojik malignitedir. En belirgin klinik özelliği damar invazyonu ve buna bağlı gelişen yaygın doku nekrozudur. Lokal yıkıcılığının yanında sistemik yayılım riski de yüksektir. Erken evre ENKTL tedavisinde tek başına radyoterapi son derece etkili olmakla birlikte kemoterapi alabilecek hastalarda eşzamanlı veya ardışık kemoterapi – radyoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu çalışmada 2019-2025 seneleri arasında erken evre nazal tip ENKTL tanısı alan ve 2-4 kür SMILE kemoterapisi sonrası radyoterapi uygulanan üç hasta sunulmaktadır.

Bulgu: Olgu-1: 28 yaşında erkek hastaya Temmuz 2019'da bilateral nazal kavite yerleşimli Evre-II ENKTL tanısı ile SMILE protokolünde iki kür kemoterapi uygulandı. PET/BT değerlendirmesinde tam yanıt izlenmesi üzerine iki kür daha kemoterapi sonrası tanıda tutulu primer tümör bölgesi ve bilateral servikal nodal bölgelere 36 Gy (1.8 Gy/fr) radyoterapi uygulandı. 75 aylık izlem süresince nüks saptanmadı. Olgu-2: 43 yaşında erkek hastaya Nisan 2023'te sol nazal kavite yerleşimli Evre I ENKTL tanısı ile SMILE protokolünde üç kür kemoterapi uygulandı. PET/BT değerlendirmesinde tam yanıt saptanması üzerine tanıda tutulu alan ve buna ek olarak ipsilateral medial maksiller duvar, posterior nazal açıklık, sert damak ve anterior etmoid sinüsleri içeren hedef hacme 50 Gy (2 Gy/fr) radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrasında üç kür daha kemoterapi verilen hastada, 30 aylık izlem süresince nüks saptanmadı. Olgu-3: 57 yaşında kadın hastaya, Haziran 2025'te sol nazal kavite yerleşimli Evre-I ENKTL tanısı ile SMILE protokolünde iki kür kemoterapi uygulandı. PET/BT değerlendirmesinde tam yanıt saptanması üzerine, 30.6 Gy (1.8 Gy/fr) radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrasında Eylül 2025'te otolog kök hücre transplantasyonu gerçekleştirildi. Transplantasyon sonrası 4. ayda PET/CT ile tam yanıtın devam ettiği izlendi.

Sonuç: Erken evre ENKTL tedavisinde kemoterapi-radyoterapi kombinasyonu tam yanıt ve uzun süren remisyon sağlamaktadır. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle kemoterapi doz yoğunluğunda, radyoterapi dozlarında ve kemoterapi - radyoterapi kombinasyonunda standart bir uygulama yerleşmemiştir. Optimal tedavi yaklaşımının belirlenmesi için bir klinik protokol geliştirilmelidir. Olgu E/K Yaş Evre Tedavi Şeması KT YANIT RT İzlem 1 E 28 II 4x KT - RT SMILE CR 36 Gy 75 ay - NED 2 E 43 I 3x KT - RT - 3x KT SMILE CR 50 Gy 30 ay - NED 3 K 57 I 2x KT - RT - OKIT SMILE CR 30 Gy 4 ay - NED

S10- HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA HALP SKORUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Kemal Aygün¹, Alev Garip Acar¹

¹Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Kliniğimizde Hodgkin lenfoma (HL) tanısıyla tedavi alan hastalarda HALP skorunun prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2015-aralık 2025 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde ve servisinde tedavi edilmiş 110 Hodgkin Lenfoma hastası retrospektif değerlendirildi. HALP skoru; hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) / trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) kullanılarak hesaplandı. Hastalığa özgü optimal HALP eşik değeri ROC analizi ile belirlendi.

Bulgu: Toplam 110 hasta çalışmaya alınmıştır. Medyan tanı yaşı 43 (27-56)'dür. Hastaların % 63,6'sı erkek, % 36,4'ü kadındır. Hastaların %69,1'i ileri evre hastalar olup en sık görülen alt tip %53,6 ile mikst sellüler tiptir. Hastaların %21,8'inde bulky hastalık, %39,1'inde B semptomu vardır. Medyan nötrofil sayısı 6,53 (4,29-8,64) $\times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit sayısı 1,56 (1,07-2,16) $\times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin düzeyi 12 (10,4-13,5) g/dl, trombosit sayısı 333 (234-434) $\times 10^3/\mu\text{L}$, albumin 4 (3,6-4,4) g/dl saptanmıştır. Medyan izlem süresi 39,5 (13,2-74,8) aydır. İzlem sonunda 20 (%18,2) hastada progresyon/relaps saptanmış, 17 (%15,5) hasta eksitus olmuştur. Bu kohortta HALP için en iyi kesim noktası 18,33 bulunmuştur. Tek değişkenli Cox modelinde, düşük HALP skoru olan (<18,33) hastalarda ölüm riski anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (HR=3,06 (95% GA 1,12–8,34), p=0,028).

Sonuç: Hodgkin lenfoma, özellikle genç erişkinlerde en sık görülen malign lenfoma türlerinden biridir; tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Modern kemoterapi rejimlerinin, PET-adaptif tedavi stratejilerinin ve antikör-temelli ajanların kullanılmaya başlanmasıyla birlikte HL, günümüzde kür oranı en yüksek malignitelerden biri hâline gelmiştir. Erken evre olgularda beş yıllık genel sağkalım oranlarının %90'ların üzerinde bildirilmesi bu iyileşmeyi açıkça yansıtmaktadır. Bununla birlikte, ileri evre, yaşlı, komorbiditesi fazla olan ya da tedaviye direnç/relaps gelişen hastalarda mortalite ve morbidite belirgin şekilde devam etmekte, bu durum daha hassas ve çok yönlü prognostik modellere duyulan ihtiyacı artırmaktadır. HL'de prognozu belirlemede uzun yıllar boyunca Ann Arbor evrelemesi, bulky hastalık varlığı, B semptomları, hemoglobin düzeyi, lökosit ve lenfosit sayısı gibi klasik klinik ve laboratuvar değişkenleri temel alınmış; bu parametreler ileri evre hastalar için geliştirilen Uluslararası Prognostik Skor'unun (IPS) da temel bileşenleri olarak kullanılmaya devam etmiştir. HALP, maligniteli hastalarda prognozu öngörmek için kullanılan bir immün-nütrisyonel biyobelirteçtir. Pekçok çalışmada, solid tümörlerde OS'ı öngörmeye etkili bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma, hodgkin lenfoma, multiple myelomada da etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sonuç olarak bizim kohortumuzda tek değişkenli cox modelinde, düşük HALP skoru olan hastalarda ölüm riski anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (HR=3,06 (95% GA 1,12–8,34), p=0,028). Yaş ve evre ile düzeltilmiş modelde ilişki yönü korunmuş ancak istatistiksel anlamlılık sınırda kalmış olup (HR=2,57 (0,93–7,13), p=0,070) bulgular literatürü destekler niteliktedir.

S11- DE NOVO AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİNE YANITI ETKİLEYEN PARAMETRELER

Denis Çetin¹, Ajda Güneş¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Derya Demir², Nur Akad Soyer¹, Mahmut Töbü¹, Filiz Vural¹, Fahri Şahin¹, Zühal Demirci¹, Emin Karaca³, Alp Peker³, Haluk Akın³, Mehmet Burak Durmaz³, Nazan Özsan², Mine Hekimgil², Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.D., Hematoloji B.D., ²Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji A.D., ³Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D. Hematoloji B.D., ⁴Ege Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik A.D.

Arka Plan: De novo Akut Myeloid Lösemi'de (dAML) remisyon indüksiyon oranları; hastanın özellikleri, hastalığın özellikleri ve tedavi ile ilgili parametrelerin karmaşık bir etkileşiminden etkilenmektedir. Yeni tanı konmuş AML hastalarının %20-30'u, yoğun indüksiyon kemoterapisini takiben tam yanıt (CR) elde edememektedir. Bir hasta, en az iki kür yoğun indüksiyon tedavisi almasına rağmen tam yanıt sağlayamadığında; tedavi seçenekleri sınırlı ve prognoz kötü olan "dirençli" hasta olarak kabul edilir. Avrupa Lösemi Ağı (ELN) 2022'ye göre yapılan modern risk sınıflandırması, bir hastanın tam yanıt elde edemeyeceğinin birincil belirleyicileri olarak odağı genetik ve moleküler biyolojiye kaydırmıştır.

Materyal ve metot: Retrospektif olarak 2018-2025 yılları arasında; merkezimizde tanı almış, tedavilerine merkezimizde devam etmiş akut promyelositik lösemi dışında kalan yeni tanı AML hastaları dahil edilmiştir. Tedavi ilişkili ve sekonder AML hastaları dışlanmıştır.

Bulgular: Sekonder ve tedaviye bağlı AML ile akut promyelositik lösemili hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın medyan yaşı 56 (19-86) idi. Sitogenetik ve moleküler değerlendirmede; 4 hastada (%4,7) t(8;21) pozitifliği, 4 hastada (%4,7) 11q23 MLL (KMT2A) mutasyonu, 3 hastada (%3,5) inv (16) yeniden düzenlenmesi ve 3 hastada (%3,5) MECOM gen yeniden düzenlenmesi saptandı. Retikülin fibrozis derecelerinin dağılımı; evre 0: %1,2, evre 1: %41,9, evre 2: %47,7 ve evre 3: %9,3 şeklindeydi. Hastaların %47,7'sinde ilk indüksiyonda remisyon sağlanırken, %29,1'ine allojenik kök hücre nakli uygulandı. Kırk altı hastada (%53,5) miyelodisplazi ile ilişkili morfolojik değişiklikler gözlenirken, 23 hastada (%26,7) monoblastik morfoloji izlendi. Medyan genel sağkalım 8,46 ay (%95 GA: 5,36–11,56) olarak hesaplandı. Yaklaşık 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %86, %73 ve %36 idi. Monoblastik morfolojiye sahip hastalarda (23 hasta, %26), remisyon indüksiyonu sırasında uygulanan rejimlere verilen yanıtlar karşılaştırıldığında, yüksek yoğunluklu rejimler (7+3, FLAG, FLAG-IDA) arasında remisyon oranları açısından bir fark gözlenmedi. Monoblastik morfolojiye sahip hastalar arasında; üç hasta azasitidin-venetoklaks rejimi aldı ve bunların ikisinde CR1 remisyon sağlanırken; dört hasta azasitidin monoterapi aldı ve yalnızca bir hastada CR1 gözlendi. On beş hasta 7+3 rejimi alırken bu grupta 9 hastada (%60) CR1 elde edildi. Bir hastada da FLAG-IDA rejimi ile CR1 elde edildi. Kaplan–Meier analizi, CR1 remisyonunda olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı derecede daha uzun olduğunu gösterdi (log-rank p < 0.001). Tek değişkenli analizlerde CR1 remisyonu, tanı yaşı ve allojenik kök hücre nakli genel sağkalım ile ilişkili bulunsa da, çok değişkenli Cox regresyon analizinde sadece CR1 remisyonu bağımsız bir prognostik faktör olarak kaldı. CR1 remisyonunun sağlanması, genel sağkalım için bağımsız ve güçlü bir koruyucu faktör olarak tanımlandı (HR = 0.31; %95 GA: 0.18–0.53; p < 0.001).

Özet-Sonuç: Çalışmamızın bir çok kısıtlılığı (Sitogenetik ve NGS eksikliği, hasta sayısının azlığı) bulunmakla birlikte merkezimizde monoblastik morfolojiye sahip AMLde yoğun kemoterapinin hipometile edici ajanlara nazaran daha fazla sayıda hastada tercih edildiği ve genel yanıt oranına bakılırsa yoğun kemoterapi alanlarda daha yüksek remisyon oranları gözlenmiştir. Genel sağkalımın en önemli ön gördürücüsü CR1 olup, ilk remisyon indüksiyon rejiminin seçimi büyük önem arz etmektedir.

S12- MGUS VERSUS MGCS: KLİNİK VE BİYOLOJİK HETEROJENLİK ÜZERİNE TEK MERKEZ ANALİZİ

Dilek Keskin¹

¹SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD

Amaç: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), organ hasarı oluşturmayan düşük klonal plazma hücre proliferasyonu olarak tanımlanır. Düşük tümör yüküne rağmen klinik bulgularla seyreden olgular ve monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) kavramı önem kazanmaktadır. MGCS, paraprotein veya klonal plazma hücre aktivitesi ile ilişkili organ veya doku hasarına yol açan tabloları ifade eder. Kronik inflamatuvar durumların plazma hücre diskrazilerini tetiklediğine dair veriler mevcuttur. Bu çalışmada MGUS olarak izlenen hastalarda klinik fenotip, eşlik eden inflamatuvar ve hematolojik durumlarla izlem sonuçları değerlendirildi.

Yöntem: Merkezimizde MGUS tanısı ile takip edilen 55 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, izotip dağılımı, kemik iliği plazma hücre oranı, idrar immünoelektroforezi (İİFE), kronik inflamatuvar hastalık ve eşlik eden hematolojik durumlar analiz edildi. Patoloji ortalama plazma hücre oranını %8–10 olarak rapor etmiş olup, izlemde hiçbir olguda multiple myeloma veya amiloidoza progresyon gözlenmemiştir; bu nedenle bu olgular klinik fenotipleri ile MGUS/MGCS spektrumuna dahil edildi. Klinik manifestasyonlar nörolojik, hemofilik ve dermatolojik olarak tanımlandı.

Bulgu: Hastaların ortalama yaşı 69 (35-93) yıl olup %54'ü kadındı (K:E/30/25). Ortalama kemik iliği plazma hücre oranı %8, ortalama izlem süresi 26.5 ay (1-108) idi. İzotip dağılımı IgGκ %61.8, IgGλ %21.8, IgAκ %10.9 ve IgMκ %5.5 şeklindeydi. Plazma hücre oranı < %10 olanlarda klinik fenotip oranı %25, %10 sınırında olanlarda %26.9 idi. Klinik fenotip 13 hastada (%23.6) saptandı ve MGCS olgusu gibi değerlendirildi. Bu hastaların 6'sı İİFE (+), 7'si İİFE (-) idi. Klinik fenotipli olgular: 5 polinöropati (2'si SADEC sadece duysal, 3'ü motor ve duysal aksonal nitelikte idi), 2 karpal tünel sendromu (nörolojik olguların hepsi non-IgM izotipinde idi), 4 edinsel hemofili (tüm olgular kanama diyateziyle başvurmuş, PT ve/veya APTT uzunluğu saptanarak MGUS tanısı aldı) ve 2 dermatolojik manifestasyondur. Dermatolojik bulgular; pemfigus ve subkorneal püstüler dermatoz idi. Klinik fenotipsiz grupta (klasik MGUS) ise 42 hasta yer aldı; bu grupta İİFE pozitifliği %31 idi. Çalışmamızda MGCS spektrumuna benzer klinik fenotipler gözlenirse de renal tutulum gözlenmemiştir, olası vakalarda yağ aspiratı ile amiloid boyaması negatif bulunmuştur. Toplam 14 hastada (%25.4) kronik inflamatuvar hastalık eşlikşiydi. Dört hastada (%7.2) eş zamanlı veya izlem sürecinde ek hematolojik hastalık saptandı (2 polisitemia vera, 1 primer myelofibroz, 1 kronik myelomonositik lösemi). İki olguda trombotik olay gözlenirse de düzenli asetilsalisilat alan polisitemia vera olgularıydı, bu nedenle MGUS ile ilişkisi net olamayacağından klinik fenotip grubuna dahil edilmedi. Altı hasta exitus olmuş, ölüm nedenleri konjestif kalp yetmezliği ve solid organ kanseri idi. İzlemde hiçbir hastada multipl miyeloma veya amiloidoza progresyon gözlenmemiştir.

Sonuç: MGUS hastalarının yaklaşık dörtte birinde klinik fenotip ve benzer oranda kronik inflamatuvar hastalık birlikteliği saptanmıştır. Kliniğin kemik iliği plazma hücre oranı ile belirgin ilişki göstermemesi, MGUS'un klinik spektrumunun yalnızca klonal yük ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Dermatolojik bulgular literatürde MGCS ile ilişkili olabilecek pemfigus ve subkorneal püstüler dermatoz şeklinde gözlenirse de, renal tutulum ve amiloid negatifliği, organ hasarının sınırlı olduğunu göstermektedir. Nörolojik fenotipli olguların non-IgM MGUS tipinde olması yönüyle de dikkat çekicidir. Trombotik olaylar ve exituslar MGUS ile doğrudan ilişkili olmasa da, klinik spektrumun ve eşlik eden hematolojik durumların dikkate alınması, MGUS'un biyolojik ve klinik açıdan daha geniş bir çerçevede değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

S13- K562 LÖSEMİ HÜCRELERİNDE ARONIA MELANOCARPA MEYVE EKSTRAKTININ IL-6/JAK/STAT PROLİFERATİF SİNYAL YOLUNUN MODÜLASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinem Gültekin Tosun¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹, Çağla Kayabaşı¹

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: İnflamatuar sitokinler tarafından yönlendirilen sinyal ağları, lösemik hücrelerde proliferasyon ve hayatta kalmanın sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, IL-6 aracılı sinyal iletimi, JAK/STAT yolunun aktivasyonu üzerinden hematopoietik hücrelerde proliferatif ve anti-apoptotik yanıtların tetiklenmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle kronik miyeloid lösemi hücrelerinde IL-6/JAK/STAT ekseninin sürekli uyarılması, hücresel büyümenin kontrolsüz hâle gelmesi ve hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Doğal kaynaklı polifenolik bileşikler bakımından zengin bitki ekstraktları, anti-proliferatif ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle kanser araştırmalarında giderek daha fazla ilgi görmektedir. Aronia melanocarpa (A. melanocarpa, aronya) meyvesi, yüksek antioksidan kapasiteye sahip fenolik bileşenleri ile öne çıkmakta olup, moleküler düzeyde etkilediği sinyal yollarının aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, K562 hücrelerinde aronya meyve ekstraktının, IL-6/JAK/STAT proliferatif sinyal yoluna ait genlerin ekspresyon düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: HPLC ile bileşen doğrulaması yapılmış, %70 etanol–metanol (3:2) karışımı kullanılarak elde edilen aronya meyve ekstraktının CCK-8 (Cell Counting Kit-8; Ecotech, Cat: CVDK-8) sitotoksosite analizi sonucunda 48. saatte belirlenen 200 µg/mL konsantrasyonu K562 hücrelerine uygulanmıştır. Kontrol gruplarına ise herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Ardından hücre pelletlerinden RNA izolasyonu GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Scientific, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiş ve 1 µg toplam RNA'dan cDNA sentezi OneScript Plus Kit (Applied Biological Materials Inc., Canada) ile yapılmıştır. RT-qPCR analizleri, BlasTaq 2× qPCR MasterMix (Applied Biological Materials Inc., Canada) kullanılarak toplam 20 µL reaksiyon hacminde CFX96 Touch Real-Time PCR System (Bio-Rad, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Gen ekspresyon düzeyleri 2^{-ΔΔCt} yöntemi kullanılarak analiz edilmiş ve sonuçlar kontrol grubuna göre normalize edilerek kat mRNA ekspresyonu (fold change) olarak ifade edilmiştir; iki kat ve üzerindeki gen ekspresyon değişimleri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler ise GraphPad Prism yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgu: Aronya meyve ekstraktı uygulaması sonrası proinflamatuar sitokin IL-6 ekspresyonunun 2,08 kat azaldığı belirlenmiştir. JAK kinaz ailesi değerlendirildiğinde, JAK1 ekspresyonunun kontrol grubuna yakın seyrettiği, buna karşın JAK2 ekspresyonunun 1,69 kat azaldığı saptanmıştır. STAT ailesi üyelerinde ise STAT3, STAT5A ve STAT5B ekspresyonlarının sırasıyla 1,19 kat, 1,28 kat ve 1,27 kat azaldığı; bu azalmanın kontrol grubuna yakın düzeylerde olduğu görülmüştür. Buna karşılık, JAK/STAT yolunun negatif düzenleyicileri olan SOCS1 ve SOCS3 genlerinde belirgin artışlar tespit edilmiş; SOCS1 ekspresyonu 2,12 kat, SOCS3 ekspresyonu ise 3,47 kat artmıştır.

Sonuç: Elde edilen bulgular, aronya meyve ekstraktının IL-6 ekspresyonunu azaltarak JAK/STAT yoluna giriş yapan uyarıyı zayıflatmış, özellikle JAK2 düzeyinde sinyal iletimini baskıladığını ve SOCS1/SOCS3 aracılı negatif geri besleme mekanizmaları üzerinden JAK/STAT sinyalinin fonksiyonel olarak inhibe edildiğini göstermektedir. Bu yönüyle aronya meyve ekstraktı, IL-6/JAK/STAT yolunu hedefleyen doğal ve çok basamaklı bir düzenleyici olarak dikkat çekmektedir. İleriki çalışmalarda, IL-6 azalmasına eşlik eden JAK2 ve SOCS3 protein düzeyleri ile STAT3 ve STAT5 fosforilasyonunun birlikte değerlendirilmesi, IL-6/JAK/STAT eksenindeki baskılanmanın fonksiyonel karşılığını ortaya koyacaktır.

S14- OLEUROPEİN K562 KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE JAK/STAT SİNYALİZASYONUNU DÜZENLER

İrem Gündüz¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹, Çağla Kayabaşı¹

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: JAK/STAT (Janus kinaz / Signal Transducer and Activator of Transcription) yolu, hematopoietik hücrelerde proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalma süreçlerini düzenleyen kritik bir sinyal iletim mekanizmasıdır. Bu yolun dereglasyonu, özellikle kronik miyeloid lösemi (KML) ve diğer hematolojik malignitelerde hücrel proliferasyonun artmasına ve tedaviye direnç gelişimine yol açmaktadır. Oleuropein, zeytin yaprağı ve meyvesinde yüksek miktarda bulunan bir polifenoldür ve çeşitli kanser hücre hatlarında anti-proliferatif, anti-inflamatuvar ve apoptotik etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, oleuropeinin K562 hücrelerinde JAK/STAT yolunu modüle ederek proliferasyonu nasıl etkilediğine dair moleküler mekanizmalar hâlen yeterince aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, oleuropeinin K562 hücre hattında anti-proliferatif etkisinin JAK/STAT sinyal yoluna olan etkileri üzerinden değerlendirilmesi ve yolun düzenlenme mekanizmasının SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling) genleri aracılığıyla açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: K562 hücrelerinde uygulama yapılmayan hücreler kontrol grubu olarak kabul edilirken, uygulama gruplarına sitotoksikite analizi sonucu seçilen 672 µg/mL oleuropein (Cayman, 21220) dozu 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Deney sonunda hücre pelletlerinden RNA izolasyonu GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Scientific, USA) ile gerçekleştirilmiş ve 1 µg toplam RNA kullanılarak cDNA sentezi OneScript Plus Kit (Applied Biological Materials Inc., Canada) ile yapılmıştır. RT-qPCR analizleri, BlasTaq 2x qPCR MasterMix (Applied Biological Materials Inc., Canada) kullanılarak toplam 20 µL reaksiyon hacminde CFX96 Touch Real-Time PCR System (Bio-Rad, USA) ile yürütülmüş ve gen ekspresyonları 2^{-ΔΔCt} yöntemi ile analiz edilmiştir. Ekspresyon çalışmalarında 2 kat ve üzeri değişimler ile p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgu: Oleuropein tedavisinin ardından JAK/STAT sinyal yolunun upstream bileşenlerinde belirgin bir baskılanma gözlenmiş, buna karşılık yolun negatif düzenleyicileri olan SOCS genlerinde güçlü bir artış saptanmıştır. JAK kinaz ailesi değerlendirildiğinde, JAK1 ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla 2,09 kat, JAK2 ekspresyonunun ise 4,80 kat azaldığı belirlenmiştir. STAT ailesi üyeleri incelendiğinde, STAT3, STAT5A ve STAT5B ekspresyonlarının sırasıyla 1,06 kat, 1,28 kat ve 1,13 kat ile anlamlı değişim gözlenmemiş; STAT ekspresyonunun tamamen baskılanmadığını ortaya koymuştur. Buna karşın, JAK/STAT yolunun negatif düzenleyicileri olan SOCS1 ve SOCS3 genlerinin ekspresyonlarında belirgin artışlar saptanmış; SOCS1 ekspresyonunun 4,42 kat, SOCS3 ekspresyonunun ise 4,21 kat arttığı belirlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışma, oleuropeinin K562 hücre hattında JAK1 ve JAK2 ekspresyonunu belirgin biçimde baskıladığını ve SOCS1 ile SOCS3 ekspresyonunu artırarak JAK/STAT proliferatif sinyal yolunu upstream düzeyde inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, oleuropeinin JAK/STAT yolunun negatif düzenlenmesinde potansiyel bir moleküler modülatör olabileceğini ve hematolojik malignitelerde hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından umut verici bir aday olduğunu düşündürmektedir.

S15- RENAL TRANSPLANT SONRASI GELİŞEN İKİ OLGUDA LENFOPROLİFERATİF HASTALIK: OLGU SUNUMU

Gizem Dursun¹,Neslihan Mandacı Şanlı¹,Şerife Emre Ünsal¹,Gülşah Akyol¹,Muzaffer Keklik¹

¹Erciyes Üniversitesi

Amaç: Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluklar (PTLH), solid organ nakli alıcılarında ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Görülme sıklığı nakledilen organ türüne, alıcının immünolojik özellikleri ile değişmekle birlikte solid organ nakli alıcılarının %1-20 'sinde görülür (1). Özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, alıcının yaşının genç olması, uygulanan immünsupresif tedavi ajanlarının kullanımı PTLH gelişimi açısından önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır(1,2,3). Bu vaka sunumunda canlı donörden renal transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık gelişen iki hastamızı sunuyoruz.

Bulgu: Olgu-1 Membranoproliferatif glomerülonefrite bağlı kronik böbrek yetmezliği ile takipli 34 yaş kadın hasta 6 yıl periton diyalizi ile takip edildi. 2009 yılında canlı donörden renal transplantasyon yapıldı. Alotransplant reddini önlemek amaçlı takrolimus (8 yıl), prednizolon (8 yıl), azatioprin (7 yıl) , mikofenolat mofetil(2 yıl) ve everolimus (1 ay) verildi. Ocak 2025' de karın ağrısı nedeniyle, çekilen batin BT' de paraaortik sahada 146X139X160 mm kitlesel lezyon ve biyopsi sonucu yüksek dereceli B hücreli lenfoma (ki-67 %90) olarak raporlandı. Evre 4B, IPI skoru 3. İmmünsüpresif ilaçların doz azaltımı yapıldı. Azatioprin kesilerek takrolimus düzeyi 4-10 arasında tutulması hedeflendi. Hastaya RCOP kemoterapisi başlandı. Hasta nötropenik ateş sonrası pnömosepsis gelişen hasta yoğun bakımda ex oldu. Olgu-2 1997 yılında disgerminom teratom nedeniyle sisplatin kemoterapiye sekonder böbrek yetmezliği gelişen 37 yaşında kadın hasta 8 yıl periton diyalizi, 3 yıl hemodiyaliz ile takip edildi. 2015 yılında canlı donörden renal transplantasyon yapıldı. Alotransplant reddini önlemek amacı ile takrolimus (8 yıl), prednizolon (7 yıl), azatioprin (7 yıl), mikofenolat mofetil (2 yıl) verildi. Ağustos 2025'de ateş şikayeti nedeniyle çekilen batin BT' de portakaval ve paraaortik sahada çok sayıda lenfadenopati, peritonitis karsinomatoza izlendi. Endoskopi ile mide fundus ve korpustan alınan biyopsi sonucu DBBHL (ki-67 %95 CD10 negatif BCL6 pozitif MUM1 pozitif) olarak raporlandı. Evre 4, IPI skoru. Hastaya RCHOP kemoterapisi verildi. Hasta halen takip edilmektedir. Tartışma Post Transplantasyon lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH), böbrek nakli alıcılarında nadir görülmesine rağmen mortalite oranı yüksektir. Canlı ve kadavra donör gruplarında PTLH'nin insidansını ve mortalitesini etkileyebilecek hasta özelliklerine bakıldığında belirgin bir fark bulunamamıştır (7). Sunulan vakalarımızda olduğu gibi literatürdeki vakaların çoğunluğunu Monomorfik PTLH ve B hücreli lenfoma oluşturmaktadır (6). Solid organ tansplant alıcılarında, PTLH bimodal dağılıma sahiptir; erken PTLH nakilden 12-24 ay sonra ve geç PTLH nakilden 5-10 yıl sonra meydana gelmektedir (6). Sunulan iki olgumuzda da geç PTLH görülmekte olup beklenenden daha geç başlangıçlı gözlenmiştir. Geç başlangıçlı PTLH gözlenmesi, immünsupresif tedaviye uzun süre maruziyetin risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple ilk tedavi yaklaşımı immünsupresyonunun azaltılması olmaktadır. Yapılan çalışmalarda PTLH hastalarının yaklaşık %25'inde yalnızca immunsupresyonun azaltılması ile kemoterapiye ihtiyaç duymadığı bildirilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise immunsupresyonun azaltılması ile birlikte rituksimab içeren kemoterapi başlanmıştır.

Sonuç: Solid organ nakil alıcılarının sayısının artması ve uzun vadeli sağ kalım oranlarının iyileşmesi, PTLH yaygınlığının artmasına yol açmıştır. PTLH'nin heterojenliği ve immünosupresyonlu hastalarda enfeksiyöz komplikasyon riski göz önüne alındığında, bu hastalığın tedavisi zorlu olmaya devam etmektedir. PTLH'nin erken tanısı ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesinin, hasta sağkalımı ve greft fonksiyonunun korunması açısından kritik önem taşımaktadır.

S16- 46 XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN OLGUDA AKUTMEGAKARYOBLASTİK LÖSEMI VE MİKST GERM HÜCRELİ TÜMÖR BİRLİKTELİĞİ

**Hilal Ebru İşkan¹, Gülcan Kökcü², Gül Cebecioğlu Hasaıçebi¹, Meltem Kurt Yüksel¹,
Hatice Ilgın Ruhi³ Hüseyin İlbasmış²**

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, ²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD,
³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Amaç: Akut megakaryoblastik lösemi (AML M7) AML'nin seyrek görülen bir alt tipi olup tüm AML vakalarının yaklaşık %1.2'sini oluşturmaktadır, genellikle Down Sendromu olanlarda ve pediatrik yaş grubunda görülmekle birlikte bazen yetişkin yaş grubunda da karşımıza çıkmaktadır ve nadiren Germ Hücreli Tümörler ile birlikte görülebilmektedir. Vaka sunumumuzda 46 XY cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastada AML ve Miks Germ hücreli tümör birlikteliği takdim edilmektedir.

Yöntem: OLGU SUNUMU 18 yaşında olan kadın hasta primer amenore nedeni ile hastaneye başvurmuş, Pelvik ultrasonografide sol overde yaklaşık 8 cm boyutunda kitlesi olan hasta opere edilmiş ve patoloji sonucu Mixt Germ Hücreli Tümör ile uyumlu saptanmış (%50 İmmatür Teratom, %30 Yolc Sac, %20 Disgerminom). Hastanın yapılan tetkiklerinde trombositopeni saptanması üzerine tarafımıza danışılan hastanın fizik muayenesinde ambigus genitalesi mevcuttu, lökopeni ya da lökositozu yoktu; fakat mikrositer anemi (hb:10,4 g/dL) ve trombositopenisi (24 bin) mevcuttu, nutrisyonel eksikliği yoktu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde malignite öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın periferik yaymasında myelosit ve metamyelositler görülmesi üzerine hastanın kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı, aspirasyonu dry tap şeklindeydi, patoloji sonucu hiperselülarite, grade II/III retikülin lif artışı, CD 61 + hücreler, blast artışı saptandı, p53 ile yaygın kuvvetli pozitiflik saptandı ve bulgular megakaryoblastik AML ile uyumlu olarak değerlendirildi (p53 pozitifliği geç sonuçlandı), Mikst germ hücreli tümör ve AML tanısı olan hastaya germ line mutasyon açısından genetik test yapıldı, karyotip analizi 67-73, XXYY olarak saptandı ve kemik iliği kromozom analizi microarray yöntemi ile tekrarlandığında 46, XY olarak saptandı, PCR yöntemi ile Y kromozomunda SRY dahil bölgeler incelendi ve mikrolelesyon saptanmadı, WES ve NGS incelemelerinde klinik anlamı olan mutasyon saptanmadı. AML tanılı hastaya 7+3 indüksiyon tedavisi verildi (bu tedavi verildiğinde henüz TP53 mutasyonu sonuçlanmamış idi) ve yüksek riskli olan hastanın APKHN açısından taramalarına başlandı. Kontrol biyopsisinde megakaryoblastları mevcut olan ve hiperselülaritesi olan hastada remisyon olmaması nedeni ile Flag-İda-Ven (FLAVİDA) tedavisi ile kurtarma rejimi başlandı, FLAVİDA protokolü sonrasında FEN ve şiddetli enfeksiyon tablosu gelişen hastaya birkaç ay tedavi verilemedi, kontrol kemik iliği biyopsisinde diffüz blastik infiltrasyon saptanan hastaya enfeksiyon tablosu geriledikten sonra MEC protokolü başlandı, tedavi sonrası nötropenik olduğu dönemde tekrar enfektif tablosu olan hastanın antibiyotikleri başlanarak hızlıca genişletildi; fakat hastada septik tablo gelişti, takiplerinde genel durumu kötüleşen hasta kaybedildi.

Bulgu: Akut megakaryoblastik Lösemi genellikle Down sendromu gibi hastalıklarla birliktelik göstermekle birlikte bu durum her zaman geçerli değildir. Germ hücreli tümörlerin hematolojik malignitelerle olan birlikteliği uzun yıllardır bilinmekte ve genellikle agresif seyretmekte olup bu hastalarda altta yatan tP53 mutasyonu gibi altta yatan germ line mutasyonların çıkma ihtimali yüksektir.

Sonuç: AML M7 tek başına görüldüğünde dahi oldukça kötü seyirli bir hastalıktır, nadiren Germ Hücreli Tümörler ile birlikteliği görülmektedir. Vakamız Down sendromu birlikteliği olmayan bir AML M7 olgusu olması ve eşlik eden 46 XY cinsiyet gelişimi olması nedeni ile literatür verileri incelendiğinde nadir bir vaka örneği taşımaktadır.

S17- ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN WİSKOTT ALDRİCH SENDROMU: ALLOGENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN BİR OLGU

Gül Cebecioğlu Hasançebi¹, Hilal Ebru İşikan², Esra Hanedar², Meltem Kurt Yüksel²

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Wiskott-Aldrich sendromu (WAS), immün yetmezlik, egzama ve küçük trombositlerle seyreden trombositopeniye bağlı kanama ile karakterize edilen X'e bağlı resesif geçişli bir primer immün yetmezliktir. Klinik yönetimde kaydedilen ilerlemelere rağmen, klasik WAS hastalarının prognozu kötüdür ve hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) ile hematolojik ve immün rekonstitüsyon sağlanmadığı sürece ortalama yaşam beklentisi yalnızca 15 yıldır.

Yöntem: OLGU SUNUMU : 24 yaşında erkek hasta, allogenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanmak üzere kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde iki yaşında idiyopatik trombositopenik purpura tanısı aldığı, çocukluk döneminden itibaren trombositopenisinin devam ettiği öğrenildi. 10 yaşında Hodgkin Hastalığı nedeniyle 6 kür ABVD rejimi uygulanmıştı. On altı yaşında yapılan ileri incelemeler sonucunda hastaya Wiskott Aldrich sendromu tanısı konulmuştu. Yirmi iki yaşında yapılan lenf nodu biyopsisi ile plazma hücre differansiasyonu gösteren B hücreli proliferasyon lenfoma nedeniyle 3 kür R-CHOP tedavisi alan hastanın tedavi sonrası PET CT'sinde bazı alanlarda cevap varken bazı alanlarda progresyon saptanmış. Başka merkezde yapılan biyopsi tekrarı sonrası R DHAP kurtarma tedavisi sonrası tam yanıt sağlanan hasta 17.1.2025 tarihinde hasta 4.8 milyon CD34/kg otolog kök hücre nakli yapılmış. Hastanın öyküsünde tekrarlayan pnömoni atakları nedeniyle hastane yatışı, sık otit, sellülit öyküsü mevcuttu. Hasta immünoji bölümü önerisi ile aylık intravenöz immunglobulin almaktaydı. Başvurusunda fizik muayenesinde ciltte birkaç alanda en büyüğü 10*10 cm çapında egzeması mevcut olup diğer sistem muayeneleri olağandı. Laboratuvar incelemesinde kan üre nitrojeni 12 mg/dl, kreatinin 1.03 mg/dl, AST 18 U/L, ALT 13 U/L, laktat dehidrogenaz 166 U/L, CRP 1.8 olarak saptandı. Tam kan sayımında lökosit 5100*10⁹ /L, nötrofil 3.31*10⁹ /L, hemoglobin 12.4 g/dl, trombosit 19.000*10⁹/L, hepatit serolojisi aşılı olarak değerlendirildi. Hastaya 19.12.2025 tarihinde 9/10 akraba donörden (annesi) Hbs Ag+ A Rh+ vericiden, O Rh + alıcıya 6.55x10⁶/kg CD34 hücre ile periferik allogenik kök hücre nakli yapıldı. Hastanın annesi WAS geni heterozigot taşıyıcıydı. Klinik olarak trombositopeni immün supresyon rastlanmadığından verici olarak seçilmiştir. Kondisyon rejimi olarak tiotepa, fludarabin ve busulfan TBF protokolü uygulandı. Graft versus host hastalığı profilaksisi post transplant siklofosamid, anti timosit globülin, mikofenolat mofetil ve takrolimus ile sağlandı. Hastaya aynı gün gastroenteroloji bölümü önerisi ile 5000 IU hepatit B immunglobulin, profilaksisi yapıldı. Nakil sürecinde yalnızca nakil günü ateş gözlenen hastada başka erken dönem komplikasyon gelişmedi. Naklin 12.gününde trombosit, 16. Gününde nötrofil engraftmanı sağlandı.

Sonuç: Wiskott–Aldrich sendromu, hastalarda lenfoproliferatif hastalıklar ve Hodgkin lenfoma riski artmış olmakla birlikte, sitopeni ve lenfadenopati varlığında her zaman primer malignite tanısı ön planda düşünülmemelidir. Sunulan olguda, çocukluk çağından itibaren trombositopeni ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunmasına rağmen, altta yatan primer immün yetmezlik tanısı gecikmiş ve hasta malignite şüphesiyle kemoterapiye maruz kalmıştır. Bu durum, WAS hastalarında tedaviye bağlı toksisite riskini artırmış olabilir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, WAS için günümüzde kabul edilen tek küratif tedavi seçeneğidir ve erken dönemde uygulanması hematolojik ve immün rekonstrüksiyon açısından daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Bu olgu, malignite benzeri klinik bulgularla başvuran hastalarda primer immün yetmezliklerin ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

S18- PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ: BEŞ OLGULUK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gunel Mammadzada¹, Neslihan Şanlı Mandacı¹, Muzaffer Keklik¹, Gülşah Akyol¹

¹Erciyes Üniversitesi

Amaç: Bu olgu serisinde Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bölümü olarak AKİT yapılmış 5 PNH hastamızı retrospektif tarayarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Yöntem: Bu olgu serisinde Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bölümü olarak AKİT yapılmış 5 PNH hastamızı retrospektif tarayarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Bulgu: Olgu 1 (52 yaş, erkek): Trombotik fenotipli, eculizumab yanıtızsız. 2010'da tam uyumlu kardeşten Fludarabin-Busulfan-ATG ile AKİT uygulandı. 1. yılda %100 donör kimerizmi, uzun dönem izlemde PNH klonu negatif. Olgu 2 (31 yaş, kadın): Pansitopeni ve kanama bulguları, PNH klonu %92, eculizumab yanıtızsız. 2018'de tam uyumlu kardeşten ATG-Siklofosfamid-Fludarabin ile AKİT. 1. ay kimerizm %100, PNH klonu negatif. Olgu 3 (43 yaş, kadın): Hiposelüler kemik iliği, anlamlı PNH klonu. 2014'te Fludarabin-Siklofosfamid-ATG ile AKİT. Mikst kimerizm (%70–90) izlendi. Toplam 9 doz DLI uygulandı. Uzun dönemde %100 kimerizm ve kalıcı klonal eradikasyon sağlandı. Olgu 4 (26 yaş, kadın): Aplastik anemi/PNH overlap sendromu, PNH klonu %20. 2018'de 10/10 uyumlu kardeşten ATG-Siklofosfamid ile AKİT. 3. ayda %100 kimerizm, PNH klonu negatif. Olgu 5 (37 yaş, erkek): Eculizumab ve eltrombopag yanıtızsız, %12 granülositik PNH klonu. 2025'te tam uyumlu kardeşten ATG-Siklofosfamid ile AKİT. 6. ayda %99,7 kimerizm, PNH klonu negatif.

Sonuç: Allojenik kök hücre nakli, uygun vericisi bulunan PNH hastalarında özellikle tromboz öyküsü, kemik iliği yetmezliği veya kompleman inhibitörlerine yanıtızsızlık durumlarında etkili ve küratif bir seçenektir.

S19- LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ DENEYİMİ

İrem Aşık Bal¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler¹, Atakan Turgutkaya¹, Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), en sık kemikleri ve cildi etkileyen, ancak kemik iliği, karaciğer, dalak, akciğer, hipofiz bezi/merkezi sinir sistemi ve diğer organları da etkileyebilen inflamatuvar bir miyeloid neoplazmdir. Erişkinlerde görülme sıklığı milyonda 1 vakadır. LCH'nin semptomları, etkilediği organa göre değişiklik gösterir. Yetişkinlerde en sık görülen belirtiler deri döküntüsü, kafa veya çenede kitle, nefes darlığı veya öksürük, polidipsi/poliüri, kemik ağrısı, kilo kaybı, ateş, diş eti hipertrofisi, lenfadenomegali, ataksi ve hafıza sorunlarıdır.1 Vakaların yaklaşık yarısında tek sistem pulmoner tutulum (çoğu zaman sigara ilişkili) mevcuttur.2 Tanıda altın standart doku biyopsisidir. Histopatolojik incelemede Langerhans hücre infiltrasyonu izlenir ve sıklıkla eozinofiller eşlik eder. Tanı, immünohistokimyasal olarak hücrelerin CD1a, Langerin (CD207) ve S-100 pozitifliğinin gösterilmesiyle doğrulanır.1 Langerhans hücreli histiyositozda riskli organlar karaciğer, dalak ve kemik iliği olarak tanımlanır. Yetişkinlerde riskli organ tutulumunun prevalansı yaklaşık %10'dur.2 Tedavisi, tutulumun yaygınlığına ve riskli organ varlığına göre belirlenir. Soliter lezyonlarda gözlem ve lokal tedaviler öncelikli iken, multisistem ve riskli organ tutulumlu olgularda uzun süreli vinblastin + prednizon (VBL + PSL) temelli kemoterapi temel tedavi yaklaşımıdır. Sitotoksik ajanlar (sitarabin, kladribin), hedefe yönelik tedaviler (BRAF/MAPK inhibitörleri) ve radyoterapi seçilmiş durumlarda etkin tedavi alternatifleridir. Özellikle akciğer tutulumu olan olgularda sigaranın bırakılması hastalık kontrolü ve progresyonun önlenmesinde önemlidir.3 Kliniğimizde langerhans hücreli histiyositoz tanısı ile takip ettiğimiz 6 hastayı sunuyoruz.

Bulgu: Hastaların yaşları 22–86 arasında değişmekte olup, 3'ü kadın 3'ü erkek idi. Dört hastada sigara öyküsü mevcuttu. Tutulum paterni açısından olgular heterojen dağılım göstermekteydi. Hastalarla ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç: Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) / hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK) sinyal yolunun (Ras–Raf–MEK–ERK yolu) aktivasyonu ile ilişkili, klonal miyeloid hücre proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. LCH olgularının yarısından fazlasında BRAF V600E mutasyonu saptanmakta olup, BRAF mutasyonu olmayan hastalarda da MAPK–ERK yolunun diğer bileşenlerine ait genetik değişiklikler bildirilmektedir.1 Sunulan hasta serimizde, farklı yaş gruplarında ve heterojen tutulum paternleri ile seyreden LCH olguları izlenmiş; kemik ve akciğer tutulumlarının ön planda olduğu görülmüştür. Olguların ikisinde BRAF mutasyon varlığı bilinmemekte ve dördünde BRAF mutasyonu negatif saptanmış olup, bu durum LCH patogenezinde BRAF dışı MAPK yolaklarının da önemli rol oynadığını desteklemektedir. BRAF V600E pozitif olgularda hedefe yönelik tedaviler kullanılabilirlikte birlikte, serimizde BRAF negatifliği nedeniyle bu ajanlara başvurulmamıştır. Braf negatif hastalarda nüks tedavisine yönelik standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bizim üç hastamız nüks olmuş (2 hasta ilk tedaviden 5 yıl, bir hasta 7 yıl sonra) ve birinci basamakta verilen tedavi protokolü ile tam yanıt alınmıştır. Bu da ilk basamak tedavinin nükste de (geç nüks) etkin olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, LCH erişkin hastalarda geniş bir klinik spektrumla ortaya çıkabilmekte olup, tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım ve uzun dönem izlem büyük önem taşımaktadır.

S20- TBK1 İNHİBİSYONUNUN MONOSİTİK LENFOMA HÜCRELERİNDE cGAS-STING ARACILI İNFLAMATUVAR YANITI MODÜLE EDİCİ ETKİLERİ

**Dilay Gül Kapusuz¹,Zafer Yıldırım¹,Sevim Aydemir¹,Buşra Bara Özcan¹,
Busenur Bozkurt¹,Prof.Dr.Vildan Bozok¹**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: cGAS-STING sinyal yolağı, sitoplazmik DNA'nın algılanmasında ve tip I interferon üretiminin başlatılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu yolağın temel bileşenlerinden biri olan Tank-Binding Kinase 1 (TBK1), IRF3'ün fosforilasyonu ve nükleer translokasyonu için gereklidir. cGAS-STING-TBK1-IRF3 ekseninin aşırı aktivasyonu; kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve tümör progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, TBK1 inhibitörleri olan Amlexanox ve MRT67307'nin THP-1 monositik lenfoma hücrelerinde hücre canlılığı, apoptoz ve interferon yanıtı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: THP-1 hücre hattı ve bu hücrelerden türetilmiş THP-1 interferon reporter hücreleri, Amlexanox ve MRT67307'nin 0,5µM-30µM aralığındaki dozlar ile muamele edilmiştir. Hücre proliferasyonu ve sitotoksosite XTT testi ile, apoptoz ise Annexin V boyaması kullanılarak analiz edilmiştir. THP-1 interferon reporter hücrelerine TBK1 inhibitörleri 5µM ve 10µM dozlarında uygulanmış ve ardından STING agonisti diABZI ile stimülasyon yapılmıştır. IRF3 aktivasyonu, kültür süpernatantında salgılanan Lucia luciferaz aktivitesinin QUANTI-Luc™ 4 Lucia/Gaussia kiti kullanılarak ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Ölçümler luminometre ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar relatif ışık birimi (RLU) cinsinden ifade edilmiştir.

Bulgu: Sitotoksosite analizlerinde, 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sürelerinde her iki inhibitörün de belirlenen doz aralıklarında toksik etki oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Apoptoz analizleri sonucunda inhibitörlerin yalnızca en yüksek dozlarında apoptotik etki saptanmıştır. Bu bulgular, inhibitörlerin toksik etki oluşturmadan cGAS-STING aracılı yanıtların incelenebileceği güvenli konsantrasyon aralığını ortaya koymaktadır. THP-1 interferon reporter hücrelerinde yapılan analizlerde, kontrol grubuna kıyasla MRT67307'nin inhibisyon oranı %92, Amlexanox'un inhibisyon oranı ise %37 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada TBK1 inhibitörleri olan Amlexanox ve MRT67307'nin monositik lenfoma hücrelerinde cGAS-STING aracılı inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sitotoksosite ve apoptoz analizleri, her iki inhibitörün 0,5µM-15µM konsantrasyon aralığında hücre canlılığını etkilemediğini göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak yaptığımız çalışmalar için seçilen dozların amaçlandığı şekilde hücre canlılığına etkisi olmadığı gösterilmiştir. Luciferaz temelli reporter analizleri ise TBK1 inhibitörlerinin cGAS-STING-TBK1-IRF3 eksenini aktivasyonunu güçlü bir şekilde baskıladığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, TBK1 inhibitörlerinin hücre ölümüne yol açmadan IRF3 aracılı inflamatuvar sinyalleşmeyi modüle edebildiğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, TBK1 hedefli farmakolojik yaklaşımların inflamatuvar ve onkolojik süreçlerde potansiyel terapötik etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. Bu çalışma, TBK1 inhibisyonunun inflamatuvar sinyal yolları üzerindeki etkilerini ortaya koyan öncü nitelikte olup, gelecekte gerçekleştirilecek in vivo ve primer hücre temelli çalışmalar için önemli bir temel oluşturmaktadır. Ayrıca, literatürde Amlexanox'un JAK/STAT inhibitörleri veya immün kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyon halinde etkili olduğuna dair bulgular bulunmaktadır. Bu doğrultuda, TBK1 inhibitörlerinin kombine tedavi stratejilerinde veya immünmodülatör ajanlarla birlikte kullanımı, inflamasyonla ilişkili hematolojik hastalıklarda yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

S21- CONUT SKORU KLASİK HODGKİN LENFOMADA RELAPS İÇİN GÜÇLÜ VE BAĞIMSIZ BİR PROGNOSTİK BELİRTEÇTİR

F. Nurcan Alhan¹

¹Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç: Hodgkin Lenfoma (HL) yüksek kür oranlarına sahip olsa da, özellikle ileri evre hastalığıdaki heterojen klinik seyir, yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, beslenme ve immün rezervi yansıtan Controlling Nutritional Status (CONUT) skorunun klasik HL (cHL) hastalarında relapsız sağkalım (RFS) üzerindeki prognostik değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2020-2025 yılları arasında takip edilen 75 cHL hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Klinik evreleme için Ann Arbor sistemi, ileri evre hastalar için IPS skorları hesaplandı. CONUT skoru, tedavi öncesi rutin laboratuvar parametrelerinden elde edildi. Relaps öngörüsü için ROC analizi yapıldı. RFS Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edildi ve bağımsız prognostik faktörler tek ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri ile değerlendirildi

Bulgu: Analize 75 hasta dâhil edildi. Medyan yaş 34 yıl (18–87) olup hastaların %51,3’ü erkek, %84,2’si ileri evre (Evre III–IV) ve %67,1’inde B semptomları mevcuttu. ROC analizinde CONUT skorunun relapsı öngörmedeki başarısı oldukça yüksek saptandı (AUC: 0.870, $p < 0.0001$). Optimal eşik değeri (cut-off) 2.5 olarak belirlendi. CONUT $\geq 2,5$ olan hastalarda relaps oranı, CONUT $< 2,5$ olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (%52,2’ye karşı %3,8; $p < 0,0001$). Medyan takip süresi 49 ay idi. Kaplan–Meier analizinde CONUT $< 2,5$ olan hastalarda RFS anlamlı derecede daha iyi bulundu (log-rank $p < 0,0001$). Üç yıllık RFS oranları CONUT $< 2,5$ ve $\geq 2,5$ gruplarında sırasıyla %96 ve %48 idi. Tek değişkenli Cox analizinde CONUT $\geq 2,5$ relaps için güçlü bir risk faktörü olarak saptandı. Çok değişkenli analizlerde CONUT skoru, klinik risk faktörleri ve IPS skoru ile birlikte değerlendirildiğinde de bağımsız prognostik değerini korudu. Çok değişkenli analizde CONUT skoru $\geq 2,5$, bulky hastalık ile birlikte RFS için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı (HR: 14.041, $p = 0.0013$). Dikkat çekici şekilde, CONUT skoru modele dahil edildiğinde International Prognostic Score (IPS) istatistiksel anlamlılığını yitirdi. Ayrıca CONUT skorundaki her 1 puanlık artışın relaps riskini %74 oranında artırdığı saptandı (HR: 1.740, $p = 0.0028$).

Sonuç: Bu çalışma, tanı anında hesaplanan CONUT skorunun klasik Hodgkin lenfomalı hastalarda relaps öngörüsünde güçlü ve bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. CONUT skoru $\geq 2,5$ olan hastalarda relaps oranı belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş ve relapsız sağkalım anlamlı derecede daha kısa saptanmıştır. Ayrıca CONUT skoru, klinik risk faktörleri ve International Prognostic Score (IPS) ile birlikte değerlendirildiğinde de bağımsız prognostik değerini korumuştur. Literatürde CONUT skorunun prognostik rolü solid tümörler ve hematolojik malignitelerde geniş biçimde gösterilmiştir. Hematolojik maligniteleri kapsayan meta-analizlerde yüksek CONUT skorunun kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Lenfoma hastalarını içeren sistematik derlemelerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hodgkin lenfoma özelinde ise veriler sınırlı olup, Gürsoy ve arkadaşlarının çalışması yüksek CONUT skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada retrospektif ve tek merkezli olmasına rağmen literatürle uyumludur. CONUT skoru, klasik Hodgkin lenfomada relaps riskini öngörmede geleneksel skorlama sistemlerinden daha güçlü, bağımsız ve kolay uygulanabilir bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir. Rutin laboratuvar verileriyle kolayca hesaplanabilen bu skor, klinisyenlere riskli hastaları belirlemede ve tedavi stratejilerini bireyselleştirmede yardımcı olabilir

S22- AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİDE FLT3 MUTASYONLARININ GÖRÜLME SIKLIĞI VE KLİNİK YANSIMALARI:TEK MERKEZ DENEYİMİ

İzel Özgören¹,Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler²,Atakan Turgutkaya²,Ali Zahit Bolaman², İrfan Yavaşoğlu²

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

Amaç: Akut Promiyelositik Lösemi (APL), Akut Miyeloid Lösemi (AML) içerisinde biyolojik ve klinik açıdan özgün bir alt tip olup, klasik olarak FAB sınıflamasında AML-M3 olarak tanımlanmış; güncel sınıflandırmalarda ise karakteristik t(15;17)(q24.1;q21.2) translokasyonu ve PML::RARA füzyon geni ile tanımlanmıştır [1,2]. Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemlerinin kullanımıyla, APL'de PML::RARA füzyonuna eşlik eden ek genetik değişiklikler daha ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Bu değişiklikler arasında FLT3 mutasyonları (özellikle FLT3-ITD), tanı anı yüksek başlangıç lökosit sayısı ve bazı serilerde artmış relaps riski ve sağkalım üzerine olumsuz etki ile ilişkilendirilmiştir. Ancak ATRA/ATO çağında FLT3 mutasyonlarının prognostik önemi halen tartışmalıdır [3,4]. Bu çalışmada, kliniğimizde takipli APL tanılı hastalarda FLT3 mutasyonlarının görülme sıklığı ve klinik yansımaları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Ocak 2010–Ocak 2026 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde takip edilen, PML::RARA füzyonu FISH ve/veya RT-PCR ile doğrulanmış 24 APL tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Tanı anındaki yaş, cinsiyet, lökosit, trombosit ve hemoglobin düzeyleri, Sanz risk sınıflaması, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIK) skoru, diferansiyasyon sendromu, erken mortalite, relaps durumu ve genel sağkalım değerlendirildi. FLT3 mutasyon analizi, NGS yöntemi ile Moleküler Patoloji birimi tarafından tanı anında alınan kemik iliği aspirasyon örnekleriyle yapıldı. Illumina MiniSeq next-generation sequencing sistemi ve destekleyici otomatize platformlarda ve test için 141 gen, 5887 primer içeren QIAsiq Targeted Myeloid Neoplasms DNA panel (DHS-003Z) kullanılarak dizi analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) (Chicago IL, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı.

Bulgu: Çalışmaya 24 APL tanılı hasta dahil edilmiş olup, hastaların demografik özellikleri, risk sınıflamaları ve FLT3 mutasyon durumları Tablo 1'de sunulmuştur. FLT3 mutasyonu saptanan 4 hastanın klinik, moleküler ve sitogenetik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Sonuç: APL hastalarının yaklaşık %43'ünde FLT3 mutasyonları bildirilmiştir [6]. APL özelinde ise FLT3-ITD sıklığının literatürde %13–40 arasında değiştiği bildirilmektedir [7]. Çalışmamızda ise APL olgularında FLT3 mutasyon sıklığı %16,7 olarak bulunmuştur. Olguların mutasyon türlerinin dağılımı incelendiğinde; 1 hastada yalnızca FLT3-ITD, 2 hastada yalnızca FLT3-TKD, 1 hastada ise FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonlarının birlikte bulunduğu görüldü. Buna göre FLT3-ITD mutasyonu toplam 2 hastada (%8,3) saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan FLT3-ITD mutasyon sıklığı, literatürde APL hastaları için bildirilen oranlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. FLT3-TKD mutasyonu ise toplam 3 hastada (%12,5) saptanmıştır. Hastaların 1'inde (%4,2) FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonlarının birlikte bulunduğu saptanmıştır. Serimizde FLT3 mutasyonu saptanan olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle, mutasyon varlığı ile sağkalım veya nüks arasında istatistiksel bir ilişki ortaya konulamamıştır. Literatürde FLT3-ITD'nin APL'de yüksek lökosit sayısı ve artmış relaps riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olsa da, ATRA/ATO çağında prognostik etkisi net değildir [5,8,9]. Çalışmamızda FLT3-ITD mutasyonu saptanan iki hasta (birinde FLT3-TKD ile birlikte) düşük risk grubunda yer almakta olup, mevcut izlem süresi boyunca relaps gözlenmemiştir. Güncel kılavuzlarda FLT3 mutasyon durumu, APL'de rutin tedavi algoritmalarına henüz dâhil edilmemiştir. Klinik araştırma bağlamı dışında tedavi kararlarını yönlendiren bir kriter olarak kabul edilmemektedir [9]. Bu nedenle, ATRA/ATO çağında FLT3 mutasyonlarının prognostik ve prediktif değerinin net olarak ortaya konabilmesi için daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

S23- VENETOCLAX İLE TEDAVİ EDİLEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA PRISM (PROGNOSTIC RISK INTEGRATION FOR SURVIVAL MODELLING) RISK SINIFLAMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Fatma Burcu Türkmen¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçük diler¹, Atakan Turgutkaya¹,
Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşođlu¹**

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik kök hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize hematolojik bir malignitedir. Tedavi seçiminde yaş, fiziksel durum ve genetik yapı gibi risk faktörleri vardır. Genç ve fiziksel olarak daha uygun hastalar için, AML'nin standart tedavisi, antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu kullanılarak uygulanan yoğun sitotoksik tedaviyi (7+3) içerir. İleri yaş veya fit olmayan hastalarda tedavi genellikle hipometile edici ajanlar (HMA) veya düşük doz sitarabin gibi düşük yoğunluklu yaklaşımlarla sınırlıdır. BCL-2 proteini, apoptozu inhibe ederek veya indükleyerek hücre ölümünü düzenlemede önemli bir rol oynar. BCL-2 proteini genellikle AML hastalarında belirgin eksprese edilir. Bu nedenle, spesifik inhibitörler (venetoclax) kullanarak BCL-2 proteinini hedeflemek, AML hastaları için bir tedavi stratejisi olabilir. PRISM risk sınıflaması prognostik açıdan önemli klinik ve genomik özellikleri içeren bir risk modeli olup prognozu mevcut risk sınıflandırma ölçeklerine kıyasla daha net göstermektedir. Biz de bu yazımızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, Venetoclax tedavisi alan AML hastalarında PRISM risk sınıflamasını sunuyoruz.

Yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi'nde takip edilen ve ilk sırada venetoclax tedavisi alan AML tanılı 35 hastada genel sağkalımın (OS) PRISM risk sınıflaması ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bulgu: İncelenen 35 hastaya ilk hatta venetoclax başlanmıştır. Olguların yaş ortalaması 68 idi. PRISM risk sınıflama sonucunda 12 hasta orta, 23 hasta düşük risk olarak gruplandırıldı. Hastaların mevcut OS'leri ile PRISM risk sınıflaması OS değerleri karşılaştırıldı. Orta risk grubunda hasta OS değerleri ortalama 13,8 ay, medyan 8,5 ay olarak görüldü. Orta risk grupta gerçek medyan, model medyan değerinin altında saptandı. Düşük risk grubunda hasta OS değerleri ortalama 12,6 ay, medyan 9 ay olarak görüldü. Mann-Whitney U testine göre $p \approx 0,87$ olarak hesaplandı. PRISM risk sınıflamasına göre gerçek OS açısından anlamlı fark saptanmadı. Düşük risk grubunda gerçek sağkalım, model beklentisinin belirgin şekilde altında görüldü. Bizim tablomuza göre PRISM risk sınıflamasının ayırt ediciliği zayıf bulunmuştur. Düşük risk grubunda modelin sağkalımı daha fazla tahmin ettiği görülmüştür. Küçük örneklem ve uç değerlerin (59 ay gibi) bunu etkiliyor olabileceği dikkate alınmalıdır.

Sonuç: European LeukemiaNet (ELN) genetik risk sınıflandırmaları klinik uygulamada ve klinik çalışmalarda kullanılmakta olup yalnızca yoğun kemoterapi alan hastalardan elde edilen verilere dayanması sebebi ile daha az yoğun tedavi seçenekleri alan yaşlı ve/veya uygun olmayan hastaların prognostik sınıflandırılması için tasarlanmamıştır. Daha az yoğun rejimlerle tedavi edilen yaşlı hastalarda 2017 ve 2022 ELN risk sınıflandırmalarını doğrulamaya yönelik son girişimler yetersiz kalmış ve çoğu birey olumsuz risk olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum, IDH1 mutasyonlu AML için HMA bazlı rejimleri tek başına veya venetoclax veya azasitidin ile IDH1 inhibitörü ivosidenib kombinasyonu ile hastalarda prognostik sonuçları sınıflandırmak için uygun yeni bir genetik sınıflandırıcıya duyulan ihtiyacı desteklemiştir. PRISM risk sınıflaması hem klinik hem moleküler ve genetik özellikleri içeren bir risk modelidir. Hastalar düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. AML hastalarında OS tahmin etmede daha iyi performans sağlayabilir. PRISM risk sınıflaması prognostik açıdan önemli klinik ve genomik özellikleri içeren bir risk modeli olduğu ve OS'yi mevcut risk sınıflandırma ölçeklerine kıyasla daha net gösterdiği, bu nedenle tedavi kararlarını kişiselleştirmek ve yüksek riskli hastaları daha erken belirlemek için kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- MEME KANSERLİ HASTADA KEMİK LEZYONLARININ AYIRICI TANISINDA MULTİPL MYELOM: OLGU SUNUMU

Huriye Kılıncı, Gülsüm Akgün Çağlıyan¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Multipl myelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile seyreden, heterojen klinik özelliklere sahip ve halen kür sağlanamayan bir hematolojik malignitedir. Son yıllarda proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör ajanların tedaviye eklenmesiyle sağkalım sürelerinde anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir. Ancak bu gelişmelere rağmen, özellikle uygun hastalarda otolog kök hücre nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi, standart tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir. Öte yandan, solid organ maligniteleri nedeniyle uzun süreli remisyonda izlenen hastalarda ortaya çıkan kemik lezyonlarının ayırıcı tanısı klinik açıdan güçlük oluşturmaktadır.

Yöntem: Bu sunumda, meme kanseri öyküsü bulunan ve takip sırasında saptanan kemik lezyonları sonrası IgG lambda multipl myelom tanısı alan bir olgu, tanı süreci, tedavi yanıtı sunulmaktadır.

Bulgu: Yetmiş yaşında kadın hasta, 2016 yılında meme kanseri tanısı almış; kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi sonrası remisyonda izlenirken yapılan PET-BT incelemesinde sağ sfenoid kemikte hipermetabolik litik lezyon ile T11 vertebra düzeyinde sol 11. kostayı tamamen destrükte eden, plevra/kemik kaynaklı olduğu düşünülen hipermetabolik kitlesel lezyon saptanmıştır. Sol 11. kostadan yapılan tru-cut biyopsi sonucunda plazma hücreli neoplazi tespit edilmesi üzerine hasta hematoloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Hematoloji polikliniğinde yapılan ilk laboratuvar incelemelerinde lökosit 5,65 K/ μ L, nötrofil 3,31 K/ μ L, hemoglobin 9,5 g/dL, trombosit 448 K/ μ L, kreatinin 0,81 mg/dL, CRP 35 mg/L, kalsiyum 1,58 mg/dL, total protein 97,5 g/L, albümin 38,2 g/L, beta-2 mikroglobulin 3,56 mg/L, IgG 51,55 g/L, IgM 0,49 g/L ve IgA 0,94 g/L olarak saptanmıştır. Serbest hafif zincir analizinde kappa 16,51 mg/L, lambda 239,9 mg/L bulunmuş; 24 saatlik idrar immünfiksasyon elektroforezinde hafif zincir lambda bandı, serum immünfiksasyon elektroforezinde ise IgG lambda monoklonal band tespit edilmiştir. Kemik iliği aspirasyonunda ve biyopsisinde %50'ye ulaşan atipik morfolojide monoklonal plazma hücre artışı gözlenmiştir. Klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular doğrultusunda hastaya ISS evre II IgG lambda multipl myelom tanısı konulmuştur. Hastaya indüksiyon tedavisi olarak VCD (bortezomib, siklofosamid, deksametazon) başlanmış, ardından 2 kür VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) tedavisi uygulanmıştır. Kontrol kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranı %2 poliklonal olarak saptanmıştır. Hastada GCSF, pleriksafor ve siklofosamid ile başarılı mobilizasyon sağlanmıştır. Hasta halen otolog kök hücre nakli planı ile izlenmektedir.

Sonuç: Bu olgu, solid organ malignitesi öyküsü bulunan hastalarda saptanan kemik lezyonlarının ayırıcı tanısında multipl myelomun mutlaka akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Güncel indüksiyon tedavileri ile derin hematolojik yanıtlar elde edilebilmesine rağmen, otolog kök hücre nakli multipl myelom tedavisinde önemini korumaktadır. Bununla birlikte, kök hücre mobilizasyonunda yaşanabilecek zorluklar, tedavi sürecinin bireyselleştirilmesini ve yakın takibi gerekli kılmaktadır. Multipl myelomda tanı, evreleme ve tedavi yanıtının bütüncül değerlendirilmesi, hasta prognozu açısından kritik öneme sahiptir.

P2- REMİSYONDAKİ MEME KANSERİ HASTASINDA KLL GELİŞİMİ

Erinç Gönenc Köse¹, Gülsüm Akgün Çağlıyan¹

¹Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen solid malignitelerden biri olup, tanı ve tedavi alanındaki gelişmeler sayesinde uzun dönem sağkalım oranları belirgin olarak artmıştır. Bu durum, uzun süreli izlem altındaki hastalarda bağımsız ikinci primer tümörlerin ortaya çıkma olasılığını klinik açıdan daha görünür kılmıştır. Kronik lenfositik lösemi (KLL) ise erişkin popülasyonda sık rastlanan bir lenfoproliferatif hastalık olup, çoğu zaman sessiz klinik seyirle ve rutin hematolojik incelemeler sırasında saptanmaktadır.

Yöntem: Remisyonda meme kanseri tanısı ile izlenen hastanın uzun dönem izleminde ortaya çıkan klinik ve hematolojik bulgular temel alınarak KLL tanısı alma süreci ve sonraki takip verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: 57 yaşında kadın hasta, 2009 yılında dış merkezde invaziv duktal karsinom (T1N1M0, ER-/PR-, HER2+) tanısı almış; sağ mastektomi ve adjuvan kemoterapi sonrası düzenli kontrollerle remisyonda izlenmiştir. Uzun süreli onkolojik izlem sürecinde nüks veya metastaz lehine bulgu saptanmamış olup, hasta asemptomatik olarak takip edilmiştir. 2020 yılında yapılan rutin kontroller sırasında belirgin lenfositoz (WBC: 20.610/mm³, lenfosit: 13.220/mm³) ve yaygın yüzeysel lenfadenopatiler saptanmıştır. Meme kanseri öyküsü nedeniyle yapılan PET-BT'de servikal, supraklavikular, aksiller ve inguinal bölgelerde düşük-orta derecede metabolik aktivite gösteren çok sayıda lenf nodu izlenmiş; bu bulgular metastaz ayırıcı tanısı açısından ileri inceleme gerektirmiştir. Periferik yaymada olgun lenfosit artışı ve basket hücreleri izlenmiş, akım sitometrisinde CD5, CD19, CD20 ve CD23 pozitifliği saptanarak KLL tanısı konulmuştur. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları doğrultusunda hasta Rai evre I olarak değerlendirilmiş; B semptomlarının olmaması, belirgin sitopeni saptanmaması ve organomegali bulunmaması nedeniyle tedavisiz izlem kararı alınmıştır. Takip süresince seri hemogramlarda progresif lenfositoz izlenmiş olup WBC değerleri 22.000–99.460/mm³ aralığında seyretmiştir. Buna karşın hemoglobin düzeyleri 11,1–13,5 g/dL, trombosit sayıları ise 181.000–280.000/mm³ aralığında izlenmiş; izlem boyunca klinik olarak anlamlı anemi veya trombositopeni gelişmemiştir. Bu bulgular, hastalığın uzun süre indolent seyirli olduğunu düşündürmüştür. Yüzeysel doku ve batın ultrasonografilerinde servikal, supraklavikular, aksiller ve inguinal bölgelerde multipl lenf nodları izlenmiş; lenf nodlarının zaman içinde boyutlarında artış olmakla birlikte, nekroz veya kompresyon bulguları saptanmamıştır. Dalak boyutu başlangıçta normal sınırlarda iken izlem sürecinde 125–140 mm ölçülerek hafif splenomegali gelişmiştir. 2023 yılında hastada steroid yanıtı panüveit gelişmiş; romatolojik değerlendirmede HLA-B51 pozitifliği saptanmıştır. Bu dönemde başlanan immünsüpresif tedavi ile oküler bulgularda gerileme izlenmiş, KLL açısından ise belirgin progresyon veya tedavi endikasyonu oluşmamıştır. 2025 yılı itibarıyla lenf nodlarında boyutsal artış ve dalak ölçümlerinde progresyon izlenmiş, hasta KLL evre II olarak değerlendirilmiştir. Meme kanseri öyküsü bulunan ve uzun süre remisyonda izlenen bu hastada, KLL'nin indolent seyirli olduğu gözlenmiş ve yakın izlem yaklaşımı sürdürülmüştür.

Sonuç: Bu olgu, meme kanseri öyküsü bulunan hastalarda ikinci primer malignite olarak KLL gelişebileceğini göstermektedir. Yeni saptanan lenfadenopatilerde metastatik hastalık ile lenfoproliferatif süreçlerin ayırıcı tanısı klinik açıdan kritik öneme sahiptir. Uygun olgularda KLL'nin uzun süre indolent seyir gösterebileceği ve tedavisiz izlem yaklaşımının güvenle sürdürülebileceği görülmektedir. Bu süreçte multidisipliner değerlendirme esastır.

P3- MİKOZİS FUNGOİDES ZEMİNİNDE GELİŞEN SÉZARY SENDROMU: NADİR BİR OLGU

Sibel Kaya¹, Şerife Emre Ünsal¹, Muzaffer Keklik¹

¹Erciyes Üniversitesi

Amaç: Sézary sendromu, kutanöz T-hücreli lenfomaların nadir ancak en agresif klinik formu olup, eritrodermi, generalize lenfadenopati ve periferik kanda malign T lenfositlerin (Sézary hücreleri) varlığı ile karakterizedir(1). Hastalık primer olarak ortaya çıkabileceği gibi, uzun süreli mikozis fungoides zemininde sekonder olarak da gelişebilir. Klinik olarak başlangıçtan itibaren sistemik tutulum eğilimi göstermesi, löksemik fazın erken dönemde ortaya çıkması ve belirgin immün disfonksiyon ile seyretmesi, Sézary sendromunu diğer kutanöz lenfomalardan ayıran temel özelliklerdir

Yöntem: OLGU SUNUMU 74 yaşında kadın hasta, yaygın deri lezyonları ile cildiye bölümüne başvurduğunda ayrıntılı tetkik, anamnez ve fizik muayene ile hasta değerlendirildi. Hastanın dermatolojik muayenesinde; gövde ve ekstremitelerde % 75 oranında vücut yüzey alanını kaplayan, eritemli, yer yer skuamli yama ve infiltrate plak lezyonları saptandı(Şekil-1). Etiyoloji saptanamadığı için hastaya punch biyopsisi yapıldı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemesi sonucu hastaya mikozis fungoides (MF) tanısı konuldu. Sistemik tutulum ve evreleme açısından değerlendirilmek üzere; servikal, aksiller ve inguinal bölgelere yönelik yüzeysel ultrasonografi incelemesi yapılarak patolojik boyutlu lenfadenopati varlığı araştırıldı. Bakılan ultrasonografide; bilateral aksillar ve inguinal bölgelerde sırasıyla çok sayıda büyüğü sağda 25x11 mm ve 24x10 mm boyutunda yağlı hilusu seçilen ancak asimetric kortikal kalınlaşması ve kortikal heterojenitesi bulunan lenf nodları izlendi. Yapılan laboratuvar analizlerinde belirgin lökositoz saptandı (WBC: 42,53x10³/µL). % 79,2 lenfosit hakimiyeti izlendi. Periferik yayma incelemesinde serebriform çekirdekli atipik hücreler (Sézary hücreleri) gözlemlendi. Diğer biyokimyasal parametrelerden LDH değeri 287 U/L (N: 135-250) olarak yüksek bulundu. Bakılan flow sitometride: TCRAB + T hücrelerde CD4/CD8 oranı 98/1olarak bulundu. Lenfoid seride T hücre hakimiyeti mevcuttu. TCRAB + T hücrelerde CD4+ karakterli T hücre klonu mevcuttu(Şekil-2). Lenfoid seride T hücrelerde CD7 ekspresyon kaybı mevcuttu. CD3+ T hücrelerde CD4+/CD25+ hücre oranı %0,1 oranındaydı. Lenfoid seri T hücrelerinde CD7 ekspresyon kaybı olması yönünden tipik flowsitometri bulguları olması ve periferik yaymada tipik hücrelerin görülmesi sebebiyle nadir bir olgu olması sebebiyle sunulmuştur.

Bulgu: Sézary sendromu, kutanöz T-hücreli lenfomaların en agresif klinik formlarından biri olup, klasik olarak eritrodermi, generalize lenfadenopati ve periferik kanda neoplastik T lenfositlerin (Sézary hücreleri) varlığı ile karakterizedir. Hastalık, primer olarak ortaya çıkabileceği gibi, uzun süreli mikozis fungoides zemininde sekonder olarak da gelişebilmektedir. Bu nedenle, özellikle ileri evre MF olgularında periferik kanda lökositoz ve atipik lenfosit varlığı saptandığında Sézary sendromu mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Güncel çalışmalarda, Sézary sendromunun yalnızca cilt tutulumu ile sınırlı bir hastalık olmadığı, erken dönemde sistemik yayılım eğilimi gösterdiği ve bu durumun hastalığın kötü prognozu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,3). Tanısal açıdan, Sézary sendromunda histopatolojik değerlendirme haricinde periferik kan immünofenotipleme büyük önem taşımaktadır. Tipik olarak CD3+, CD4+, CD7 ve/veya CD26 kaybı gösteren klonal T-hücre popülasyonu saptanır. Son yıllarda yapılan moleküler ve sitogenetik çalışmalar, Sézary sendromunun MF'den biyolojik olarak da farklı bir antite olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle gen ekspresyon profilleri ve dolaşımdaki malign T hücrelerinin immün baskılayıcı özellikleri, hastalığın agresif klinik seyrini açıklamada önemli rol oynamaktadır. Bu bulgular ışığında, Sézary sendromunun erken tanınması, periferik kan incelemesinin geciktirilmemesi ve sistemik tedavi seçeneklerinin zamanında planlanması, hasta sağkalımı açısından kritik öneme sahiptir

P4- PRİMER MEDIİASTİNAL BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI BİR HASTADA DA-EPOCH-R TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARI

Murat Bekir Özyurt¹, Uğur Çalıř², Alparslan Güneř³, Serhat Çelik², Meltem Kurt Yüksel²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ³Ankara Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı

Amaç: Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma (PMBCL), timik B hücrelerinden köken alan; klinik, biyolojik ve moleküler özellikleri ile diffüz büyük B hücreli lenfomadan ayrılan özgün bir lenfoma alt tipidir. Hastalık sıklıkla genç erişkinlerde görülür ve anterior mediastinal kitle ile prezente olur. Rituksimab içeren doz ayarlı EPOCH (DA-EPOCH-R) rejimi, PMBCL tedavisinde sağladığı yüksek yanıt ve uzun dönem kür oranları nedeniyle günümüzde standart birinci basamak tedaviler arasında yer almaktadır. Yoğun kemoterapi rejimleri, tümör lizisine bağlı metabolik bozukluklar ve renal komplikasyonlar açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Akut böbrek hasarı (ABH), bu hasta grubunda morbiditeyi artıran ve tedavi sürekliliğini etkileyebilen ciddi bir klinik durumdur. Tümör lizis sendromu (TLS) en sık bildirilen neden olmakla birlikte, bazı olgularda klasik TLS kriterleri olmaksızın izole hiperürisemiye bağlı akut ürik asit nefropatisi veya ilaç ilişkili nefrotoksisiteye bağlı akut böbrek hasarı gelişebilmektedir. Bu yazıda, DA-EPOCH-R tedavisi sırasında ön planda izole akut ürik asit nefropatisine bağlı olduğu düşünülen akut böbrek hasarı gelişen bir PMBCL olgusu sunulmaktadır.

Yöntem: Bu çalışma, DA-EPOCH-R tedavisi sırasında akut böbrek hasarı gelişen primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma tanılı bir hastanın geriye dönük olarak değerlendirildiği tek merkezli bir olgu sunumudur. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Akut böbrek hasarı tanısı ve evrelemesi KDIGO kriterlerine göre yapıldı. Renal ultrasonografi, renal arter Doppler ve idrar sediment incelemesi etiyolojik değerlendirme amacıyla kullanıldı. Hastadan verilerinin anonim olarak bilimsel çalışmalarda kullanılmasına yönelik yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Bulgu: İzlem sırasında, DA-EPOCH-R tedavisinin dördüncü küründen sonraki +16. günde böbrek fonksiyonlarında belirgin bir bozulma saptandı. Serum kreatinin düzeyi 5,79 mg/dL'ye yükseldi ve bu değer KDIGO Evre 3 akut böbrek hasarı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Eş zamanlı serum ürik asit düzeyi 9,4 mg/dL olarak ölçüldü. Hasta hemodinamik olarak stabil, afebril ve non-oligurikti. Hipotansiyon, sepsis veya hipovolemiye ait klinik bulgu izlenmedi. Elektrolit analizinde hiperkalemi, hiperfosfatemi veya hipokalsemi saptanmadı. Renal ultrasonografi ve renal arter Doppler ultrasonografisinde obstrüktif ya da vasküler patolojiye işaret eden bulguya rastlanmadı. İdrar sediment incelemesinde amorf urat kristallerinin varlığı gösterilirken, asiklovir kristalleri saptanmadı. İntravenöz hidrasyonun intensifiye edilmesi ve başta asiklovir olmak üzere potansiyel nefrotoksik ajanların kesilmesini takiben böbrek fonksiyonlarında kademeli bir iyileşme gözlemlendi. Serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri progresif olarak azaldı ve izlem sürecinde böbrek fonksiyonları bazal değerlere yakın düzeylere geriledi.

Sonuç: DA-EPOCH-R tedavisi alan primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma hastalarında akut böbrek hasarı gelişimi tek bir nedene indirgenmemelidir. Klasik tümör lizis sendromu kriterleri bulunmasa dahi, izole akut ürik asit nefropatisi ve eşlik edebilecek ilaç ilişkili nefrotoksisiteler ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Renal fonksiyon bozukluğunun erken dönemde tanınması, potansiyel nefrotoksik ajanların kesilmesi ve uygun destekleyici tedavinin hızla uygulanması ile kalıcı böbrek hasarı önlenabilir.

P5- GÖĞÜS ÖN DUVARINDA SOLİTER LEZYON İLE BAŞVURAN TİP A LENFOMATOİD PAPÜLOZİS: OLGU SUNUMU

Zübeyir Talha Bilgin¹, Fatma Seher Pehlivan², Hayriye Mine Miskioğlu³, Ufuk Demirci³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi / İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi / Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi / İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Hematoloji Bölümü

Amaç: Lenfomatooid papülozis, primer kutanöz CD30 pozitif lenfoproliferatif hastalıklar grubunda yer alan, kronik, tekrarlayan ve sıklıkla kendiliğinden gerileyen papülonodüler deri lezyonları ile karakterize nadir bir hastalıktır. Histopatolojik olarak malign görünümüne rağmen klinik seyirin genellikle iyi olması nedeniyle tanısız zorluklar yaratabilmektedir. Hastalığın yıllık insidansı milyonda 1,2-1,9 vakadır. Beşinci dekatta insidansı zirve yapmak ile beraber 50 yaş üzeri ve pediatrik grupta da görülebilmektedir. Güncel literatürde hastalığın histopatolojik büyüme paternleri, genetik bulguları ve immünofenotipik özelliklerine göre Tip A, B, C, D, E ve DUSP22 (6p25.3) varyantı olmak üzere altı farklı alt tipi tanımlanmıştır. Bu tiplerin ayrımı; atipik lenfoid hücrelerin immünofenotipi (örn. CD4/CD8, CD30 yoğunluğu), hücre boyutu, dağılımı ve zemindeki inflamatuvar hücrelerin yoğunluğuna göre yapılmaktadır. Olguda sunulmakta olan hastamız, göğüs ön duvarında travmatize olmuş soliter bir lezyon ile başvurmuştur. Histopatolojik inceleme sonucu Tip A lenfomatooid papülozis tanısı alan 31 yaşındaki kadın hasta; hastalığın patolojik ayırıcı tanının önemine dikkat çekmektedir.

Yöntem: Göğüs ön duvarındaki lezyon nedeniyle eksizyonel biyopsi yapılan ve Hematoloji polikliniğine yönlendirilen 31 yaşındaki kadın hastanın klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik verileri hasta dosyasından geriye dönük olarak taranmıştır.

Bulgu: 31 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 2 ay önce göğüs ön duvarında beliren, 1,2 cm x 1 cm boyutunda ve papüler görünümde lezyon şikayetiyle başvurmuştur. Öyküsünde hastanın lezyonu travmatize etmesi sonrasında kanama ve hiperemi geliştiği öğrenilmiştir. Dış merkezde yapılan ilk patolojik değerlendirmede, lezyonu oluşturan hücrelerin nükleer özellikleri ve paternsiz dizilimi nedeniyle hematolojik malignite şüphesi ile yönlendirilmiştir. Hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan konsültasyon incelemesinde; dermiste CD4(+) T lenfosit ağırlıklı, CD8(+) T lenfositler, histiositler ve nötrofilleri içeren karma inflamatuvar infiltrat izlendi. Bu zemin üzerinde dağınık ve serpilmiş halde, iri, CD30(+) atipik hücreler saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücreler CD30(+), CD4(+), CD2(+), CD5(+) ve CD7(+) iken; CD8 ve CD138 negatifti. Bulgular, nötrofil ve histiositlerin eşlik ettiği kama şeklinde infiltrat ve Reed-Sternberg benzeri hücrelerin varlığı ile karakterize olan "Tip A Lenfomatooid Papülozis" ile uyumlu bulundu. Sistemik tutulumu değerlendirme açısından yapılan sistem sorgulamasında hastanın B semptomları saptanmadı. Fizik muayenede hepatomegali ve splenomegali veya periferik lenfadenomegali saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde mikrositer anemi, demir eksikliği ve trombositoz (Hemoglobin: 8.4 g/dL, MCV: 71.4 fL, Ferritin 1,5 µg/L, Demir 15 µg/dL, Total Demir Bağlama Kapasitesi 380 µg/dL Trombosit: 453.000 mm³) dışında özellik izlenmedi. Çekilen boyun, toraks, üst ve alt batin bilgisayarlı tomografilerinde; patolojik boyutlarda lenfadenomegali ya da hepatomegali ve splenomegaliye rastlanmadı. Mevcut bulgularla hastaya sistemik tedavi başlanmayarak, lokal tedavi için dermatolojik yönlendirme ile hematolojik yakın takip planı oluşturuldu.

Sonuç: Lenfomatooid Papülozis, histolojik olarak CD30(+) büyük atipik hücrelerin varlığı nedeniyle Hodgkin lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma ile karışabilen, ancak klinik olarak iyi seyirli bir hastalıktır. Olgumuzda olduğu gibi Tip A varyantı, Lenfomatooid papülozisin en sık görülen formu olup (%75), karışık inflamatuvar hücre zemininde Reed-Sternberg benzeri hücreler içerir. Bu hastalarda prognoz mükemmel olmakla birlikte, hastaların %15-20'sinde mikozis fungoides, anaplastik büyük hücreli lenfoma veya Hodgkin lenfoma gibi ikincil hematolojik malignitelerin gelişme riski bulunmaktadır. Bu risk, lenfomatooid papülozis tanısından önce, sonra veya eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, CD30(+) lenfoproliferatif hastalıkların tanısında klinik-patolojik korelasyon esastır. Lenfomatooid Papülozis tanılı hastalar, sistemik lenfoma gelişimi riski nedeniyle multidisipliner yaklaşımla uzun süreli ve düzenli olarak takip edilmelidir.

P6- EŞ ZAMANLI MEME KANSERİ VE FOLİKÜLER LENFOMA TANISI OLAN HASTADA TIBBİ ONKOLOJİYLE İŞ BİRLİĞİ ÖRNEĞİ

İlknur Nizam Özen¹,**Fahriye Merve Balcıoğlu**²,**Sait Emir Şahin**³,**Banu Öztürk**²,**Erdal Kurtoğlu**¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen meme kanseridir ve kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Non-Hodgkin lenfoma da en sık görülen hematolojik kanser olmasına rağmen ikisinin senkronize olarak ortaya çıkması nadiren görülen bir durumdur. Burada meme kanseriyle eş zamanlı foliküler lenfoma tanısı alan bir hastanın Tıbbi Onkoloji bilim dalıyla ortaklaşa takip edildiği bir olgu sunulacaktır.

Bulgu: Kırk beş yaşındaki kadın hasta sağ koltukaltında 6 ay önce fark ettiği kitlenin büyümesi nedeniyle Genel Cerrahiye başvurmuş. Aksiller lenf nodundan alınan biyopside C-ERBB2 pozitif meme kanseri tanısı almış. Evreleme amaçlı çekilen PET-BT’de batin için en büyüğü 10 cm’i bulan lenf nodları saptanmış. Sağ inguinal lenf nodu eksizyonu sonrası hastaya grade 1 foliküler lenfoma tanısı konmuş. Hasta B semptomu tariflemiyor. GELF kriterlerine göre tedavi endikasyonu olan hasta için Tıbbi Onkolojiyle görüşüldü. Hastaya siklofosamid-adriamisin tedavisi verilmesi ve yanıt durumunun ortak izlenmesi planlandı. Hastanın aksiller lenf nodundan alınan örneğin FISH incelemesi sonucuna göre Tıbbi Onkoloji tedavisini düzenleyecek. Verilen tedavinin lenfoma tutulumu olan lenf nodlarına da etki edeceği düşünülerek şu an için Hematoloji açısından sadece izlenmesi planlandı.

Sonuç: Senkron veya metasenkron kanserler oldukça nadir görülen durumlardır. Bu malignitelerin farklı uzmanlık alanlarına girmesi durumunda işbirliği içinde hareket edilmesi çok önemlidir. Tedaviyle ilgili önceliklerin işbirliği içinde belirlenmesi bu malignitelerin takip ve tedavisindeki başarıyı arttıracaktır.

P7- AKUT MYELOİD LÖSEMİDE HOXA9 GEN AŞIRI İFADESİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE FLT3 GENİ İLE KORELASYONU: İN-SİLİCO ANALİZ

Emir Çakar¹, Buket Kosova¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Akut Myeloid Lösemi (AML), genetik heterojenitesi yüksek agresif hematolojik bir malignitedir. Homeobox (HOX) gen ailesi üyelerinden olan HOXA9, normal hematopoezde kritik bir role sahipken, anormal aktivasyonunun lösemogenezde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, HOXA9 geninin AML hastalarındaki ekspresyon düzeyi, sağkalım üzerindeki etkisi ve AML patogenezinde kilit rol oynayan FLT3 geni ile olan ilişkisi in-silico yöntemlerle araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmada The Cancer Genome Atlas (TCGA) veri tabanındaki LAML kohortu (n=173) ve GTEx projesindeki normal kemik iliği dokusu verileri kullanılmıştır. Gen ekspresyon analizleri ve sağkalım eğrileri GEPIA2 platformu ile oluşturulmuştur. HOXA9 ile FLT3 genleri arasındaki ko-ekspresyon analizi The Cancer Genomics Portal- cBioPortal platformu kullanılarak Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgu: Analizler sonucunda, normal kemik iliği dokusunda minimal düzeyde izlenen HOXA9 ekspresyonunun, AML tümör dokusunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (p<0.01). Ayrıca, HOXA9 ekspresyonu medyan değer üzerinde olan ("High") hasta grubunun, düşük ("Low") olan gruba kıyasla anlamlı derecede daha kısa genel ağkalıma (overall survival) sahip olduğu gözlemlenmiştir (Log-rank p<0.05). Son olarak, HOXA9 ekspresyon seviyeleri ile kötü prognostik bir belirteç olan FLT3 gen ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman r=0.37, p<1.06e-6).

Sonuç: Bulgularımız, HOXA9 aşırı ifadesinin AML'de kötü prognoz ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca saptanan güçlü HOXA9-FLT3 korelasyonu, HOXA9'un FLT3 aracılı onkogenik yollarla sinerjik bir etki gösterebileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak, HOXA9 geni AML hastalarının risk sınıflandırmasında potansiyel bir biyobelirteç adaydır.

P8- MULTİPL MYELOMDA LENALİDOMİD 20 MG KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Nur Soyer¹,Selin Kır¹,Ajda Güneş¹,Fatma Keklik Karadağ¹,Filiz Vural¹,Fahri Şahin¹,
Mahmut Töbü¹,Güray Saydam¹**

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Lenalidomid multipl myelom tedavisinde etkili ve güvenli bir ajan olarak hem ilk hem de sonraki sıra tedavilerde önemli yer tutmaktadır. Kombinasyon tedavilerinde yan etki gelişiminde veya uzun süreli tam yanıtı olan hastalarda ilaç etkinliğini korurken yan etki riskini azaltmada doz azaltımı gerekmektedir. Doz azaltımı gerektiğinde öneri 25 mg Lenalidomid alan hastalarda dozun 15 mg'a inilmesidir. Fakat ara doz olan 20 mg lenalidomidin doz azaltımı basamağında yer alması ilaç etkinliğini korurken yan etkileri kontrol etmeyi sağlamada etkili olabilir. Biz merkezimizde lenalidomid 25 mg alırken doz azaltımı gereksinimi doğan hastalarda 20 mg dozun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen multipl myelom hastalarından 2. Sıra ve sonrası tedavi basamaklarında Lenalidomid 25 mg/gün başlanan ve sonrasında doz azaltımı gereksinimi ile lenalidomid dozu 20 mg'a düşülen 13 hastanın klinik bulgularını ve tedavi yanıtlarını geriye dönük değerlendirdik.

Bulgu: Çalışmaya 13 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 67 (40-75) ve 9'u erkek 4'ü kadındı. Biri IgA kappa, 3'ü IgA lambda, 6'sı IgG kappa ve 3'ü kappa hafif zincir myelomdu. Tüm hastaların ilk sıra tedavisinde VAD+/-VCD ortanca 6 (4-6) kür kullanılmıştı. Bir hastada plazma hücreli lösemi gelişmesi üzerine 1 kür hyperCVAD-V ve 2 kür EDAP-V tedavileri uygulanmış ardından Otolog ve daha sonra Allojeneik kök hücre nakli yapılmıştı. On üç hastanın 10'una ilk sıra tedavi sonrası Otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Nakil yapılmayan hastaların üçü de nakil tedavisini reddetmişti. Tüm hastalar 2. sıra tedavi olarak lenalidomid içeren tedaviler (RD veya KRD) almıştı. Lenalidomid başlangıç dozu tüm hastalarda 25 mg/gün idi. Tedavi sırasında tüm hastalarda lenalidomid doz azaltımı yapılmış ve tümünde ara doz olan 20 mg'a inilmişti. Bu hastalarda doz azaltımı gerekliliği ortanca 6. Kürde (4-44) ortaya çıkmıştı. Doz azaltımı nedenleri 10 hastada hematolojik, 3 hastada non-hematolojik nedenlerle yapıldı. Non-hematolojik nedenler 2 hastada sık enfeksiyon (grade 2 ve grade 3) ve halsizlik (grade 3) idi. Bir hastada ise uzun süredir tam yanıtı olmasıydı. Hematolojik nedenler trombositopeni ve nötropeni idi. Üç hastada grade 3, 2 hastada grade 4 nötropeni, 1 hastada grade 4 ve 2 hastada grade 3 trombositopeni gelişmişti. Doz azaltımı sırasında 3 hasta kısmi, 2 hasta tam ve 8 hasta çok iyi kısmi yanıtlydı. Nötropeni gelişen tüm hastalara doz azaltımı öncesi G-CSF verilmişti. Hastaların üçünde sitopenilerin kontrolünde 20 mg doz yeterli olmadığı için tekrar doz azaltımı yapılmıştı. Hastaların 7'sinde progresif hastalık gelişmesi ile bir sonraki tedavi basamağına geçilmişti. Doz azaltımı bir sonraki basamağına geçiş arası süre ortanca 21 ay (4- 37) idi. Altı hasta ortanca 11.5 ay (4-60) lenalidomid 20 mg/gün ile tedaviye devam etmişti. Hastalardan biri myelom dışı nedenle kaybedildi. Bir hastada ise myelofibrozis gelişmesi nedeniyle myelomu yanıtly olduğu için tedavisi sonlandırıldı. Diğer 4 hasta çalışma yapıldığında halen tedaviye devam ediyordu.

Sonuç: Çalışmamızda ara doz olan 20 mg lenalidomidin doz azaltımı basamağında yer almasının ilaç etkinliğini korurken yan etkileri kontrol etmeyi sağlamada etkili olduğu görülmüştür. Yan etki kontrolünün sağlanamadığı durumlarda ise lenalidomid dozunun 15 mg'a düşülmesi üç hastada uygulanmıştır. Özellikle kısmi yanıtly olan hastalarda sitopenilerin kontrolünü sağlarken ilaç etkisinin korunması gerektiğinde ara doz 20 mg'ın akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

P9- MULTİPLE MİYELOM TANILI HASTALARDA GELİŞEN İKİNCİL AKUT LÖSEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Yusufcan Aygöl¹,Atakan Turgutkaya¹,Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçdiler²,Ali Zahid Bolaman²,
Sencer Küçük²,İrfan Yavaşođlu²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, ²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Otolog kök hücre nakli (OKHN) ve yeni ajanların yaygın kullanımı ile multiple miyelom (MM) hastalarında yaşam süresi uzamış ve ikincil primer maligniteler dikkat çekici bir duruma gelmiştir. Akut lösemi (AL) ve MM arasındaki ilişki ilk olarak 1970 yılında tanımlanmıştır. Tedaviye bağlı lösemi melfalan, siklofosfamid, doksorubisin, etoposit ve pürin nükleozit analogları dahil olmak üzere çok sayıda ajan ile ilişkilendirilmiştir (2). OKHN, proteozom inhibitörleri ve immün modölatörlerin kullanımı ile sağ kalım artmıştır ancak ikincil malignitelerin sıklığı da artış göstermiştir (1). Kliniğimizde multiple myelom tanısı alıp ikincil AL gelişen hastaların verilerini sunuyoruz.

Yöntem: 2017-2024 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji bilim Dalı'nda MM tanısı almış, takiplerinde AL gelişmiş 5 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgu: Hastaların 3'ü kadındı. MM ortanca tanı yaşı 56 yıl, ortanca tanı süresi 60 ay idi. İkincil AL'nin geliştiği ortanca süre 67ay idi. 3 hastada akut miyeloid lösemi, 2 hastada B hücreli akut lenfoblastik lösemi gelişti. 2 hasta immunglobulin (Ig)G kappa, 2 hasta IgG lambda, 1 hasta IgA lambda tipindeydi. 3 hasta yüksek sitogenetik risk, 2 hasta standart genetik profilinde idi. 1 hastada floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile bakılan TP53 pozitif saptandı. Takiplerinde 3 hastada exitus gelişti. MM hastalarında ileri yaş ikincil hematolojik malignite için hem koruyucu hem de risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (3, 4). Miyeloma 11 çalışmasında (5) yaş ikincil malignite gelişimi için bir risk faktörüdür. En yüksek ikincil malignite görülme sıklığı otolog nakil için uygun olmayan 74 yaş üzeri lenalidomid idamesi alan hastalarda görölmüştür (%17,3). Yaşlanmaya bağlı klonal hematopoezdeki artış bu durumu açıklayabilir. Çalışmamızda yaş ortalamasının daha düşük olduğu görölmektedir. Yeni nesil dizileme (NGS) verileri dahil edilerek planlanacak çalışmalar bu durumu aydınlayabilir. Sitogenetik faktörler de MM hastalarındaki AL ile ilişkilendirilmiştir. Pemmaraju ve ark. (6) retrospektif çalışmalarında AL ortaya çıkan MM hastalarının %77'sinde kompleks/yüksek riskli sitogenetik anomali vardı. Karşıt veriler barındıran çalışmalar da mevcuttur: 744 MM hastasının retrospektif incelendiği çalışmada AL edinen hastalar çoğunlukla iyi sitogenetik özelliklere sahip olduğu gösterilmiş; bu durum indolen MM nedeniyle uzun latent dönemin ek malignitelerin ortaya çıkmasına katkı sağlayabileceği düşüncesiyle açıklanmıştır. İkincil primer maligniteler IgG miyelomunda daha fazla, bortezomib tedavisi alanlarda ise daha az görölmüştür (7). Biz de AL'li MM hastalarında IgG alt tip oranını daha yüksek bulduk. Uzun süreli alkilleyici ajan kullanımının hematolojik maligniteler, özellikle de akut lösemi riskini artırdığı bilinmektedir. Alkilleyici tedavi ile AL gelişimi zamana bağlıdır. Özellikle melfalan, siklofosfamide kıyasla uzun süre yüksek kümülatif dozlarda verildiğinde mutajen etkisi daha fazla tespit edilmiştir (8). İmmunmodölatörlerin kullanıma girmesi ile MM hastalarında sağkalım önemli ölçüde artmıştır. İlaçların klinik çalışmalarında yeni tanı, nüks veya refrakter hastalarda nakil için uygun ve olmayan popölyasyonda AL oranları daha yüksek bulunmuştur. İPM gelişen MM hastalarındaki çalışmalar iyi prognoz gösteren sitogenetik özellikteki hastalarda İPM'nin daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bu durum uzun süren hastalık latent döneminde ek malignitelerin daha sık ortaya çıkabileceği ile açıklanmıştır

Sonuç: NGS verileri ve solid malignite gelişen hastaların dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

P10- HOOK FENOMENİNE BAĞLI YALANCI DÜŞÜK IGA DÜZEYİ İLE TANI KONULAN IGA KAPPA TİP MULTIPL MİYELOM OLGUSU

**Sükrü Tansuhan Çetiner¹, Merve Çağla Bilek¹, Selin Arslan Kirezli¹,
Gökhan Yavuz Üçüncü¹, Abdullah Çıplak¹, Ünal Ataş¹, Utku İltar¹, Orhan Kemal Yücel¹,
Ozan Salim¹**

¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Multiple miyelom (MM), klonal plazma hücre proliferasyonu ve genellikle monoklonal gammopati ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Özellikle tanı sürecinde, M-proteinin doğru ölçümünde bazı zorluklarla karşılaşabilmektedir. Özellikle çok yüksek antijen konsantrasyonlarında ortaya çıkan hook fenomeni (prozone etkisi), immünoassay tabanlı testlerde yalancı düşük sonuçlara yol açabilir. Bu durumda antijen-antikor kompleksleri yeterli çapraz bağlanma oluşturamadığından, gerçek düzeyler test cihazı tarafından yanlışlıkla düşük ölçülür. Hook fenomeni, özellikle IgA tipi multipl miyelom olgularında daha belirgin olarak görülebilmektedir. Burada, yeni tanı MM olgusunda görülen hook fenomenine bağlı yalancı düşük IgA ölçümünün tanısasal önemi sunulmaktadır.

Bulgu: Göğüs hastalıkları kliniğinde akciğerdeki kitleye yönelik yapılan bronkoskopik kitle biyopsi sonucu "ekstraskeletal plazma hücreli neoplazi" olarak raporlanan 72 yaşında kadın hasta, tarafımıza konsülte edildi. Ek olarak bilinen sarkoidoz tanısı ve non-invaziv papiller ürotelyal karsinom tanısı olan hastanın laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin 9,6 g/dL, lökosit 6020/mm³, trombosit 184000/mm³ total protein 10 g/dL, albümin 3,27 g/dL, kalsiyum 10,25 mg/dL, kreatinin 1,48 mg/dL, gfr 37,1 gr/dk/1,73m², ürik asit 6,3 mg/dL, ldh 484 u/L, sedimentasyon 39 mm/H, crp 4 mg/L olarak ölçüldü. Serum protein elektroforezinde 3,84 gr M-protein, serum immünfiksasyon elektroforezinde (İFE) IgA kappa bandı, idrar İFE'de ise kappa bandı izlendi. Buna karşılık serbest kappa 29,5 mg/L (3,3-19,4), serbest lambda 27,85 mg/L (5,7-26,3), serbest kappa/lambda oranı 1,06 (0,26-1,65) ve serum IgA 2,53 g/L(0,7-4), IgG 3,49 g/L (7-16) ve IgM 0,3 g/L (0,4-2,3) olarak ölçüldü. Kontrol amaçlı tekrar edilen IgA düzeyi 2,23 g/L olarak normal raporlandı. Protein elektroforezinde belirgin M-spike, İFE'de bant ve yüksek total protein düzeyine rağmen serum IgA düzeyinin beklenen ölçüde yüksek olmaması yalancı negatiflik şüphesi doğurdu. Merkez laboratuvar ile iletişime geçilerek örneğin dilüe edilmesi sonrası yapılan ölçümde IgA düzeyi 60 g/L olarak saptandı ve bu durumun hook fenomenine bağlı yalancı düşük sonuçlardan kaynaklandığı bildirildi. Kemik iliği biyopsisinde örnek yetersizliği nedeniyle plazma hücre oranı verilemedi ancak flow sitometride %21 oranında cd38-cd138 birlikteliği taşıyan plazma hücreleri tespit edildi. Kmeik iliği yaymasında %10 üzerinde plazma hücre artışı görüldü. PET-BT'de her iki akciğerde non-metabolik nodüler lezyonlar ve kemik yapılarında metastatik lezyonlar saptandı. MR'da aksiyel iskelette multipl myelom ile uyumlu heterojenik değişiklikler izlendi. Mevcut bulgular dahilinde anemi ve gfr düşüklüğü bulguları olan semptomatik IgA kappa tipi multipl myelom hastasına VCD (bortezomib, siklofosamid, deksametazon) ile birlikte profilaksi ve destek tedavileri başlandı.2. kürden itibaren hasta VRD(bortezomib, lenalidomid, deksametazon) tedavisi ile devam edildi.

Sonuç: Hook fenomeni, özellikle immünoassay tabanlı testlerde antijen fazlalığına bağlı olarak ölçüm doğruluğunu bozan bir mekanizmadır. MM tanı sürecinde ve tedavi ile birlikte yanıt değerlendirme sürecinde kıymetli olan M-protein düzeyinin sağlıklı ölçümüne engel bir durumdur. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları miyelomu desteklerken, tetkik sürecinde uyumsuz bulguların irdelenmesi ve olgumuzda olduğu gibi klinik-laboratuvar işbirliği ile sorunların giderilmesi önemlidir. Benzer durumlarda dilüe edilmiş serum örneklerinden etkilenen M-proteinin yeniden çalışılması uygun olacaktır. Sonuç olarak, bu olgu ile hook fenomeninin farkındalığının arttırılması ve klinisyen ile laboratuvar hekimleri arasındaki iletişimin önemi vurgulamak hedeflenmiştir. Bu farkındalık özellikle IgA tipi miyelomlarda laboratuvar sonuçlarının güvenilir yorumlanması açısından önemlidir.

P11- TRANSLOKASYON(14;20) VE KALRETİKÜLİN POZİTİFLİĞİ OLAN VE AKUT MYELOİD LÖSEMIYE DÖNÜŞÜM GÖSTEREN PRİMER MYELOFİBROZİS OLGUSU

Gamze Mete¹,Atakan Turgutkaya²,Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler²,Ali Zahit Bolaman², İrfan Yavaşoğlu²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın,

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Amaç: Primer Miyelofibrozis (PMF), Myeloproliferatif Neoplazmlar (MPN) spektrumunda yer alan, kemik iliği fibrozisi, ekstramedüller hematopoez ve sitopeniler ile karakterize klonal hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Hastaların %10-20 sinde Akut Myeloid Lösemiye (AML) dönüşüm gelişebilmektedir. AML dönüşümü genellikle riskli mutasyonlar, sitogenetik anomaliler, ileri hastalık özellikleri ile ilişkilidir ve prognozu kötüdür. Translokasyon(14;20) Multipl Miyelomda(MM) görülen, agresif seyir ile ilişkilendirilen sitogenetik anomalidir. Bu olgu sunumunda, Kalretiküllin(CALR) mutasyonu pozitif PMF tanısı olan ve t(14;20) pozitif saptanan bir hastada, hızlı AML dönüşümü ele alınarak, t(14;20) sitogenetik anomalisinin hızlı lösemik transformasyondaki potansiyel etkisi vurgulanmak istenmektedir.

Bulgu: Yetmiş Altı yaşında erkek hasta, kilo kaybı, yorgunluk şikayeti ile servise kabul edildi. Fizik muayenede traube kapalı, dalak kot altı 3 cm palpabldı. Abdominal usgde dalak boyutu 151cm idi. Hb:10,8 gr/dL, Htc:%33,1, WBC:9,000/mm³, Nötrofil:6,150/mm³, trombosit:105,000/mm³, LDH:452 U/L, Sedimentasyon:48 mm/h, retikülosit indexi:%1 idi. Kemik iliği yaymasında %4 blastik hücre saptanan olgunun, biyopsi kesitinde yapılan incelemede CD34 pozitif progenitör/prekürsör hücre oranı %8 oranında, retiküler lif derecesi +3 bulunmuş. PMF ile uyumludur. FISH analizinde Del 5q31.2 pozitif, translokasyon(14;20)MAFB pozitif, Kalretiküllin(CALR) pozitifdir. Takibe alınan hastanın 4 ay içinde aralıklı bakılan periferik yaymasında blast oranının artması nedeniyle yeniden kemik iliği biyopsi yapıldı; %20 blast, MPO, CD117, CD33 pozitif, CD13 negatif, retiküler lif derecesi +2 idi, bulgular Akut Myeloid Lösemi ile uyumlu sonuçlandı. Hasta intensif tedaviye uyumlu olmadığı için Azasitidin ve Venetoklaks tedavisi başlandı.

Sonuç: Miyelofibroziste sürücü mutasyonlar arasında en sık JAK2, CALR ve MPL mutasyonları yer almaktadır. CALR mutasyonlu hastalar, JAK2 mutasyonlu hastalara kıyasla daha genç yaşta tanı almakta, daha iyi sağkalım ve daha düşük lösemik transformasyon riski göstermektedir(1).Translokasyon(14;20) ,immünooglobulin ağır zincir(IgH) ile ilişkili, sıklıkla MM'da MAFB geninin anormal ekspresyonuna neden olarak onkojenik transformasyonda rol oynayan sitogenetik anomalidir(2). Agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(3). Primer myelofibroziste translokasyon(14;20) ilişkili prognostik değerlendirme yapılan çalışmalar eksiktir. Bu olgu, iyi prognoz ile ilişkilendirilen CALR mutasyonu pozitif miyelofibrozis hastalarında, ek sitogenetik ve moleküler anomalilerin de risk sınıflamasında dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır. Translokasyon(14;20) gibi nadir translokasyonların varlığı, erken progresyon ve lösemik transformasyon açısından uyarıcı olmalı ve bu hastalar daha yakın izlem ve agresif tedavi stratejileri açısından değerlendirilmelidir. Kaynaklar 1- Pei YQ, Wu Y, Wang F, Cui W. Prognostic value of CALR vs. JAK2V617F mutations on splenomegaly, leukemic transformation, thrombosis, and overall survival in patients with primary fibrosis: a meta-analysis. Ann Hematol. 2016 2- Boersma-Vreugdenhil GR, Kuipers J, Van Stralen E, Peeters T, Michaux L, Hagemeyer A, etal. The recurrent translocation t(14;20)(q32;q12) in multiple myeloma results in aberrant expression of MAFB: a molecular and genetic analysis of the chromosomal breakpoint. Br J Haematol. 2004 3- Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, etal. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2025

P12- PLAZMAFEREZDEN YARAR GÖREN SOĞUK AGLUTİNİN HASTALIĞI OLGUSU

Mehmet Çelik¹

¹Manisa Şehir Hastanesi

Amaç: Soğuk aglütinin hastalığı düşük ısılarda antikorların aktifleşerek eritrositlerin aglütinasyonuna neden olmasıyla seyreden, nadir görülen bir otoimmün hemolitik hastalıktır. Klinikte anemi bulgularına ilave olarak soğuğa maruziyetle gelişen akrosiyanoz, soğuk gıdalar ı yutmada güçlük gibi belirtiler görülebilir. Tanıda yüksek titrede soğuk agglutininlerin varlığının gösterilmesi gereklidir. Komplemanlı Coombs testi pozitifdir. Tedavide hafif olgularda soğuğa maruziyetten kaçınılması önerilir. Daha ağır seyreden olgularda rituksimab, fludarabin, klorambusil, siklofosfamid gibi ajanlar kullanılabilir. Semptomlar şiddetliyse veya cerrahi girişim planlanıyorsa plazmaferez tedavisi genellikle etkilidir. Soğuk aglütinin hastalığının şiddetli seyrettiği durumlarda plazmaferez tedavisinin ne denli etkili olabileceğini sunmayı amaçladık. Uzun süreli cilt bulguları olan hastada 2 seans plazmaferez sonrası tanı anından beri düzelmeyen cilt bulguları tamamen ortadan kayboldu.

Yöntem: Altmış yedi yaşındaki erkek hasta halsizlik, nefes darlığı, vücudunda yaygın döküntü (Fotoğraf 1) yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Hastanın birkaç gün önce Uludağ'da kamp yaparken soğuk suya girme sonrası şikayetlerinin başladığı öğrenildi. On beş yıl önce yine soğuk suyla temas sonrası vücudunda gelişen döküntüler nedeniyle yapılan tetkiklerde hastaya soğuk aglütinin hastalığı tanısı konulmuş. Soğuk maruziyetinden kaçınması söylenilmiş. Kısa süre önce adını bilmediği, tablet şeklinde bir ilaç kullanmış. Cildindeki döküntüler tanı konulduğundan beri hiç düzelmemiş. İki hafta önce katarakt ameliyatı olan hastanın cildindeki döküntüler daha da artmış.

Bulgu: Fizik muayenesinde splenomegali izlenmedi. Hemogloblin düzeyi 8.9 gr/dl, hematokrit % 3.2, MCV 135 fl, MCH ve MCHC ölçülemedi. Komplemanlı Coombs testi ve soğuk aglütinin testi pozitifti. Üç gün süren plazmaferez ve kortikosteroid tedavisi sonrası hastanın cilt bulguları tamamen düzeldi. Hasta tanıdan itibaren ilk kez döküntülerin tamamen ortadan kalktığını belirtti.

Sonuç: Soğuk agglutinin hastalığı eritrosit üzerindeki polisakkarit antijenlere yönelik oluşan Ig M tipi antikorlar (nadiren Ig A veya Ig G) nedeniyle gelişir. Soğuk agglutininler soğuğa maruziyetle, enfeksiyona bağlı olarak veya paraneoplastik bir tabloya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Semptomların şiddetli olduğu ve aneminin derinleştiği olgularda plazmaferez tedavisi bu Ig M tipi antikorların kandan uzaklaştırılmasını sağlayacak etkili bir tedavi yöntemidir.

P13- APLASTİK ANEMİ VE PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ TANILI HASTADA ANTİTİMOSİT GLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI HERPES SİMPEKS İLE UYUMLU CİLT LEZYONLARI: OLGU SUNUMU

Esra Hanedar¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Aplastik anemi (AA), kemik iliği yetmezliği ile seyreden, çoğu olguda immün aracılı patogeneze gösteren bir hastalıktır. Paroksizmal noktürenal hemoglobinüri (PNH) ile birlikteliği sık olup bu hastalarda hem sitopeniler hem de trombotik komplikasyonlar izlenebilmektedir. Uygun donörü olmayan hastalarda standart tedavi, antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin temelli immünsüpresif tedavidir; son yıllarda eltrombopag bu rejime eklenmiştir. Bu yoğun immünsüpresyon rejimi sırasında enfeksiyonlar ve ilaca bağlı yan etkiler önemli morbidite nedenleridir. ATG tedavisi sonrası gelişen cilt lezyonları sıklıkla ilaç erüpsiyonu, serum hastalığı veya immün aracılı dermatolojik tablolar olarak değerlendirilse de, immünsüprese hastalarda viral enfeksiyonlar atipik klinik görünümle ortaya çıkabilir. Bu yazıda, ATG tedavisi sonrası gelişen ve histopatolojik olarak herpes simpleks enfeksiyonu ile uyumlu bulunan cilt lezyonları olan bir olgu sunulmaktadır.

Bulgu: Olgu Sunumu 27 yaşında erkek hasta, PNH ile ilişkili ağır olmayan aplastik anemi tanısı ile hematoloji kliniğinde izlenmekteydi. Daha önce siklosporin tedavisi alan ve uyumlu vericisi olmayan hastaya yetersiz hematolojik yanıt nedeniyle at kaynaklı antitimosit globulin (ATG), siklosporin ve eltrombopag içeren immünsüpresif tedavi başlandı. Tedavi sırasında standart protokol gereği yüksek doz kortikosteroid (metilprednizolon 80 mg/gün) kullanılmaktaydı. ATG tedavisinin 19. gününde ve eltrombopag tedavisinin 6. gününde hastada ensede, kulak arkalarında ve üst ekstremitelerde püstüler ve eritemli döküntüler gelişti. Nikolsky bulgusu negatifti ve oral mukozada lezyon izlenmedi. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olup eozinofili saptanmadı. Başlangıçta klinik tablo ilaç erüpsiyonu veya serum hastalığı açısından değerlendirildi. Hastaya topikal antibiyotik tedavisi başlandı ve yakın klinik izlem önerildi. Ancak tedavi sonrası mevcut nevüslerinin çevresinde belirgin eritem ve püstüler lezyonlar gelişmesi ve döküntülerin atipik seyretmesi üzerine hasta tekrar dermatoloji kliniği tarafından değerlendirildi. Sweet sendromu, büllöz Sweet sendromu ve otoimmün büllöz hastalıklar (özellikle pemfigus foliaceus) ayırıcı tanıda düşünülerek cilt biyopsisi planlandı. Takiplerinde bazı pedinküllü nevüslerin ciltten ayrılarak düştükleri görüldü. Biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste düzensiz akantoz, yaygın epidermal nekroz ve dejenerasyon izlendi. Keratinositlerde sinsityal yapı, nükleer dejenerasyon ve intranükleer inklüzyonlar mevcuttu. Dermiste yüzeyel perivasküler ve interstisyel mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu. Direkt immünfloresan incelemede IgG, IgA, IgM ve C3 birikimi saptanmadı. Bu histopatolojik ve immünfloresan bulgular pemfigus foliaceus, Sweet sendromu ve ilaç reaksiyonları ile uyumlu bulunmadı; ön planda herpes simpleks virüs enfeksiyonunu düşündürdü. Valasiklovir tedavisi başlanan hastanın klinik izleminde hastada yeni cilt lezyonu gelişmediği, mevcut lezyonların ise gerilediği gözlemlendi.

Sonuç: Aplastik anemi ve PNH tanılı, ATG temelli immünsüpresif tedavi alan hastalarda gelişen cilt lezyonlarında herpes simpleks enfeksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Atipik klinik seyir gösteren döküntülerde histopatolojik değerlendirme tanı açısından kritik öneme sahiptir. Bu olgu, immünsüprese hastalarda cilt bulgularının multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

P14- METASTAZI TAKLİT EDEN NADİR BİR OLGU: DÜŞÜK RİSKLİ PROSTAT ADENOKARSİNOMU SONRASI GELİŞEN IGM KAPPA MULTİPL MİYELOM

Melis Bektaş¹, Güldane Cengiz Seval¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: IgM multipl miyelom (IgM-MM), multipl miyelomun <%1'ini oluşturan nadir bir alt tiptir ve Waldenström makroglobulinemisi (WM) ile ayırıcı tanı gerektirir (1,3). IgM-MM'de osteolitik kemik lezyonları ve kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu tipiktir (3). WM'de ise lenfoplazmatik infiltrasyon ve MYD88 L265P mutasyonu ön plandadır (4). Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık görülen solid tümörlerden biri olup kemik metastazı en sık vertebral kolonu tutar (5). Ancak radyolojik olarak metastaz düşünülen kemik lezyonları nadiren ikinci bir hematolojik maligniteye bağlı olabilir (2). Bu posterin amacı, prostat kanseri tedavisinden bir yıl sonra vertebral lezyonlar ile gelen ve başlangıçta metastaz düşünülen ancak IgM kappa multipl miyelom tanısı alan nadir bir olguyu sunmaktır.

Yöntem: 72 yaşında erkek hastaya Temmuz 2024'te PSA 8,1 ng/mL, Gleason 3+3 (Gr Grup 1), T2N0 düşük riskli prostat adenokarsinomu tanısı konuldu ve Ocak 2025'te definitif radyoterapi uygulandı. Takiplerinde PSA düzeyi düşme eğilimindeydi. Radyoterapiden 9 ay sonra gelişen sırt ve bel ağrısı üzerine yapılan torakolomber MR'da T7 başta olmak üzere multipl litik lezyonları ve çökme fraktürü saptandı ve metastaz lehine değerlendirildi. Ancak Ga-68 PSMA PET-BT'de vertebral lezyonlarda belirgin PSMA tutulumu izlenmedi ve PSA progresyonu yoktu. Onkoloji yatışı sırasında pansitopeni saptanması üzerine yapılan incelemelerde serum total protein 104 g/L, albümin 27 g/L bulundu. Serum protein elektroforezinde belirgin M-pik, immünofiksasyonda IgM kappa monoklonal bant saptandı ve M-protein 5600 mg/dl olarak ölçüldü. Kemik iliği biyopsisinde diffüz kappa monotipik plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Torakal MR'da ve PET'inde 4cm T7 vertebra çevresinde plazmositomu ve osteolitik lezyonlarıyla birlikte IgM kappa multipl miyelom tanısı aldı. Waldenström makroglobulinemisi ayırıcı tanıda düşünülmüş, ancak klinik ve morfolojik özellikler IgM-MM ile uyumlu bulunmuştur. Hastaya bortezomib ve deksametazon tedavisi başlandı.

Bulgu: IgM-MM nadir bir plazma hücre neoplazisidir ve sıklıkla WM ile karışır (1,3). Osteolitik kemik lezyonları ve belirgin plazma hücre infiltrasyonu IgM-MM lehinedir (3). WM'de genellikle osteolitik lezyon beklenmez ve MYD88 mutasyonu siktir (4). Prostat kanserinde kemik metastazları genellikle osteoblastik karakterdedir ve PSA progresyonu ile koreledir (5). Bu olguda düşük PSA düzeyi ve PSMA tutulumu olmaması metastatik hastalık olasılığını zayıflatmıştır. Solid tümör öyküsü olan hastalarda hematolojik malignite gelişimi nadir ancak bildirilmiş bir durumdur (2). Bu nedenle atipik görüntüleme bulguları ve sitopeni varlığında alternatif tanılar araştırılmalıdır.

Sonuç: Prostat kanseri öyküsü olan hastalarda gelişen vertebral lezyonlar her zaman metastaz olarak değerlendirilmemelidir. PSA progresyonu olmaması, düşük PSMA tutulumu ve eşlik eden sitopeni varlığında plazma hücre diskrazileri akılda tutulmalıdır. IgM kappa multipl miyelom nadir olmakla birlikte doğru tanı için biyokimyasal ve histopatolojik doğrulama esastır. Kaynaklar: 1. Kyle RA, et al. IgM myeloma: a rare entity. Leukemia. 2003. 2. Mailankody S, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma. Blood. 2011. 3. Castillo JJ, et al. IgM multiple myeloma vs Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012. 4. Treon SP, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012. 5. Bubendorf L, et al. Metastatic patterns of prostate cancer. Hum Pathol. 2000.

P15- İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA İLE MADELUNG HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR OLGU

**Zeynel Umut Alpsoy¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Atakan Turgutkaya¹,
Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler¹, Yusufcan Aygül¹**

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Madelung hastalığı (multiple symmetric lipomatosis), özellikle üst ekstremiteler, boyun ve gövdede simetrik, kapsülsüz yağ dokusu birikimi ile karakterize nadir bir metabolik hastalıktır (1). Kanama, birçok sistemik hastalığın ilk bulgusu olabilir ve değerlendirilmesinde trombositopeni varlığı kritik öneme sahiptir. Trombositopeni; immün trombositopenik purpura (İTP) başta olmak üzere heparin ilişkili trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, antifosfolipid antikor sendromu, trombotik trombositopenik purpura ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi birçok nedene bağlı gelişebilir. İTP, izole trombositopeni varlığında diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulan bir dışlama tanısıdır (2). Literatürde Madelung hastalığı ile trombositopeni birlikteliği yalnızca tek vaka ile bildirilmiştir (3). Bu olgu sunumunda, Madelung hastalığı eşliğinde gelişen İTP olgusunu sunmayı amaçladık.

Bulgu: Altmış yaşında erkek hasta, aynı gün başlayan ağız içi kanama ve alt ekstremitelerde yaygın peteşi-purpura nedeniyle acil servise başvurdu. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı yoktu. Hemoptizi, melena, hematemez veya hematüri öyküsü yoktu. Antikoagülan veya antiagregan kullanımı bulunmuyordu. Fizik muayenede ağız içi hemorajik lezyonlar ve alt ekstremitelerde peteşiler izlendi. Fizik muayenede üst ekstremiteler ve ön kollarda belirgin simetrik lipomatozis izlendi; hastanın öyküsünde bu bulguların yaklaşık 40 yıldır mevcut olduğu öğrenildi ve tablo Madelung hastalığı (multiple symmetric lipomatosis) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 14,6 g/dL, lökosit: 4.890/µL nötrofil: 3.160/µL, trombosit: 7.000/µL, LDH: 173 U/L olarak saptandı. İzole ağır trombositopeni dışında patoloji izlenmedi. Trombositopeni etyolojisinin araştırılması amacıyla hematoloji servisine yatırıldı. Sekonder trombositopeni nedenlerine yönelik yapılan ileri incelemelerde ilaç kullanımı, enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı, hemoliz, çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu dışlandı. Trombosit antikorları negatif saptandı; ancak bu durum İTP tanısını dışlamadı. Bu bulgular otoimmün zemin üzerinde gelişen primer İTP tanısını destekledi (4). Hastaya İTP ön tanısı ile 4 gün süreyle 40 mg/gün deksametazon, 1 gün 30 g intravenöz immünoglobulin (IVIG) verildi. Trombosit değerlerinde düzelme olmayan hastaya 3 gün süreyle pulse metilprednizolon 1 g/gün ve anti-D immünoglobulin verildi. Hastanın tedavi sonrası trombosit değerinde belirgin bir artış izlenmiştir (79.000 /µL). Hastanın takibi devam etmektedir.

Sonuç: Kanama ile başvuran ve trombositopeni saptanan hastalarda immün trombositopenik purpura mutlaka ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Sunulan olguda İTP tanısı sistematik dışlama yaklaşımı ve tedaviye yanıt ile desteklenmiştir. Eşlik eden Madelung hastalığı, literatürde son derece nadir bildirilen bir birliktelik olarak dikkat çekmektedir. Trombositopeniye neden olabilecek durumların sistematik bir yaklaşımla araştırılması, doğru tanı ve uygun tedavi için kritik öneme sahiptir. KAYNAKÇA: 1- Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. Medicine (Baltimore). 1984. 2- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019. 3- da Silva R G, Bragança R D, Costa C R, et al. Multiple symmetric lipomatosis. J Cutan Med Surg. 2011. 4- Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019.

P16- HIV İLİŞKİLİ LENFOMALAR-BURKİTT LENFOMA

Ayşenur Akagündüz Çelik¹,Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹,Atakan Turgutkaya¹,
İrfan Yavaşoğlu¹,Ali Zahit Bolaman¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, antiretroviral tedavide sağlanan önemli ilerlemelere rağmen, malignite gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaya devam etmektedir. HIV ile yaşayan bireylerde lenfomalar, en sık görülen hematolojik maligniteler arasında yer almakta olup bu neoplazmalar HIV pozitif popülasyonda hem morbidite hem mortalitenin önemli nedenlerini oluşturur(1-2). HIV ilişkili lenfomaların patogeneğinde CD4⁺ T hücre depleksyonu, kronik B hücre aktivasyonu ve onkogenik viral koinfeksiyonlar (özellikle Epstein–Barr virüsü ve Kaposi sarkomu herpesvirüsü/HHV-8) önemli rol oynamaktadır(2). HIV pozitif bireylerde en sık karşılaşılan lenfoma alt tipleri diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DLBCL) ve Burkitt lenfoma olup, nadiren plazmablastik lenfoma, primer efüzyonel lenfoma ve primer santral sinir sistemi lenfoması gibi agresif alt tipler de görülebilmektedir(2). Biz de burada HIV ile eş zamanlı Burkitt lenfoma tanısı alan bir vakayı sunuyoruz.

Bulgu: 32 yaş erkek hastaya sağ koltuk altında ele gelen kitle ile yapılan tetkikler sonucu HIV Ag-Ab (+) saptanması üzerine bictegravir (integrase inhibitor), emtricitabine (NRTI) , tenofovir alafenamide (NRTI) ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanıyor. Bir ay boyunca HAART tedavisi alan ve lenf nodu boyutlarında büyüme olan hastanın yapılan biyopsi sonucu Burkitt lenfoma olarak saptanıyor. Ann Arbor Evre 3B Burkitt lenfoma (EBV-negatif), yüksek riskli grupta olan hastaya DA-R-EPOCH protokolü başlanmıştır.Üç kür tedavi sonrası ara değerlendirme PET-BT’de deauville skoru 3 saptanan hastanın tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: HIV ilişkili Burkitt lenfoma (HIV-BL), HIV pozitif hastalarda sık görülen agresif bir B-hücreli non-Hodgkin lenfoma alt tipidir(3). HAART'ın gelişmesiyle HIV ile enfekte hastaların klinik sonuçları ve yaşam beklentisi iyileşmiştir. HAART ile eş zamanlı uygulanan yoğun kemoterapi rejimleri, yüksek yanıt ve sağkalım oranları sağlamaktadır. Etkin kombine ART altında, HIV ile yaşayan kişilerde viral yük hızla baskılanır ve neredeyse tüm hastalarda saptanamaz hale gelir. HIV-BL tedavisinde yaygın kullanılan rejimler arasında R-CODOX-M/IVAC, R-Hyper-CVAD ve doz artırmalı-R- EPOCH gibi yoğun, immünoterapiyle kombine kemoterapi protokolleri ön plandadır(4). Biz de olgumuzda HAART tedavisi ile eş zamanlı doz artırmalı R-EPOCH protokolünü uyguladık. Tedaviden yanıt alan hastanın tedavisi devam etmekte olup, HIV enfeksiyonu da kontrol altında (HIV-RNA 40 kopya/ml) takip edilmektedir. KAYNAKÇA 1- Progress in the Treatment of HIV-Associated Lymphoma When Combined With the Antiretroviral Therapies. PubMed. 2023; PMID:3509659 2- HIV-Associated Lymphomas: Updates from Pathogenesis to Treatment Strategies. PubMed. 2025; PMID:40916417. 3- Long-Term Survival Rates and Treatment Trends of Burkitt Lymphoma in Patients with HIV — NCDB study (2024). 4-Outcomes of HIV-associated BL and DLBCL during ART & rituximab era (Australia). PubMed. 2023; PMID:36866733.

P17- AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ İLE KARIŞAN KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU: TANISAL BİR İKILEM

Sıddık Kaan Karagüllü¹, Atakan Turgutkaya¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçıldır¹, İrfan Yavaşoğlu¹,
Ali Zahit Bolaman¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) periferik kan, kemik iliğinde morfolojik ve flow sitometrik olarak akut lösemi ile karışabilir. Burada AML ile karışıklık yaratan KHAK kemik iliği metastazı mevcut olan bir olgu sunuyoruz

Bulgu: Altmış yaşında erkek hasta, yaklaşık bir aydır devam eden karın ağrısı nedeniyle dış merkezde çekilen PET-BT sonucu sağ akciğer yerleşimli kitlede artmış 18F-FDG tutulumu , kemik iliği ve tüm vücut kemik yapılarında artmış 18F-FDG tutulumu sonrası insidental olarak akciğerde kitle saptanması üzerine tetkik edildi. Akciğerden alınan biyopsinin KHAK, karaciğerden alınan biyopsinin KHAK metastazı ile uyumlu gelmesi üzerine kemoterapi planlanarak onkoloji servisine yatırıldı. Yatışında bisitopeni saptanan olgunun periferik yaymasında tarafımızca atipik hücreler görülmesi üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı ve az bir bölümü küme yapmış ,çoğu ayrı ayrı duran blastik karakterde hücreler (ek-1 ve ek-2) görüldü ve akım sitometrik incelemede (ek-3) CD117(+), CD13(+), CD56(+), MPO(+) olması üzerine ön planda ikincil primer olarak AML ayırıcı tanısı olabileceği düşünüldü. Hastanın kemik iliği biyopsisi, akciğer biyopsisi ve karaciğer biyopsisi beraber değerlendirildiğinde patolojik incelemede KHAK metastazı tanısı koyuldu.

Sonuç: KHAK flow sitometrik olarak CD117(+), CD13(+), CD56(+) olabilmesi nedeniyle akut miyeloid lösemi (AML) ile karıştırılabilir. Bu nedenle kemik iliğinde atipik morfolojide hücreler görüldüğünde mutlaka solid tümör kemik iliği metastazları da akılda bulundurulmalıdır.

P18- ANTİFİBROTİK TEDAVİDEN MULTİORGAN YETMEZLİĞİNE: NİNTEDANİB SONRASI GELİŞEN ÖLÜMCÜL VE DİRENÇLİ İTP

Hatice Betül Hafızoğlu¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹, Atakan Turgutkaya¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Ali Zahit Bolaman¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Amaç: İmmün Trombositopeni (ITP), trombosit yıkımının artması sonucu gelişen otoantikör aracılı bir hemostaz bozukluğudur. İlaça bağlı immün trombositopeni, ilaç maruziyeti sonrası gelişen önemli bir komplikasyondur ve genellikle ilacın kesilmesiyle düzelir. Ancak bazı durumlarda ilacın tetiklediği otoimmün süreç kronikleşebilir [1,2]. Nintedanib, İdiopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür [3]. Tirozin kinaz inhibitörlerinin hematolojik yan etkileri, kemik iliği baskılanmasından immün aracılı mekanizmalara kadar değişkenlik gösterebilir [1,2]. Kronik hastalık tedavisinde kullanılan yeni nesil ajanların geç başlangıçlı ve dirençli immün hematolojik komplikasyonlarına dikkat çekmek amacıyla bu vakayı sunuyoruz.

Yöntem: Bilinen IPF tanılı 74 yaş erkek hasta, 5-6 gündür devam eden öksürük ve nefes darlığı şikayetleriyle acil servise başvurdu. Pnömoni ön tanısıyla yatışı yapılan hastanın laboratuvar incelemesinde trombositopeni (10.000/μL), Nötrofil hakimiyetinde lökositoz (%90) ve crp yüksekliği (192 mg/dL) saptandı. Periferik yaymasında trombositler iri ve tekli olup şistosit ve atipik hücre izlenmedi. İlaç öyküsü sorgulandığında, yaklaşık 5 ay önce nintedanib tedavisine başlanmış ancak trombositopeni (30.000/μL) ve gastrointestinal sistem (GİS) kanaması sebebiyle kesilmişti. O dönemde Antinükleer Antikör (ANA) ++(nükleolar patern), Ekstrakte edilebilir Nükleer Antijenler (ENA) profili negatif saptanmış. Pnömoni tanısı ile yatışında direkt Coombs testi(IgG) pozitif saptanan ve periferik yaymada tekli trombosit izlenen hasta dirençli ilaç ilişkili ITP olarak değerlendirilerek 80 mg/gün metilprednizolon başlandı ve 1 gr/kg IVIG tedavisi verildi . 6 gün metilprednizolon ve 2 gün IVIG tedavisine yanıt alınamayan trombositopenik hasta, pnömosepsise eşlik eden dissemine intravasküler koagülasyon tablosunun da gelişmesiyle birlikte masif GİS kanama sebebiyle kaybedilmiştir.

Sonuç: Bu olgu, IPF tedavisinde kullanılan nintedanib sonrası gelişen, ANA ve direkt Coombs testi pozitifliği ile immün etiyojisi desteklenen, pulse steroide rağmen dirençli seyreden pnömosepsis sonrası multiorgan yetmezliği ile sonuçlanan bir sekonder ITP vakasını sunmaktadır. Nintedanib kesilmesine rağmen trombositopeninin kronikleşmesi, pulse steroide ve IVIG tedavisine yanıt alınamaması, yatışı öncesinde prednol dozunun kademeli olarak azaltılması sonrası tablonun alevlenmiş olması, bize bu vakanın yönetimindeki zorlukları ve altta yatan immün sürecin şiddetini göstermektedir [2]. Sonuç olarak, antifibrotik tedavi alan hastalarda geniş klinik çalışmalarda kanıtlanmış olan güvenli profilin aksine [3], trombositopeninin nadir olsa da ciddi bir yan etki olarak akılda tutulması, ilacın kesilmesinden sonra bile immün bir süreç olarak devam edebileceği ve steroid tedavisine dirençli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [1,2]. Nintedanib ilişkili trombositopeni vakalarında, otoimmün belirteçlerin varlığında (ANA gibi) , altta yatan sistemik bir hastalığın veya ilacın tetiklediği otoimmünitenin araştırılması gerekmektedir [2]. Kaynakça [1] Boehringer Ingelheim. (2023). Ofev (nintedanib) prescribing information. [2] Domic, I., Charokopos, A., Parmar, A., et al. (2023). Drug-Induced Thrombocytopenia Due to Nintedanib during Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (Kaunas)*, 59(5), 999. [3] Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., et al. (2014). Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2071–2082.

P19- DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA (DLBCL) FERROPTOSİS VE PROTEOSTAZ SİNERJİSİ: GPX4 VE HSPB1 BİRLİKTELİĞİNİN PARADOKSAL PROGNOSTİK DEĞERİ

Yaren Akdoğan¹, Nur Selvi Günel¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL), klinik ve moleküler heterojenitesi yüksek, agresif bir B-hücreli malignitedir. Kanser hücrelerinin yüksek metabolik aktivitesi, onları oksidatif strese karşı kırılğan hale getirir. Bu noktada, demir bağımlı bir hücre ölümü olan ferroptosis ve onun ana negatif düzenleyicisi olan Glutasyon Peroksidaz 4 (GPX4), tümör sağkalımı için kritik bir bariyer oluşturur. Eş zamanlı olarak, HSPB1 (Hsp27) gibi şaperon proteinler, hücrel stres anında protein katlanmasını (proteostaz) denetleyerek apoptozu engeller. Bu çalışmanın temel amacı, DLBCL hastalarında ferroptotik savunma (GPX4) ile proteostaz (HSPB1) mekanizmaları arasındaki potansiyel sinerjiyi ortaya koymak ve bu moleküler etkileşimin hastaların klinik prognozu üzerindeki etkisini in-silico yöntemlerle aydınlatmaktır.

Yöntem: Çalışma kapsamında, GEPIA2 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) platformu aracılığıyla Kanser Genomu Atlası (TCGA) ve Genotip-Doku Ekspresyonu (GTEx) veri tabanlarından elde edilen geniş ölçekli DLBCL hasta kohortları (n=47) ve sağlıklı kontrol dokuları (n=337) analiz edilmiştir. Gen ekspresyon profilleri log₂ transformasyonu ile normalize edilmiş ve gruplar arası farklar ANOVA testi ile belirlenmiştir. Prognostik değerlendirme için hastalar medyan ekspresyon değerine göre "Düşük" ve "Yüksek" gruplara ayrılarak Kaplan-Meier sağkalım eğrileri oluşturulmuş, istatistiksel anlamlılık Log-rank testi ile hesaplanmıştır. Genler arası ko-ekspresyon ilişkisi Pearson korelasyon katsayısı ile analiz edilmiştir.

Bulgu: Yapılan transkriptomik analizler sonucunda, GPX4 ekspresyonunun normal lenfoid dokulara kıyasla DLBCL tümör dokularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde up-regüle edildiği (arttığı) saptanmıştır ($|\text{Log}_2\text{FC}| > 1, p < 0.01$). Korelasyon analizinde, antioksidan savunma enzimi GPX4 ile sitoprotektif şaperon HSPB1 arasında çok güçlü pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($R=0.73, p=4.5 \times 10^{-9}$). Bu bulgu, tümör hücrelerinin oksidatif ve proteotoksik strese karşı eş zamanlı bir savunma hattı oluşturduğunu göstermektedir. Ancak sağkalım analizinde şaşırtıcı bir şekilde, yüksek GPX4 ekspresyonuna sahip hasta grubunun, düşük ekspresyonlu gruba göre anlamlı düzeyde daha uzun genel sağkalım (Overall Survival) süresine sahip olduğu görülmüştür (Log-rank $p=0.034, \text{HR}=0.2$).

Sonuç: Bulgularımız, DLBCL hücrelerinin ferroptosis direncini (GPX4) ve protein stabilitesini (HSPB1) sinerjik bir "Stres Yönetim Programı" dahilinde regüle ettiğini kanıtlamaktadır. Yüksek GPX4 düzeyinin daha iyi prognozla ilişkili olması, "Onkojenik Stres" hipotezi ile açıklanabilir; stres yanıt mekanizmaları aşırı aktif olan bu tümörler, kemoterapötik ajanların (örn. Antrasiklinler) yarattığı ek oksidatif yüke karşı paradoksal bir duyarlılık geliştirmekte ve tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. GPX4 ve HSPB1, DLBCL yönetiminde prognostik öneme sahip potansiyel biyobelirteç adaylarıdır.

P20- SAĞ SÜRRENAL TUTULUM İLE SEYREDEN KLASİK HODGKİN LENFOMA: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Hüseyin Yuvarlakoglu¹, Mine Miskioğlu²,Ufuk Demirci²,Fatma Seher Pehlivan³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Hodgkin lenfoma (HL) tipik olarak lenf nodlarını tutan bir malignite olup, ektranodal tutulum oldukça nadirdir. Sürrenal bez tutulumu ise HL vakalarının %0.5'inden azında görülen istisnai bir durumdur. Primer adrenal lenfomaların büyük çoğunluğu agresif B-hücreli NHL olup, primer adrenal Hodgkin lenfoma vakaları literatürde yalnızca sınırlı sayıda olgu sunumu şeklinde yer almaktadır. Bu nadirlik nedeniyle, sürrenal kitlelerin ayırıcı tanısında HL genellikle ilk planda düşünülmemekte ve tanı çoğu zaman histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Bu yazıda, sağ sürrenal lojda kitle ile başvuran ve histopatolojik inceleme sonucunda klasik Hodgkin lenfoma tanısı alan 71 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Yöntem: Hastanın klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları ile tedavi ve izlem süreci hasta dosyası üzerinden geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgu: Yetmiş bir yaşında erkek hasta, halsizlik ve istemsiz kilo kaybı ile başvurdu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dışında ek patoloji bulunmayan olgunun son altı ay içerisinde istemsiz 15 kg kilo kaybı olduğu öğrenildi. Ateş, gece terlemesi ve titreme tariflemeyen hastanın, halsizlik dışında ek semptomu yoktu. Fizik muayenede hastanın hafif kaşektik görünümü mevcuttu. Yapılan tetkik ve görüntülemeler sonucu sağ sürrenal lojda yaklaşık 7 cm boyutunda kitlesel lezyonu saptandı. Yapılan tru-cut biyopsinde zengin histiosit zemininde, tipik mumifiye görünümde Hodgkin-Reed Sternberg hücreleri izlendi ve klasik Hodgkin Lenfoma tanısı konuldu (Tru-cut biyopsi materyalinin doku kısıtlılığı nedeni ile alt tipi belirlenemedi). Evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT incelemesinde; sağ sürrenal lojdaki yaklaşık 76x58 mm boyutlu solid kitle lezyonunda yoğun patolojik hipermetabolik aktivite artışı (SUVmax: 14) saptandı. Kitlenin inferiorunda yer alan, en büyüğü 41 mm çapındaki paraaortakaval lenf nodlarında da benzer şekilde belirgin patolojik FDG tutulumu (SUVmax: 16.9) izlendi. Evre 2 olarak değerlendirilen hastaya göğüs hastalıkları ile KOAH açısından değerlendirilerek ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) kemoterapi protokolü başlandı. İki kür tedavi sonrası yapılan ara değerlendirme PET/BT incelemesinde, sağ sürrenal lojdaki kitle lezyonunun boyutlarında (yeni boyut 34x33 mm) ve patolojik artmış F-18 FDG tutulumunda regresyon görüldü. Ayrıca ilk değerlendirmede görülen paraaortakaval hipermetabolik lenf nodları güncel tetkikte izlenmedi. Evre 2 olmasına rağmen, ektranodal bulky lezyonu ile tanı alan olgunun tedavisi 6 kür tamamlanması planlandı.

Sonuç: Sürrenal bez tutulumu Hodgkin lenfomada son derece nadirdir ve çoğu zaman adrenal kortikal karsinom, metastaz veya feokromositoma gibi primer adrenal maligniteleri taklit eder. Bu nedenle tanı süreci sıklıkla güçleşmektedir. Olgumuzda radyolojik olarak malign adrenal kitle ön planda düşünülmüş, ancak histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme ile tanı klasik Hodgkin lenfoma olarak kesinleştirilmiştir. Ayrıca ABVD kemoterapisine verilen dramatik yanıt, tanının doğruluğunu desteklemekte ve Hodgkin lenfomanın kemoterapiye duyarlılığını göstermektedir. Literatürde bildirilen adrenal Hodgkin lenfoma olgularının büyük çoğunluğunun tekil olgu sunumları şeklinde olması, bu klinik prezentasyonun ne kadar istisnai olduğunu ortaya koymaktadır. Bu olgu, nadir gözlenen ektranodal alanda bulky kitle ile prezente olan HL olgusudur. Sürrenal kitlelerin ayırıcı tanısında Hodgkin lenfoma nadir de olsa eşlik eden B semptomu varlığı ve/veya lenfadenopati varlığında akılda tutulmalı; kesin tanı için histopatolojik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.

P21- PRİMER KUTANÖZ CD8⁺ AGRESİF EPİDERMOTROPİK T HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Tuğba Banu Uçar Koç¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Atakan Turgutkaya¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçildir¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Primer kutanöz CD8⁺ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma (AECTCL), epidermotropik CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, agresif klinik seyirli ve kötü prognozlu nadir bir kutanöz lenfomadır [2] . Tüm kutanöz T hücreli lenfomaların yüzde 1'inden azını oluşturur [1] . Hastaların çoğu erişkindir .Klinik olarak bu hastalar, santral ülserasyon ve nekroz gösteren lokalize veya yaygın eruptif papüller, nodüller ve tümörler ya da yüzeysel, hiperkeratotik yama ve plaklarla başvurur [2,3] . CD8⁺ AECTCL haftalar–aylar içinde hızla ilerler ve akciğer, testis, santral sinir sistemi ve oral mukoza gibi visseral organlara yayılma eğilimi gösterir; buna karşın lenf nodları sıklıkla tutulmaz [2,3] . Bazı hastalarda agresif ülseratif lezyonlar gelişmeden önce kronik yamalarla seyreden bir prodrom dönem bulunabilir [4] . Bu olgu sunumunda, tanısı geciken ve agresif klinik seyir gösteren primer kutanöz CD8⁺ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfomanın klinik, histopatolojik ve görüntüleme bulgularının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bulgu: Yetmiş yedi yaşında erkek hasta son 4 ayda sol lomber bölgede ciltten kabarık, eritemli lezyonlar gelişmesi üzerine tarafımıza başvurdu. Lezyon üzerinden punch biyopsi yapıldı. Punch biyopsi materyalinde dermiste atipik lenfoid hücre infiltrasyonu izlendi. İmmünohistokimyasal olarak CD3, CD7 ve CD8 pozitif, CD20 ve CD30 negatifti. Fizik muayenede yaygın nodüler, hiperemik ve yer yer nekrotik deri lezyonları izlendi. Laboratuvar bulguları Hb:15,8 lökosit:8100 nötrofil:5000 LDH:147 idi. PET/BT'de sol aksiller 1.4x0.8 cm lenf nodunda artmış FDG tutulumu izlendi(SUVmax:7.7). Sol lomber bölgede cilt- cilt altı yağlı dokuda büyüğü 4.4x2.3 cm ülsere kitle lezyonlarında patolojik FDG tutulumu izlendi(SUVmax:18.4) .Kemik iliği biyopsisi primer kutanöz CD8⁺ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma ile uyumluydu. Hastaya ilk basamakta 7 kür CHOP protokolü uygulandı, 6 ay sonra nüks gelişmesi üzerine brentuksimab vedotin ve beksaroten tedavisine geçildi[3–5].Hasta progresyon ile kaybedildi.

Sonuç: Nadir görülmesi nedeniyle CD8⁺ AECTCL tedavisine yönelik randomize klinik çalışma bulunmamaktadır . Hastalar genellikle periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan olgularında kullanılan kombinasyon kemoterapi rejimleri ile tedavi edilir . Seçilmiş olgularda allojenik kök hücre nakli sonrasında tam ve kalıcı remisyonlar bildirilmiştir [4,5] . CD8⁺ AECTCL'nin klinik seyri agresiftir, kemoterapiye yanıt sıklıkla yetersizdir ve bildirilen medyan sağkalım iki yıldan kısadır [2–4] .Nekrotik lezyonlar ve PET/BT'de hipermetabolik tutulum agresif hastalık göstergesidir [2,3]. Tedaviye dirençli ve agresif seyirli deri lezyonlarında erken histopatolojik değerlendirme hayati önemdedir. KAYNAKÇA 1. Willemze R, et al. Blood. 2019. 2. Berti E, et al. Am J Pathol. 1999. 3.Robson A, et al. Histopathology. 2015. 4.Guitart J, et al. Mod Pathol. 2017. 5.Cyrenne BM, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018

P22- HEMORAJİK SİSTİTEN FANCONİ LIKE SENDROMA YOLCULUK: OLGU SUNUMU

**Seda Nur Sevdik¹,Ayşe Hilal Eroğlu Küçük¹,Sencer Küçük¹,Atakan Turgutkaya¹,
Ali Zahit Bolaman¹,İrfan Yavaşoğlu¹**

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: BK poliomavirüsü, sağlıklı bireylerde latent seyretmekle birlikte, immünsüpresyonun derinleştiği allojenik hematopoietik kök hücre nakli(AKHN) alıcılarında enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Özellikle hemorajik sistit ve BK virüs ilişkili nefropati, nakil sonrası dönemde morbiditeyi arttıran önemli komplikasyonlarından. Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisinde post-transplant siklofosamid kullanıldığında riskin daha belirgin arttığı bilinmektedir(1). Philadelphia kromozomu negatif B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takip edilen ve nakil sonrası BK virus reaktivasyonu sonucu sidofovir tedavisi alan bir hastayı sunuyoruz.

Bulgu: Philadelphia negatif B-ALL tanısıyla takip edilen 29 yaş kadın hastaya MRD + tam remisyon elde edilmesi üzerine 9/10 uyumlu(HLA DQB1 mismatch) vericiden AKHN yapıldı. BuCy hazırlık rejimi sonrası kilogram başına $5,5 \times 10^6$ CD34⁺ kök hücre ile AKHN yapıldı. Post transplant +3. gününde siklofosamid verildi. Nakil sonrası +6. günde Grade 3 GİS GVHD gelişen hastaya sistemik steroid tedavisi başlandı. Takiplerinde septik şok tablosunda olan hastada steroid kesilip siklosporin A'nın yanına mikofenolat mofetil tedavisi eklendi ve bu tedavi ile GVHD tablosu klinik olarak geriledi. +25. günde nötrofil, +32. günde trombosit engraftmanı oldu. Takiplerinde CMV pnömonisi gelişmesi üzerine gansiklovir ve intravenöz immünglobulin tedavisi verildi fakat klinik ve viral yanıt alınamaması üzerine gansiklovir tedavisinin 10. gününde foscarnet tedavisine geçildi. Bu dönemde immünsüpresif tedaviler kesildi. Eş zamanlı olarak makroskopik hematürisi gelişen hastanın idrarında BK virus 1 324 000 000 kopya saptandı. BK virüs ilişkili hemorajik sistit(Grade 3) gelişmesi üzerine sidofovir tedavisine başlandı. Önce yükleme dozu verildi ve daha sonra iki haftada bir idame dozuna devam edildi. Probenesid temin edilememesi sebebiyle verilemedi.7. Dozdan sonra kreatinin değeri yükselen(bazali:0,62 mg/dL 7.dozdan sonra kreatinin:1,24 mg/dL) ve eşlik eden glikozüri, proteinüri(2,5 gram/gün), hipofosfatemi gözlemlenen hastaya trombositopenisi sebebiyle böbrek biyopsisi yapılamadı ancak mevcut laboratuvar ve klinik ile fanconi like sendrom düşünüldü. BK virus idrarda negatif olan hastanın sidofovir tedavisi kesildi. Multidisipliner görüş alınarak probenesid temin edilememesi sebebiyle başka bir seçenek olarak steroid verildi. Steroid tedavisi sonrası kreatinin 5 mg/dL den 2,5 mg/dL ye geriledi. Şu anda kreatinin 2.5 mg/dL ve proteinürisi 1,9 gram/gün olarak takip edilmektedir.

Sonuç: Sidofovirin doza bağımlı renal toksisite yaptığı bilinmekte(2) fakat hangi doz eşliğinde bu yan etkinin ortaya çıktığı henüz ortaya konulmamıştır. Sidofovir ilişkili nefrotoksisite profilaksisinde probenesid kullanıldığı bilinmektedir(3). Bizim vakamızda da steroid ile kreatinin ve proteinüride iyileşme saptanmıştır bu sebeple Fanconi like sendromlarında steroid tedavisinin seçilebileceğini sunmak istedik. Kaynakçalar: (1): P. Choro et al. / Transplantation and Cellular Therapy 31 (2025) 182.e1 ~ 182.e11 (2): Treating Adenovirus Infection in Transplant Populations: Therapeutic Options Beyond Cidofovir? Niyati Narsana David Haand Dora Y. Ho (3): Polis MA, et al. Anticytomegaloviral activity and safety of cidofovir in HIV-infected patients with CMV viruria. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(4):882-886. PMID: PMC162647

P23- DİRENÇLİ İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA İLE PREZENTE OLAN HODGKİN LENFOMA OLGUSU

Şenol Korkmaz¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Atakan Turgutkaya¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçıldır¹, Ali Zahit Bolaman¹, Yusufcan Aygül¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Klasik Hodgkin Lenfoma, malign Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinin; değişken oranlarda reaktif lenfositler, histiyositler, eozinofiller ve plazma hücrelerinden oluşan hücrel bir infiltrat ile birlikte bulunduğu bir lenfoid neoplazm grubunu ifade eder (1). İTP, izole trombositopeni varlığında diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulan bir dışlama tanısıdır (2). Sekonder İTP malign hastalık temelinde ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda, dirençli İTP ile prezente olan Hodgkin lenfoma olgusunu sunmayı amaçladık.

Bulgu: 51 yaşında erkek hasta, aynı gün başlayan burun kanaması ve alt ekstremitelerde yaygın peteşi nedeniyle acil servise başvurdu. Bitkisel ürün ve ilaç kullanım öyküsü yok. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı yoktu. Fizik muayenede burun kanaması ve alt ekstremitelerde peteşiler izlendi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 10,4 g/dL, lökosit: 9.850/µL, nötrofil: 7.160/µL, trombosit: 1.000/µL, LDH: 201 U/L olarak saptandı. Trombositopeni etiolojisinin araştırılması amacıyla hematoloji servisine yatırıldı. Sekonder trombositopeni nedenlerine yönelik yapılan ileri incelemelerde ilaç kullanımı, enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı, hemoliz ve sistemik lupus eritematozus açısından tetkikler yapıldı. Hastaya sekonder İTP ön tanısı ile 4 gün süreyle 40 mg/gün deksametazon ve anti-D immünoglobulin verildi. İki gün boyunca 1 gr/kg/gün intravenöz immünoglobulin (IVIG) uygulandı. Hemogram takibinde trombosit değerleri 64.000–127.000/µL olarak izlendi. İki ay sonra poliklinik kontrolünde tekrarlayan epistaksis ve trombosit değerinin 5.000/µL olması üzerine 4 gün süreyle 40 mg/gün deksametazon ve 50 mg eltrombopag başlandı. Hastanın çekilen kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografisinde paraaortik, aortakaval ve parakaval alanda, en büyüğünün kısa aksı 3 cm ölçülen LAM paketleri izlendiği raporlandı ve hastaya tanısal tru-cut biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu klasik tip Hodgkin lenfoma olarak bildirildi. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Biyopside tutulum saptanmadı. Çekilen PET sonucu, kemik iliği biyopsisi ve klinik semptomlara göre Ann Arbor evrelemesine göre evre 3A olarak değerlendirildi. Hastaya 6 kür ABVD protokolü verildi ve tam remisyon sağlandı. Trombosit değerleri birinci kürden itibaren >100.000/µL seyretti. 6 kür tedavi sonrası tam remisyon elde edildi.

Sonuç: Otoimmün hematolojik bozukluklar, altta yatan bir Hodgkin lenfoma (HL) için ilk gösterge olabilir. İmmün trombositopeni (İTP), HL tanısı öncesinde, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir ve eş zamanlı trombositopeni tanısı malignitenin başlangıç tedavisini karmaşık hâle getirebilir. HL'li hastalarda otoimmün hemolitik anemi, İTP, otoimmün nötropeni, sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi çeşitli otoimmün bozukluklar tanımlanmıştır. Trombositopeniye neden olabilecek durumların sistematik bir yaklaşımla araştırılması, doğru tanı ve uygun tedavi için kritik öneme sahiptir

P24- ANEMİ OLMADAN RİNG SİDEROBLAST SAPTANAN MPN OLGUSU

Kenan Yiğitbaş¹, Atakan Turgutkaya¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹, İrfan Yavaşoğlu¹,
Ali Zahit Bolaman¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Miyelodisplastik/ Myeloproliferatif neoplazi (MDS/MPN) overlap sendromları, displazi, sitopeni ile seyreden miyelodisplastik özellikler ve miyeloproliferatif bulguların aynı hastada birlikte bulunduğu klonal miyeloid neoplazmlardır(1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2022 sınıflamasına göre periferik yaymada displazi, kemik iliğinde hiperselülarite, ring sideroblastlar ,trombosit $\geq 450 \times 10^9/L$, SF3B1 mutasyonu, blast $< 20\%$ görülmektedir(2). MDS/MPN overlap sendromları, displastik ve proliferatif özelliklerin aynı hastada birlikte görüldüğü klonal miyeloid neoplazmlardır. Bu hastalarda genellikle anemi ön planda olmakla birlikte nadiren hemoglobin normal sınırlarda olabilir(3). Bu sunumda anemi olmaksızın ring sideroblast varlığına dikkat çekilmiştir.

Bulgu: Kırk yedi yaş erkek hasta 2025 yılında rutin tetkikleri sırasında trombositoz saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Fizik muayenede konjonktivalarda belirgin solukluk yoktu. Periferik lenfadenopati saptanmadı. Batın muayenesinde hepatosplenomegali izlenmedi. Hb:13.2gr/dL, MCV:110 fl, Lökosit:10080 μL Nötrofil:4890 μL Trombosit:538.000 μL . Makrositoz açısından yapılan tetkiklerinde demir:210 $\mu g/dL$, ferritin:322 ng/mL vitamin b12:327 pg/mL, folat:11.3 ng/mL , doymamış demir bağlama kapasitesi:111 $\mu g/dL$, transferrin satürasyonu: %65 saptandı. Periferik yaymasında makrositoz ve hafif anizositoz izlendi. Belirgin disgranülopoez saptanmadı. Trombosit sayısı artmış olup dev trombositler dikkati çekti. Tanısal amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisinde: Sellülerite %90 civarındaydı. Megakaryositlerde artış, kümelenmeler mevcuttu. Myeloid/Eritroid seri oranı 8/1'di ve blast oranı %2-3 civarındaydı. %30 ring sideroblast saptandı. Retiküler lif derecesi +2'ydi.

Sonuç: MPN düşünülen olguda displazi ve anemi eşlik etmeksizin Ring sideroblastlar görüldüğü için bu olgu sunulmuştur. Makrositoz ve trombositoz birlikteliğinde, hemoglobin düzeyi normal olsa dahi klonal miyeloid hastalıklar akılda tutulmalıdır. Ring sideroblast varlığı tanıda önemli ipucu sağlamaktadır.

P25- ERİŞKİN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOZİTOZDA ALLOJENİK PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI UZUN DÖNEM İZLEM

**Cağla Tezduyan¹, Esra Hanedar², Gülçin Miyase Sönmez², Melis Bektaş², Gülcan Kökcü²,
Merve Yüksel², Merve Aydoğan², Meltem Kurt Yüksel²**

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Erişkin Langerhans hücreli histiyositozu (LHH) nadir olup refrakter/nüks olgularda tedavi yaklaşımı net değildir. Çok basamaklı tedavi sonrası allojenik periferik kök hücre nakli (APKHN) uygulanan erişkin LHH olgusunun klinik seyri, komplikasyonları ve uzun dönem izlem sonuçlarını kronolojik bir yaklaşımla sunmayı amaçladık.

Yöntem: Hastanın epikrizleri, yatış/poliklinik/konsültasyon notları, görüntülemeleri ve laboratuvar/rapor kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tedavi hatları, nakil süreci, komplikasyonlar ve uzun dönem izlem bulguları kronolojik olarak özetlendi.

Bulgu: 2015'te sağ kalça kitle eksizyonu/biyopsisi ile LHH tanısı alan 45 yaşında kadın hastada, izlemde 2019'da FDG PET/BT ve aksiller lenf nodu biyopsisi ile hastalık aktivitesi/nüks saptanmıştır. Olgunun klinik seyri 2015–2026 arasında aşağıdaki şekilde özetlenmiştir: • 2015: Sağ kalça kitlesi eksizyonu/biyopsisi ile LHH tanısı • 2015–2019: Sistemik tedaviler (vinblastin + steroid; kladribin ± Ara-C; klofarabin) • 11/2019: Nüks (FDG PET/BT + aksiller lenf nodu biyopsisi) • 02/2020: MACOP-B başlandı; sitopeni/enfeksiyonlar nedeniyle kesildi; kısa süre imatinib kullanımı (öncesinde bakılan BRAF negatif saptandı.) • 07/2020: FDG PET/BT'de yaygın lenf nodu tutulumu + diffüz kemik iliği aktivite artışı • 30.09.2020: Tam uyumlu erkek kardeş vericiden APKHN (BU3-Cy; GVHH profilaksisi CsA + MTX) • 10–12/2020: Erken post-transplant dönemde nötropenik ateş/geçici kolestaz; 1. ay kemik iliği remisyon lehine; 1–3. ay PET/BT'de aktif hastalık lehine bulgu yok; periferik donör kimerizmi %99 • 11–12/2020: Cilt GVHH Grade 1 (lokal tedavi) ve hematokezya nedeniyle yapılan kolonoskopi; GIS GVHH Grade 1; bulantı nedeniyle budesonid • 11/2020: BK ilişkili hemorajik sistit Grade 3 (sidofovir + mesane irrigasyonu) • 12/2020–02/2021: Cilt aGVHH Grade 3 + oral GVHH + TMA (trombotik mikroangiopati) → CsA kesildi, plazmaferez; steroid (2 mg/kg) + MMF ile yanıt; Steroid miyopatisi gelişmesi üzerine sirolimus eklendi. Diyare nedeniyle endoskopi/kolonoskopi: klinik GIS GVHH Grade 2, biyopsi nonspesifik, CMV negatif; ruxolitinib ile klinik yanıt sağlandı • 01/2021: Sitopenilerin derinleşmesi üzerine kemik iliği biyopsisi: sellülarite %10, engraftman yetersizliği lehine • 02/2021: Grade 4 hemorajik sistit atağı (sidofovir + aktif irrigasyon) • 09/2021: Kemik iliği biyopsisi: sellülarite %30 (yaşa göre hiposellüler); LHH infiltrasyonu yok • 12/2021: Ağır pnömoni/sepsis nedeniyle YBÜ yatışı • 2022–2023: Bilateral femur başı avasküler nekrozu (ortopedi izlemi); Sheehan sendromuna bağlı panhipopitüitarizm nedeniyle fizyolojik dozda glukokortikoid replasmanı sürüyor • 04/2025: FDG PET/BT'de patolojik FDG tutulumu yok • 2026: Uzun dönem izlem (multidisipliner takip sürüyor) Hasta klinik olarak stabil olup nakil sonrası GVHH, enfeksiyon komplikasyonları öyküsü, bilateral femur başı avasküler nekrozu ve endokrin komorbiditeleri nedeniyle multidisipliner izlem altındadır.

Sonuç: Erişkin LHH olgumuzda APKHN ile remisyon sağlanmış; ağır GVHH, BK virüs ilişkili hemorajik sistit, TMA ve yoğun bakım yatışı gerektiren pnömoni/sepsis gibi komplikasyonlara rağmen multidisipliner yaklaşım ve uygun immünsüpresif ve destek tedavileriyle uzun dönem izleme ulaşılmıştır. Bu olgu, refrakter/nüks erişkin LHH'de uygun hasta seçimiyle APKHN'nin uzun dönem hastalık kontrolü hatta potansiyel kür sağlayabileceğini ve prognozun büyük ölçüde komplikasyonların etkin yönetimiyle belirlendiğini göstermektedir.

P26- KLASİK HODGKİN LENFOMA VE FOLLİKÜLER LENFOMA BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR KOMPOZİT LENFOMA OLGUSU

Selin Arslan Kirezli¹, Merve Çağla Bilek¹, Şükrü Tansuhan Çetiner¹,
Gökhan Yavuz Üçüncü¹, Abdullah Çıplak¹, Ünal Ataş¹, Utku İltar¹, Orhan Kemal Yücel¹, Ozan Salim¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Amaç: Kompozit lenfoma, aynı anatomik bölgede veya aynı biyopsi materyalinde iki farklı lenfoma alt tipinin eş zamanlı veya ardışık olarak saptanması durumudur (1). En sık kompozit lenfoma kombinasyonu klasik Hodgkin lenfoma (cHL) ile B-hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) olup, NHL içinde ise low-grade (özellikle foliküler lenfoma (FL)) ile high-grade (özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma) birlikteliğidir. Literatürde bildirilen vaka sayısının yaklaşık 20–30 civarında olan bu antitenin nadir olması, tanısal ve tedavi yönetiminde ek zorlukları beraberinde getirmektedir. (2,3,4,5,6). Burada, cHL ile FL'nın bir arada görüldüğü ileri yaş bir kadın hastada kompozit lenfoma tanı ve tedavi sürecinden bahsedilmiştir.

Bulgu: Olgu: 2012 yılında FL nedeniyle 8 kür kemoimmunoterapi sonrası remisyonda izlemde olan 83 yaş kadın hastada rutin kontroller sırasında sol aksiller bölgede patolojik lenfadenopati saptandı. B semptomu olmayan hastanın laboratuvar değerlendirmesinde; hemoglobin 11,0 g/dL, lökosit 4.140/mm³, nötrofil 2.990/mm³, lenfosit 810/mm³ ve trombosit 252.000/mm³ saptanırken biyokimyasında ek patolojik bulgusu yoktu. PET/BT görüntülemesinde yaygın torakoabdominal nodal tutulumun yanı sıra çoklu ekstranodal tutulum (karaciğer, akciğer, iskelet sistemi ve kas) saptandı. Aksiller lenf nodu biyopsisi kompozit lenfoma ile uyumlu olarak; bir alanda klasik Hodgkin lenfoma (nodüler sklerozan tip; CD30/CD15+, PAX5 zayıf+, CD20–/CD3–) ve ayrı bir alanda folliküler lenfoma derece 2 (CD20/CD10/BCL2+, Ki-67 %30; CD5/CD3/CD23–) olarak raporlandı. Hematoloji konseyinde değerlendirilen ileri yaş hastaya brentuksimab Vedotin ile bendamustin kombinasyon tedavisi başlandı. Hastanın halen tedavi sürecine ve takiplerine devam edilmektedir.

Sonuç: Kompozit lenfoma tanısı için, antiteyi oluşturan her iki komponentin immünohistokimyasal olarak ayrıştırılması kritik öneme sahiptir (3,4). Kompozit lenfomalarda tedavi standardize edilmemiştir ve genellikle klinik olarak baskın veya daha agresif komponentin hedef alınması önerilmektedir (1,2,5). Olgumuzda saptanan CD30 ve CD15 pozitif, PAX5 zayıf pozitif ve CD20 negatif Reed-Stenberg hücreleri ile; CD20, CD10 ve BCL-2 pozitif klonal B hücre varlığı, literatürde bildirilen kompozit vakalarla uyumludur (3,4,5). İleri yaş ve performansı göz önüne alınan hastamıza; hem cHL hem de FL tedavisinde yer alan bendamustin ile CD30 pozitif cHL komponenti göz önüne alınarak brentuksimab vedotin kombinasyonu planlanmıştır. Sonuç olarak, olgumuzda görülen cHL ile FL'nın bir arada görüldüğü kompozit lenfomalar, germinal merkez kökenli lenfomaların biyolojik heterojenitesini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Tanı, morfolojik, immünohistokimyasal ve klinik bulguların bütüncül değerlendirilmesini gerektirir. Literatürdeki sınırlı vaka sayısı nedeniyle, her yeni olgu bildirimini hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, tanı süreci ve tedavi stratejileri açısından önemli katkılar sağlayacağı kanısındayız.

P27- RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOMDA ELRANATAMAB İLE İLİŞKİLİ YÖNETİLEBİLİR KUTANÖZ TOKSİSİTE; LİKENOİD TİPTE İLAÇ REAKSİYONU OLGUSU

Gözde Kıyak¹,Şükrü Tansuhan Çetiner¹,Ünal Atas¹,Utku İltar¹,Orhan Kemal Yücel¹,Ozan Salim¹

¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Relaps/refrakter multiple myelom (RRMM) tedavisinde immünoterapilerin kullanımı giderek artmaktadır. Elranatamab, BCMA'yı hedefleyen ve CD3 üzerinden T hücre aktivasyonu sağlayan bispesifik bir antikordur ve RRMM hastalarında derin ve uzun yanıtlar sağlayabilmektedir. Bununla birlikte tedavi sırasında sitopeniler, enfeksiyon riski artışı ve immün aracılı advers olaylar görülebilir. En sık bildirilen yan etkiler sitokin salınım sendromu ve immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu olup, ilaç ilişkili döküntü gibi reaksiyonlar nadirdir. Bu olgu sunumunda, elranatamab alan bir RRMM hastasında gelişen nadir ve klinik açıdan dikkat çekici bir advers olay literatür eşliğinde tartışılarak klinisyen farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Bulgu: 2021 yılında IgG-kappa multipl miyelom tanısı alan ve yaklaşık 5 yıldır relaps/refrakter hastalık (RRMM) nedeniyle dış merkezde takip edilen 54 yaş kadın hasta, halsizlik, kemik ağrıları ve klinik kötüleşme şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastaya tanı sonrası 4 kür bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tedavisi ile çok iyi kısmi yanıt elde edildiği ve otolog kök hücre nakli uygulandığı, ancak lenalidomid idamesinin 6. ayında klinik, laboratuvar ve radyolojik nüks gelişmesi üzerine sırasıyla karfilzomib-lenalidomid- deksametazon, daratumumab-bortezomib-deksametazon ve daratumumab-pomalidomid- deksametazon tedavilerinin verildiği öğrenildi. Hastada ilk değerlendirmede CRAB kriterlerinden anemi ve yaygın litik kemik lezyonları mevcut olup, SLiM kriterleri kapsamında kemik iliğinde %60'ın üzerinde plazma hücre infiltrasyonu saptandı. RRMM nedeniyle elranatamab tedavisi başlanan hastada ilk kürde ateş ve grade 1 sitokin salınım sendromu gelişti. Elranatamab tedavisinin 1. kür 22. gününde gövdeden ekstremitelere yayılan kırmızı-turuncu renkte, basmakla solmayan ve yer yer skuamli papüloplak döküntüleri gelişti; topikal tedavi ile kontrol altına alındı ve tedavi kesintiye uğramadan sürdürüldüTedavinin ikinci ayından itibaren M proteini kaybolarak serum ve idrar immünoelektroforez bantları negatifleşti; takip PET-BT görüntülemelerinde de litik lezyonlarda regresyon izlendi. İzlem sürecinde antibiyotik profilaksileri ile birlikte aralıklı intravenöz immünooglobulin replasmanı uygulanan hastanın 6. ay kontrolünde de tam yanıtı durumu devam etti. Elranatamab tedavisinin 7. kürü sonunda hastada yüz, gövde ve ekstremitelerde turuncu-kırmızı renkte, basmakla solmayan ve yer yer skuamli yaygın papüloplak lezyonlarda belirgin artış gelişti. Bu dönemde kontrol tetkiklerinde hastalık tam yanıt altında olup CMV PCR önceki kontrollerinde de olduğu gibi negatif saptandı. Dermatoloji tarafından likenoid ilaç reaksiyonu/pityriasis rubra pilaris ön tanıları ile cilt biyopsisi yapıldı ve histopatoloji likenoid ilaç reaksiyonunu düşündüren subakut egzematöz dermatit ile uyumlu bulundu. 1 mg/kg/gün metilprednizolon ve topikal tedavi sonrası lezyonları gerileyen hastada steroid tedavisi iki hafta içinde azaltılarak kesildi ve elranatamab tedavisine devam edildi.

Sonuç: RRMM hastalarında elranatamab sonrası gelişen kutanöz döküntüler nadir ancak klinik açıdan önemli advers olaylardır. BCMA hedefli bispesifik antikörlerle ilişkili immün aracılı yan etkiler tanımlanmış olsa da, kutanöz bulguların sıklığı ve patogenezi hakkında veriler sınırlıdır. Bu nedenle döküntülerin ilaca bağlı reaksiyon mu yoksa enfeksiyöz nedenler veya hastalık ilişkili ekstramedüller tutulum gibi durumlar mı olduğunun ayırt edilmesi önemlidir. Olgumuzda laboratuvar ve görüntüleme bulgularının remisyonda olması, enfeksiyöz etkenlerin dışlanması ve ilgili branş ile yapılan ortak değerlendirme lezyonların ön planda ilaç reaksiyonu ile uyumlu olduğunu düşündürdü. Bu olgu, elranatamab alan hastalarda gelişen döküntülerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ve multidisipliner yaklaşımın hasta güvenliği ile tedavi sürekliliği açısından önemini vurgulamaktadır.

P28- MULTİPL MYELOMDA BELANTAMAB MAFODOTİN DENEYİMİ:OLGU SUNUMU

Hande Tunç Çalık¹,Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçıldiler²,Atakan Turgutkaya²,Ali Zahit Bolaman², İrfan Yavaşođlu²

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

Amaç: Multipl myelom(MM), klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir(1). Son yıllarda proteozom inhibitörleri(Pİ), immunmodülatör ajanlar(İMİD) ve anti-CD38 monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle sağkalım belirgin şekilde uzamış olsa da, hastaların önemli bir kısmında nüks gelişmekte ve/veya dirençli özellik kazanmaktadır(1,2). Özellikle çok basamak tedavi almış hastalarda tedavi seçenekleri sınırlı hale gelmektedir(2).B-hücre maturasyon antijeni (BCMA), normal ve malign plazma hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmesi nedeniyle R/R MM'de hastalıkta önemli bir tedavi hedefi olarak öne çıkmıştır(3). Bununla birlikte keratit ve görme kaybı başta olmak üzere oküler toksisite ve hematolojik yan etkiler tedavi sürecinde dikkat gerektiren başlıca sorunlardır(4,5). Bu çalışmada Belantamab Mafodotin(BM) tedavisi uyguladığımız R/R MM tanılı iki olgu sunulmuştur.

Yöntem: Olgu 1: 62 yaşında(2022) nonsekratuar R/R MM tanısı alan erkek hasta ,tanı anında Revize Uluslararası Evreleme Sistemi(R-ISS) evre II olarak değerlendirildi. VRD tedavisi sonrası 2023 yılında otolog kök hücre nakli(OKHN) yapıldı.Lenalidomid idame tedavisi verildi.Haziran 2024'te nüks gelişen hastaya sırasıyla IRd, Dara-Rd, Dara-Pd içeren 4 tedavi hattı sonrası hastalık progresyonu izlendi ve nükse eşlik eden karaciğerde extramedüller tutulum izlendi. BM tedavisi sırasında düzenli oftalmolojik değerlendirmelerde tedavi kesilmesini gerektirecek keratopati saptanmadı.BM tedavisi ilk doz 200 mg sonraki dozlar 100 mg olmak üzere 5 kür tedavi verildi.Karaciğer tutulumu açısından da hasta stabil hastalık şeklinde izlenmektedir. Olgu 2: 60 yaşında(2018) lambda hafif zincir tipi ve AL amiloidoz eşlik eden R/R MM tanısı almış erkek hasta tanı anında R-ISS evre I idi. VCD, VTD indüksiyon tedavi sonrası 2018'de OKHN yapıldı.Lenalidomid idame tedavisi verildi.Mart 2023'te nüks gelişen hastaya Dara-Rd sonrası BM-Pomalidomid-Deksemetazon tedavisi verildi.BM'ye özgü oküler toksisite saptanmadı.

Bulgu: TARTIŞMA DREAMM-7 ve DREAMM-8 çalışmalarında BM içeren rejimlerle elde edilen bir yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları yaklaşık %70–75 olarak bildirilmiştir(6,7). BM, daha önce Pİ, İMİD ve anti-CD38 antikorlarına maruz kalmış hastalarda anlamlı antitümör aktivite gösterebilmektedir(4,6). Bununla birlikte ilaç kullanımına bağlı en önemli yan etki oküler toksisite olup birinci olguda derece 1 keratopati gelişirken ikinci olguda düzenli izleme rağmen ilaca özgü oküler toksisite izlenmemiştir.Her iki olguda da hematolojik toksisiteler olsa da ilacın verilmesine kontrendikasyon oluşturmamaktadır. BM tedavisinde gelişebilen toksisitelerin yönetiminde doz modifikasyonları ve yakın klinik izlem temel rol oynamaktadır(5). Standart uygulama 2,5 mg/kg dozunda olmakla birlikte, özellikle oküler toksisite veya trombositopeni gelişen hastalarda tedaviye geçici ara verilmesi ve dozun 1,9 mg/kg veya gerekli durumlarda 1,4 mg/kg'a düşürülmesi ile tedaviye güvenli şekilde devam edilebilmektedir(5). Oküler yan etkilerin değerlendirilmesinde kornea muayenesine ek olarak Snellen eşeli ile görme keskinliği takibi önerilmektedir(5).

Sonuç: BM, R/R MM hastalarında gerçek yaşam verilerinde etkili ve uygulanabilir bir tedavi seçeneği olup, oküler ve hematolojik toksisiteler düzenli izleme yönetilebilmektedir(4-7).

P29- BÜYÜK HÜCRE TRANSFORMASYONU SONRASI GASTRİK TUTULUMLA FATAL SEYREDEN BİR SÉZARY SENDROMU OLGUSU

Beyza Bozan¹,Sevgi Kalayoğlu Beşişik²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Sézary sendromu, eritrodermi, periferik kan tutulumu ve klonal T hücre proliferasyonu ile karakterize agresif seyirli bir kutanöz T hücreli lenfomadır. Hastalıkta ekstrakutanöz yayılım genellikle lenf nodu ve kemik iliği ile sınırlı olup gastrointestinal (GİS) tutulum nadir bildirilmiştir. Büyük hücre transformasyonu ve visseral yayılım sağkalımı belirgin azaltmaktadır. Olgumuzda tedaviye dirençli seyreden ve gastrik tutulum gelişen bir Sézary sendromunun klinik ve patolojik özelliklerinin sunulması amaçlandı.

Yöntem: Dört yıldır devam eden yaygın kaşıntı ve eritrodermi öyküsü bulunan 64 yaşındaki erkek hasta değerlendirildi. Fizik muayenede yaygın melanoeritrodermi, papül-plak lezyonlar ve aksiller–inguinal lenfadenomegaliler saptandı. Deri biyopsisi eritrodermik mikozis fungoides ile uyumlu bulundu. Laboratuvarda hemogloblin 11.1 g/dL, lökosit $15.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit $6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve LDH 297 U/L idi. Akım sitometrisinde CD4+ T hücre baskınlığı (%96) izlendi. Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (FDG-PET/BT) bilateral aksiller ve pelvik alanda hipermetabolik lenfadenomegali uyumlu görüntü saptandı. Aksiller lenf düğümü biyopsisi CD4+ T hücreli neoplastik infiltrasyon olarak sonuçlandı. Sistemik tedavi kararı verildi; gemsitabin monoterapisi etkili olmayan hastaya 2.basamakta brentuksimab vedotin akabinde PUVA tedavisi ile göreceli stabil seyir elde edildi. Ancak bir yıl içinde tümöral döneme geçen hastada biyopsi ile büyük hücreli lenfoma transformasyonu geliştiği belirlendi. Brentuksimab yeniden başlandı. Osteomiyelit, diyabetik ayak enfeksiyonu ve retroperitoneal kanama komplikasyonları tedavi edildi.

Bulgu: Tanısının dördüncü yılında 68 yaşındayken pnömoni ve mezenter pannikülit tanılarıyla acil dahiliye biriminde değerlendirilen hastada ağır anemi (Hgb 8,5 g/dL → 5.6 g/dL), lökositoz ($50.590/\mu\text{L}$), LDH artışı (1049 U/L) ve laktik asidoz saptandı. Acil sistemik antimikrobiyal tedavi başlandı. Hemoliz belirteçleri negatif olan hastada aktif gastrointestinal kanama olduğu belirlendi. Acil endoskopisinde fundus-korpus bileşkesinde ve antrumda malign infiltratif görünümlü forrest 2C ülserler saptandı ve skleroterapi yapıldı. Gastrik biyopsi CD4 (+) T hücreli lenfoma infiltrasyonu olarak değerlendirildi. Olgu Sézary sendromu mide tutulumu olarak kabul edildi. Dissemine intravasküler koagülasyona belirteçleri giderek yerleşen hasta solunum yetmezliği ve hemodinamik instabilite kliniğiyle yönlendirildiği yoğun bakımda kaybedildi.

Sonuç: Sézary sendromunda tedaviye dirençli olgularda büyük hücre transformasyonu ve ekstrakutanöz yayılım kötü prognoz göstergesidir. Gastrointestinal tutulum nadirdir. İleri evre, yüksek tümör yükü ile birlikte olup kanama, perforasyon veya sepsis gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Olgu, ilerleyici hastalıkta yeni gelişen gastrointestinal semptomların lenfoma tutulumu açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ve multidisipliner yakın izleminin önemini vurgulamaktadır.

P30- MULTİPLE MYELOMDA SELİNEXOR DENEYİMİ

Dalga Avcı¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçdiler¹, Atakan Turgutkaya¹, Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavařođlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Amaç: Multipl miyelom (MM), tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini ve hematolojik kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturan, ileri yaşta daha sık görülen bir plazma hücre malignitesidir. Proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar ve monoklonal antikorların kullanıma girmesi sağkalımı uzatmış olsa da hastaların çoğu nüks etmektedir (1). Başlangıç tedavisi, standart risk grubunda proteazom inhibitörü + immünomodülatör ajan + deksametazon içeren üçlü kombinasyon indüksiyon tedavisi ve uygun hastada otolog kök hücre naklidir (1). Relaps/refrakter MM (RRMM) durumunda olan hastalarda standart tedavilere direnç gelişimi sık görülür ve yeni etkin tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda selinexor, XPO1 (exportin-1) proteinini inhibe eden ilk sınıf SINE (Selective Inhibitor of Nuclear Export) ajanı olarak geliştirilmiştir. XPO1 inhibisyonu ile tümör baskılayıcı proteinlerin nükleus içinde tutulması sağlanarak apoptoz artırılır ve miyelom hücre ölümü tetiklenir. Selinexorun bu özgün etki mekanizması, multi-refrakter hastalarda umut vaat eden bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (2). Kliniğimizde RRMM ile takip ettiğimiz ve selinexor tedavisi alan 11 hastayı sunuyoruz.

Bulgu: Kliniğimizde RRMM tanısı ile izlenen ve selinexor tedavisi alan 8 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları 53–71 arasında olup altısı IgG kappa tipindeydi ve hepsi ISS evre I–II hastalığa sahipti. Üç hastada böbrek yetmezliği mevcut olup bunlardan biri hemodiyaliz programındaydı. Tüm hastalar çoklu basamak tedavi almış olup selinexor tedavisi 4–7. basamakta başlandı ve tüm olgularda bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde uygulandı. En sık gözlenen hematolojik yan etki trombositopeni idi. Bu yan etki nedeniyle bir olguda tedavi sonlandırıldı. En sık non –hematolojik yan etki ise bulantı-kusma idi. Anti emetik profilaksisi metoklopramid, granisetron, palonosetron ve aprepitant şeklinde verildi. Olguların bir kısmında bu yan etki nedeniyle 100 mg ile başlanan tedavi 40 mg'a kadar düşürüldü. Tedaviyi bu yan etki nedeniyle bırakan olgu yoktu. Yanıt değerlendirmesinde bazı hastalarda immünfiksasyon bulgularında değişiklik saptanmazken, iki hastada serum IFE'de band kaybolduğu gözlendi. İki olgu hastalık progresyonu nedeniyle exitus olarak kaydedildi. İki olgu hastalık progresyonu nedeniyle Allojenik Kök Hücre Nakli oldu(AKİT).

Sonuç: inexor özgün etki mekanizması nedeniyle özellikle proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ajanlar ve monoklonal antikorlar gibi standart tedavilere direnç gelişmiş RRMM hastalarında önemli bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Trombositopeni ve bulantı selinexorun önemli yan etkileridir, başlangıç sonrasında yan etki profiline göre doz modifiye etmek ve antiemetik profilaksisi gerekebilir (2). Literatürde selinexorun genellikle deksametazon ve/veya bortezomib gibi ajanlarla kombinasyon halinde daha etkili olduğu, ancak trombositopeni başta olmak üzere hematolojik toksisitelerin sık görülebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle tedavi sürecinde yakın hematolojik izlem ve uygun doz düzenlemeleri önem taşır (3). Kliniğimizdeki deneyim, ileri basamak tedavi almış hastalarda selinexorun uygulanabilir bir seçenek olduğunu ve beklenen yan etki profili ile uyumlu seyrettiğini göstermektedir. Relaps/refrakter hastalıkta farklı etki mekanizmasına sahip ajanların kullanımı, tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bu hasta grubunda klinik yönetim açısından değerli bir yaklaşım sunmaktadır.

P31- KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİNİN BÖBREK TUTULUMUNA EŞLİK EDEN MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT: NEFROTİK SENDROM İLE SEYREDEN NADİR BİR OLGU

Zeynep Sude Soylu¹, Hayriye Mine Miskioğlu²,Ufuk Demirci²,Fatma Seher Pehlivan³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı,

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) yetişkinlerde en sık görülen lösemi olup kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda olgun görünümü, klonal CD5+/CD23+ B hücrelerinin artışıyla karakterizedir. En sık deri, santral sinir sistemi olmakla birlikte, değişen oranlarda birçok ektranodal organ tutulumu görülebilmektedir. Böbrek parankim infiltrasyonu otopsi serilerinde yaygın olarak bildirilmesine rağmen, klinik olarak belirgin glomerüler hastalıklar nadirdir. KLL ile ilişkili glomerülopatiler genellikle nefrotik sendrom ile ortaya çıkar ve en sık histopatolojik patern membranoproliferatif glomerülofrittir (MPGN).

Yöntem: Burada, KLL tanısı olan ve nefrotik sendrom nedeniyle yapılan biyopside böbrek tutulumuyla birlikte MPGN saptanan bir olgu sunulacaktır.

Bulgu: 54 yaşında erkek hasta, rutin kontrolde saptanan lökositoz nedeniyle yapılan periferik yayma ve akım sitometrisi ile KLL tanısı aldı. Hastanın ateş yüksekliği, kilo kaybı, gece terlemeleri ve üriner semptomları yoktu. Tip 2 Diyabet tanısı 17 yıldır vardı ve oral antidiyabetik kullanıyordu. Anemi ve trombositopenisi olmayan hastanın Lökosit: 63.38 10³/µl, lenfosit: 56.98 10³/µl, kreatinin:1.22 mg/dL, GFR:67 ml/dk/1.73m², rutin idrar tetkikinde protein 3 g/L idi. Batın USG'de karaciğer 16.5 cm ve dalak 14.5 cm, düzgün sınırlı ve homojen izlendi. Renal Doppler USG'de sağ böbrek 120 mm, sol böbrek 132 mm, parankim kalınlıkları sırasıyla 21 ve 22 mm, parankim ekoları/grade 1 artmıştı. Boyun, aksilla ve inguinal bölgede, USG'de en büyüğü 15 mm x 28 mm olmak üzere, çok sayıda lenf nodu saptandı. Tanı sırasında RAI 2/Binet B KLL olarak değerlendirilen ve yakın izleme alınan hasta ödem ve proteinüri nedeniyle Nefrolojiye yönlendirildi. Bu dönemde, kreatinin artışı, proteinürinin 9,8 g/gün'e progresyonu ve böbrek fonksiyonlarında bozulma izlendi. ANA, ANCA, Anti-ds-DNA:negatif, C3:126 mg/dL, C4:38.4 mg/dL, HBsAg: (-), anti- HBs: (+), anti-HBc IgG: (-) idi. Masif proteinüri nedeniyle böbrek biyopsisi yapılan hastada düşük dereceli B hücreli lenfoma infiltrasyonu, diyabetik nefropati bulguları ve eşlik eden endokapiller hipersellülarite ile uyumlu MPGN saptandı. İmmünohistokimyasal incelemede bu hücreler CD20, BCL-2, CD5 ve CD23 (+)'ti. Kemik iliği biyopsisinde ise sellülarite %90 olup hücrelerin %80'ini oluşturan neoplastik B hücreler, CD20, BCL-2, CD 5, CD 23, LEF-1 (+)'ti. Trizomî12-MYB-Del13q-Del17p-ATM normal, IGVH mutasyonlu olarak raporlandı. Renal tutulum nedeniyle immünokemoterapi planlanan hastanın anemisi derinleşti, kreatinin progresyonu ve GFR düşüşü (27 ml/dk/1.73m²) izlendi; bu dönemde RAI 3/Binet C KLL olarak değerlendirildi. Üç kür R-CVP (Ritüksimab, Siklofosamid, Vinkristin, Prednizolon) tedavisi sonrası anemide ve renal fonksiyonlarda kısmi düzelme görüldü. Tedavisi ve takipleri devam etmektedir.

Sonuç: Uzun süreli diyabet tanısı bulunan hastada, öncelikle diyabetik nefropati akla gelmekle birlikte, kısa sürede nefrotik düzeyde proteinüri gelişmesi üzerine yapılan biyopsi KLL tutulumunu ortaya koymuştur. KLL'ye bağlı böbrek tutulumunda hızlı klinik kötüleşme görülebildiği bildirilmektedir. MPGN, KLL ile ilişkili en sık bildirilen glomerüler patern olup immün kompleks aracılı mekanizmalar ön plandadır. Böbrek tutulumunun prognoz yanı sıra tedavide seçilen ilaçları ve yan etki profilini değiştirebileceği bilinmektedir. KLL tanılı hastalarda eşlik eden veya yeni gelişen renal anormallikler, ileri değerlendirme gerektirebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi için hematolojik kriterleri karşılanmaması durumunda bile olası tutulum açısından biyopsi gerekliliği düşünülmelidir. Tedaviyle renal bulgular iyileşebileceği gibi ilaç seçiminde de renal fonksiyonların gözetilmesi gerekir.

P32- RUXOLİTİNİB KULLANAN MİYELOFİBROZLU TANILI HASTADA PERİTONİTİS KARSİNOMATOZA BENZERİ TUTULUM; TÜBERKÜLOZ PERİTONİTİ

Çağrı Alptürk¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçildir¹, Atakan Turgutkaya¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Ruxsolitinib, seçici bir JAK-1 ve JAK-2 inhibitörüdür. En sık görülen hematolojik olmayan yan etkiler ekimoz, baş ağrısı ve baş dönmesidir. [1] Ruxsolitinib ile ilişkili artmış tüberküloz pulmoner tutulumu bilinmekte olup periton tutulumu olan vaka bildirilmemiştir. Burada burada, Ruxolitinib ile tedavi edilen bir hastada görülen tüberküloz peritoniti vakasını sunuyoruz.

Yöntem: Altmış beş yaşında kadın 2009 yılında polisitemia vera tanısı alan 2023 yılında post polistemik myelofibrozis tanılı hidroksiüre yanıtı sonrası ruxsolitinib 20 mg/gün olarak tedavisi devam eden hasta 2024 yılında tarafımıza 1 aydır olan karında şişlik ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. PET CT görüntülemesinde abdomen ve pelviste peritoneal yüzeylerde yaygın hipermetabolik implantlar ve serbest sıvı görülmüş olup peritoneal karsinomatozis lehine yorumlandı. Peritoneal ön duvarda yaygın peritoneal implanlardan alınan trucut biyopsi patolojisinde ise granülomatöz inflamasyon lehine yorumlandı. Başvuru anında laboratuvar test sonuçları; Hb 8,5 g/dL, beyaz kan hücresi (WBC) 11160 hücre/mm³, nötrofiller 9420 hücre/mm³, trombositler 357000 hücre/mm³, toplam bilirubin 0,46 mg/dL, direkt bilirubin 0,42 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) 221 IU, albümin 3,29 g/dL, ve C-reaktif protein (CRP) 152 mg/dL olarak sonuçlandı. Ruxsolitinip tedavisi altında alınan immünohistokimyasal değerlendirme (Ziehl-Neelsen boyama) ve PCR testi ile tüberküloz düşünülmedi. QuantiFERON-TB gold testi iki kere negatif geldi. Hastanın mycobacterium kültür örneğinde mycobacterium tuberculosis complex üremesi oldu. İsoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol içeren antitüberküloz profilaksisi ile ruxolitinib tedavisi devam edildi. Hasta kilo aldı, batındaki lezyonları sıvısı kayboldu.

Sonuç: Ülkemizde latent tüberküloz riski hala yüksektir. Ruxolitinib tedavisine başlamadan önce tüberküloz aktivasyon riskinin değerlendirilmesi önemlidir, çünkü enfeksiyon riskini artırabilir. Ayrıca, Ruxolitinib ile tedavi edilen hastalarda QuantiFERON ve PPD deri testi kullanılarak yapılan tüberküloz tanısı yanıltıcı olabilir, bu nedenle mikrobiyolojik ve patolojik veriler bu durumda daha yararlı olabilir.

P33- EBV-POZİTİF POLİMORFİK B-HÜCRELİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIK OLGUSUNDA SAPTANAN NOTCH 1 MUTASYONU VE RİTUKSİMAB MONOTERAPİ YANITI: OLGU SUNUMU

Batuhan Bulan¹, Selçuk Cin², Ayça Kıyıkım³, Ayşe Salihoğlu¹, Suat Hilal Akı², Umut Yılmaz¹

¹İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, ²İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ³İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Amaç: Epstein–Barr virüs (EBV) pozitif polimorfik B-hücreli lenfoproliferatif hastalık (EBV+ polimorfik B-LPH), 2022 Uluslararası Olgun Lenfoid Neoplaziler Konsensus Sınıflamasında yeni tanımlanan bir antidedir. Klinik, radyolojik ve histolojik olarak lenfomayı taklit edebilen ancak lenfoma için gerekli tüm histopatolojik tanı kriterlerini karşılamayan, EBV tarafından tetiklenen poliklonal bir B-hücre proliferasyonudur. Hastalık primer veya sekonder immün yetmezlik olmaksızın da ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda, postpartum dönemde tanı almış bir EBV+ polimorfik B-LPH vakasının immunogenetik arka planının araştırılması ve tedavi yanıtı anlatılmaktadır.

Yöntem: Otuz iki yaşında kadın hasta, ikinci gebeliği sırasında doğumdan yaklaşık iki ay önce karaciğer enzim yüksekliği eşliğinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdi. Nisan 2025'te doğum sonrası dönemde servikal lenfadenopati, halsizlik ve gece terlemeleri gelişti. Ağustos 2025'te yapılan laboratuvar incelemelerinde karaciğer enzim yüksekliğinin sebat ettiği görüldü (AST 51 IU/L, ALT 81 IU/L, GGT 158 IU/L, ALP 240 IU/L). EBV DNA düzeyi Eylül 2025'te 199 IU/mL iken Ekim 2025'te 654 IU/mL'ye yükseldi; hepatit A, B, C ve HIV serolojileri tekrar edilen testlerde negatif olduğu teyit edildi. 18F-FDG PET/BT'de servikal, mediastinal, aksillar, intraabdominal ve iliak bölgelerde hipermetabolik lenfadenopatiler (en büyükleri sağ servikal alanda 33,8*19,4 mm, suv max 37,83; sol aksillar alanda 37*24 mm, suv max 35,82 ve sağ internal iliak alanda 37*25 mm, suv max 35,2) ile hepatomegali izlendi.

Bulgu: Eksizyonel servikal lenf nodu biyopsisi Kasım 2025'te yapılmış olup biyopsi sonuçlanana kadar metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavi öncesinde inflamatuvar belirteçler belirgin yüksekti (CRP 136 mg/L, LDH 425 IU/L, ESR 37 mm/saat); nötrofilik lökositoz (11.430/mm³), trombositoz (616.000/mm³) ve hafif anemi (Hb 10,9 g/dL) mevcuttu. Semptomlar ve laboratuvar bulguları başlangıçta düzeldi ancak steroid kademeli doz azaltımı sırasında EBV DNA'nın 7.440 IU/mL'ye yükselmesi ile birlikte klinik ve biyokimyasal belirteçler üzerinden nüksettiği görüldü. Lenf nodu biyopsisinde lenf nodu çatısında bozulmayla birlikte CD20+, CD30+ ve EBER pozitif reaktif B lenfositlerden oluşan polimorfik lenfoid proliferasyon ile uyumlu EBV+ polimorfik B-LPH saptandı. Lenf nodu biyopsi materyalinde yapılan genetik analizde NOTCH1 mutasyonu tespit edildi. Mevcut tanıyla haftalık 375 mg/m² dozunda rituksimab monoterapisi başlandı. Dört haftalık tedavi sonrası semptomlarda belirgin gerileme ve laboratuvar parametrelerinde normalleşme sağlandı. EBV DNA 45,2 IU/mL'ye düştü ve kontrol PET/BT'de lenfadenopatiler ile hepatomegalinin kaybolduğu tam metabolik yanıt saptandı. Bir aylık aradan sonra konsolidasyon amacıyla ek dört haftalık rituksimab uygulandı.

Sonuç: EBV+ polimorfik B-LPH, klinik, patolojik ve radyolojik bulgular açısından lenfoma ile örtüşebilen özelliklere sahip olsa da lenfomadan farklı ve yeni tanımlanmış bir antidedir. Standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamakla birlikte, sınırlı retrospektif çalışmalar rituksimab monoterapisi ve rituksimab bazı kemoimmunoterapilerin etkili olabileceğini göstermektedir. NOTCH1 mutasyonunun EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların genetik zemininde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur.

P34- NADİR BİR TRANSFORMASYON: FOLİKÜLER LENFOMADAN BURKİTT LENFOMAYA

Tahacan Aydın¹, Pınar Tıglioğlu², Özkan Kaya¹, Tayfun Elibol¹, Işıl Erdoğan Özunal¹, Mesut Tıglioğlu¹, Erman Öztürk²

¹Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları- Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, ²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Foliküler lenfoma (FL), genellikle indolent seyirli bir B-hücreli lenfoma olup zamanla agresif lenfomaya transformasyon gösterebilir [1]. Bu transformasyon en sık diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) şeklinde ortaya çıksa da nadiren daha agresif lenfoma türlerine dönüşüm de bildirilmiştir [2]. Biz de FL'dan Burkitt Lenfomaya transforme olan olgumuz ile literatüre katkı sağlamayı planladık.

Bulgu: Beş yıl önce bilateral aksiller lenfadenopati saptanan ve yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisi (İmmunohistokimya: CD20: pozitif, CD10: pozitif, CD3: negatif, CD23: negatif, CD5: negatif, bcl-2: negatif, ki-67 indeksi: %40) ile grade 2 foliküler lenfoma tanısı alan 69 yaşında kadın hasta, GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kriterlerine göre tedavi endikasyonu saptanmayınca, tedavisiz izleme alınmış. Merkezimizde takibe girmek isteyen hasta epigastrik ağrı ve sarılık şikayetleri ile başvurdu. Kan tetkiklerinde anemi, transaminaz ve kolestaz enzim yüksekliği, direkt bilirubin, amilaz ile lipaz değerlerinde artış dikkat çekti. Yapılan görüntülemesinde duodenum düzeyinde safra yollarına bası yapan kitle saptandı ve endoskopik biyopsi planlandı. Biyopsi patolojisi; belirgin vakuollü sitoplazma ve yüksek proliferatif aktivite gösteren, Burkitt lenfoma ile uyumlu yüksek dereceli B-hücreli lenfoma olarak raporlandı. Aynı zamanda yapılan kemik iliği incelemesinde benzer morfolojide hücre infiltrasyonu saptanırken (Resim 1) FISH ile t(14:18) (Resim 2) ve t(8:14) (Resim 3) pozitif sonuçlandı. Yeni nesil dizileme (NGS) analizinde EZH2, KMT2D, TNFRSF14, MEF2B ve EP300 mutasyonları izlendi. PET/BT görüntülemesinde pelvis girimine kadar uzanan ve çevre dokuları infiltre eden 103x58 mm kitlesel lezyon görüldü. FL'dan transforme Evre 4 Burkitt lenfoma tanısı ile yaş ve performans skoru da göz önüne alınarak DA-EPOCH/R kemoterapi rejimi başlandı. Ancak tedavi sürecinde gelişen progresyon ile birlikte kitlesel basısına bağlı ileus ve aspirasyon pnömonisi nedeniyle hasta kaybedildi.

Sonuç: Foliküler lenfomadan yüksek dereceli lenfomaya dönüşüm, genellikle t(14;18) (BCL2) düzenlenmesine ikincil bir genetik klonun eklenmesiyle gerçekleşmektedir. Vakuollü sitoplazma ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile karakterize Burkitt benzeri morfolojinin ortaya çıkması, sıklıkla t(8;14) MYC gen rearanjmanının kazanılmasına işaret etmektedir. Bu olguda saptanan sistemik yayılım, agresif seyir ve tedaviye yanıtızlık literatürde bildirilen vakalarla benzer özellik göstermekte olup [3] NGS analizi de agresif malign transformasyonu destekleyici nitelikte sonuçlandı. Sonuç olarak FL'nın nadiren Burkitt lenfoma gibi daha agresif türlere de evrim gösterebileceği akılda tutulmalı, agresif transformasyon gelişen hastalarda morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler incelemeler ile transformasyonun alt tipi, tedavi yaklaşımında da önemli olacağından net olarak belirlenmelidir.

P35- PROGRESİF KİMERİZM KAYBI VE SEKONDER GREFT YETMEZLİĞİNDE İKİNCİ NESİL HAPLOİDENTİK NAKİL: BİR KURTARMA YAKLAŞIMI

Züleyha Can Erdi¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Zehra Narlı Özdemir¹

İzmir Şehir Hastanesi

Amaç: Akut myeloid lösemi (AML)'de allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN), yüksek riskli hastalarda küratif potansiyele sahip temel tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte, nakil sonrası gelişen progresif donör kimerizm kaybı ve sekonder greft yetmezliği, mortalitesi yüksek ve yönetimi güç komplikasyonlardır. Standart yaklaşım immünsüpresyonun kesilmesi ve donör lenfosit infüzyonu (DLI) olmakla birlikte, uygun donör bulunamaması durumunda ikinci nakil gündeme gelmektedir. Post-transplant siklofosfamid (PTCy) temelli haploidentik nakil, alternatif donör seçeneği olarak giderek daha fazla uygulanmakta ve umut verici sonuçlar bildirilmektedir. Bu vaka sunumunda, ilk AKHN sonrası kimerizm kaybı ve sekonder greft yetmezliği gelişen bir AML olgusunda, 2. Jenerasyon, haploidentik nakil ile sağlanan başarılı tedavi süreci sunulmaktadır.

Bulgu: Lökositoz nedeni ile kliniğimize yönlendirilen 45 yaşında erkek hasta, FLT3-ITD ve npm1 pozitif akut myeloid lösemi (AML) tanısı aldı. Standart indüksiyon kemoterapisi olarak idarubisin + sitarabin (7+3 ve midostaurin uygulandı. İndüksiyon ile MRD negatif tam yanıt (ELN 2022) elde edildi. 1500 mg/m² ARA-C ve midostaurin ile konsolidasyon sonrası, 2025 yılı Mayıs ayında, 9/10 uyumlu, akraba dışı donörden AKHN uygulandı. Alıcı ve donör kan grupları minör uyumsuz idi. Hazırlık rejimi olarak FLU4BU4 (TCI=3.5), graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak -2. Gün ATG ve +3 ve +4. günlerde 50 mg/kg siklofosfamid (PTCy) uygulandı. Hastaya 5,2x10⁶/kg CD34+ kök hücre infüze edildi. +5. Günden itibaren siklosporin 5mg/kg IV dozda başlandı. Nötrofil ve trombosit engraftmanları sırasıyla +15 ve +16. Günde gerçekleşti. 30-60 ve 90. günler kimerizm %100 ve FLT3 negatif olarak hastanın takibi yapıldı. +132. günde sitopenisi gelişen hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Morfolojik remisyonunda olan hastanın kemik iliği kimerizmi %43 saptandı. Kademeli olarak dozu azaltılmakta olan siklosporin tedavisi durduruldu. TÜRKÖK donörü ile iletişime geçildi. Donör kabul etmediği için DLI uygulanamadı. Ciddi pansitopenisi (lökosit 0,55x10³/µL, nötrofil 0,01x10³/µL, Hb:5,5 g/dL, Plt:2x10³/µL) olan hastaya progresif kimerizm kaybı ve sekonder greft yetmezliği nedeni ile 2. AKHN planlandı. Hastaya 2025 yılı Aralık ayında, 26 yaş, 5/10, B lider ve KIR ligand uyumlu, 2. Jenerasyon (erkek, kuzen) haploidentik nakil yapıldı. Hazırlık rejimi olarak FLU-CY-TBI (TEK FRAKSİYON 200 CGy) (TCI =2) uygulandı. 7,1x10⁶/kg CD34+ kök hücre infüzyonu sonrası, GVHH profilaksisi olarak PTCy, siklosporin ve mikofenolat mofetil uygulandı. 19. günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. 30. Günde kemik iliği kimerizmi %100 olan hasta 50. Günde izole trombositopeni (lökosit 11,48x10³/µL nötrofil: 10,71x10³/µL Hb:10,3 g/dL, plt:11.000x10³/µL) takip edilmektedir.

Sonuç: Allojenik nakil sonrası gelişen progresif kimerizm kaybı ve sekonder greft yetmezliği, yüksek mortalite riski taşıyan ciddi komplikasyonlardır. DLI'nin mümkün olmadığı durumlarda, PTCy temelli haploidentik ikinci nakil etkili bir kurtarma seçeneği olabilir. Bu olgu, erken dönemde alternatif donör planlamasının ve gecikmeden uygulanan ikinci naklin, tam donör kimerizmi sağlayarak başarılı sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir.

P36- KLASİK HODGKİN LENFOMADA E-HIPI VE A-HIPI RİSK SKORLARININ MERKEZ DENEYİMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasan Bayındır¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler², Atakan Turgutkaya², Ali Zahit Bolaman², İrfan Yavaşoğlu²

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

Amaç: Hodgkin hastalığı (Hodgkin lenfoma), kökeni çoğunlukla germinal merkez B hücrelerine dayanan ve tanısal olarak Reed–Sternberg (RS) hücrelerinin varlığı ile karakterize bir lenfoid malignitedir. Ann Arbor evreleme sistemi Hodgkin lenfomada hastalığın anatomik yayılımını tanımlamak açısından temel olmaya devam etmektedir; ancak modern tedavi çağında prognozu belirlemede tek başına yeterli değildir. Özellikle PET-adaptif tedavi stratejilerinin (3) ve brentuximab vedotin içeren rejimlerin (4) uygulanmasıyla sağkalım oranları belirgin şekilde artmış ve ileri evre hastalar arasında heterojen prognoz daha belirgin hale gelmiştir. Bu bağlamda, klasik International Prognostic Score (IPS) günümüzde ayırım gücünü azalmış olup; modern kohortlarda yeniden kalibre edilen modeller geliştirilmiştir.

Yöntem: Bu amaçla ileri evre hastalarda klinik ve laboratuvar değişkenlerinin yeniden ağırlıklandırıldığı modeller geliştirilmiştir. E-HIPI, Evre-1 ve Evre-2A HL hastalarında 2 yıllık progresyonsuz sağ kalımı gösteren cinsiyet, maksimum tümör çapı, hemoglobün ve albümin değişkenlerinden oluşur. A-HIPI Ann Arbor 2B–4 HL hastalarında başlangıç klinik/laboratuvar verileriyle 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve 5 yıllık genel sağkalım (OS) olasılıklarını öngören, yaş, cinsiyet, bulky hastalık, evre, albümin, hemoglobün ve mutlak lenfosit sayısı değişkenlerinden oluşan modelidir. Böylece Ann Arbor anatomik yayılımı tanımlarken, modern prognostik indeksler hastalığın biyolojik davranışını ve tedavi yanıtını daha iyi yansıtan tamamlayıcı araçlar olarak klinik pratiğe girmiştir.

Bulgu: Biz de klinik pratikte yer almaya başlayan A-HIPI ve E-HIPI risk skorlamalarını merkezimizde 1 Ocak 2020 ile 01.01.2026 tarihleri arasında tanı alan ve takip edilen Hodgkin Lenfoma tanılı doksan sekiz olgu üzerinden oluşturduğumuz seri ile gözlemledik. Olgu serimizde 39(%39,7) kadın, 59 (%60,2) erkek yer aldı, tanı anında yaş ortalaması 43,6 idi. Evre-1 ve Evre-2A HL hastalarında grubunda yer alan 27 olgu, 14(%51,8) kadın ve 13(%48,2) erkekten oluştu. Tanı anı ortalama yaş 36,4, tanı anında maksimum tümör çapı 2,59 cm olarak görüldü. 27 olgunun ikisinin tedavisi devam etmekte, bir vaka nüks sonrası otolog kök hücre nakli ve brentuksimab ile remisyonda iken bir olgu nüks sonrası exitus olarak görüldü. 23(%85,1) olgu remisyonda izlenmekte idi. Grubun E-HIPI ortalaması %95,1 saptandı. Ann Arbor 2B–4 HL grubunda 71 hasta yer almakta idi. Ortalama tanı yaşı 46,3 olmak ile birlikte 65 yaş ve üzeri 12(%16,9) vaka yer aldı. 14(%19,71) olgunun birinci basamak aktif tedavisi devam ediyordu, 28(%39,43) olguda nüks gelişmişti ve nüks gelişen 7(%9,85) olgu exitus olarak görüldü. 26(%36,6) olgu remisyonda izlendi. Olguların A-HIPI 5 yıllık OS ortalaması %86,38 ve 5 yıllık PFS ortalaması %72,23 ortalaması olarak hesaplandı.

Sonuç: Olgu serimiz ile değerlendirmede HIPI skorlama sisteminin HL kullanımının nüks ve sağ kalımı göstermede klinik olarak etkin kullanılabileceğini düşünüyoruz. Özellikle Ann Arbor 2B–4 HL olgularında yol gösterici olacaktır. Ancak veri setimizde yer alan olgularda iki yıllık ve beş yıllık gözlem süresi henüz dolmamıştır. Bu nedenle tutarlılık ve istatistiksel açıdan değerlendirme yapılamamış olup olguların takibine devam edilecektir. Skorlama sisteminde 65 yaş üstünde yer alan olgular tek yaş grubuna dahil edilmekte olup riski öngörmede yetersiz kalabilir. HL alt tiplerinin prognoz üzerine etkisi olduğu bilinmekte olup olgu serimizde lenfositten fakir HL tanılı 10 olgunun yedisinde nüks geliştiği görüldü. Ancak skorlama sisteminde histopatolojik tiplendirmenin yer almadığı dikkati çekmektedir.

P37- PSEUDOANABAENACEAE CYANOBACTERIUM VE DULCICALOTHRIX DESERTICA EKSTRAKTLARININ İMATİNİB DUYARLI VE DİRENÇLİ KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDEKİ SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melisa Gültuğ Akerdem¹, İlayda Alçitepe¹, Burçin Tezcanlı Kaymaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İzmir, Türkiye

Amaç: Kronik Myeloid Lösemi (KML), BCR::ABL1 füzyon genine bağlı gelişen ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedavi edilen bir hematolojik malignitedir. Bu çalışmada, Pseudoanabaenaceae cyanobacterium ve Dulcicalothrix desertica metanol ekstraktlarının imatinibe duyarlı ve dirençli KML hücre modelleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada KML hücre modeli olarak K562 ve imatinibe direnç kazandırılmış K562/İma-Res hücre hatları kullanılmış, sağlıklı kontrol grubu olarak ise B-lenfosit hücre hattı NCIBL2171 tercih edilmiştir. Hücreler 96 kuyucuklu plakalara ekilmiş ve P. cyanobacterium ile C. desertica metanol ekstraktları 50 µM–1 mM doz aralığında uygulanmıştır. 48 saatlik inkübasyonun ardından hücre canlılığı, metabolik aktiviteye dayalı kolorimetrik XTT yöntemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak hücre proliferasyonunu %50 inhibe eden konsantrasyonlar (IC50) hesaplanmış ve analizler GraphPad yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Tüm deneyler üçlü tekrarlar halinde yapılmıştır.

Bulgu: 48 saatlik uygulama sonrasında her iki siyanobakteri ekstraktının da hücre canlılığını doza bağımlı olarak azalttığı belirlenmiştir. Sonuçlar, her iki ekstraktın da KML hücrelerinde anlamlı sitotoksik etki oluşturduğunu göstermiştir. P. cyanobacterium'un tüm hücre hatlarında daha düşük IC50 değerlerine sahip olduğu ve D. desertica'ya kıyasla daha güçlü sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır. İmatinib dirençli K562/İma-Res hücrelerinde IC50 değerlerinin artmış olması, direnç fenotipi ile uyumlu bir yanıt profiline işaret etmektedir. Bununla birlikte, dirençli hücrelerde de sitotoksik etkinin devam ettiği gözlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, P. cyanobacterium ve D. desertica ekstraktlarının hem imatinibe duyarlı hem de dirençli KML hücre hatlarında sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Pseudoanabaenaceae cyanobacterium'un daha düşük dozlarda etkili olması, bu türün daha güçlü biyolojik aktiviteye sahip olabileceğini düşündürmektedir. İmatinib dirençli hücrelerde de etkinliğin devam etmesi, siyanobakteri kökenli bileşiklerin ilaç direncinin aşılmasına yönelik potansiyel adaylar olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, siyanobakterilerin kronik myeloid lösemide yeni ve tamamlayıcı terapötik ajanların geliştirilmesi açısından umut verici bir kaynak olabileceğini desteklemektedir.

P38- FASİYAL ASİMETRİ İLE PREZENTE OLAN KONGLOMERE LENFADENOMEGALİ İLE SEYREDEN NADİR SEYİRLİ NADİR OLMAYAN BİR OLGU: KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA

Sümeyye Coşan¹, Serra Karagöz¹, Ulviyya Hasanzade², Metban Mastanzade²,
Sevgi Kalayoğlu Beşışık²

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

Amaç: Bu çalışmada, nadir olmayan bir hematolojik malignite olan küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemnin (SLL/KLL) ektranodal ve fasiyal asimetri ile seyreden nadir ilk prezentasyonunu sunmak; hızla progresyon gösteren konglomere lenfadenomegali varlığında Richter transformasyonu ve ikinci bir primer malignite olasılığının ayırıcı tanıdaki önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. Richter transformasyonunu dışlamak amacıyla FDG PET/BT görüntüleme gerçekleştirildi. Komşu yapıları invaze eden kitle nedeniyle ikinci primer malignite olasılığı göz önünde bulundurularak bukkal bölge ve servikal lenf nodlarından ince iğne aspirasyon biyopsisi alındı. İmmünohistokimyasal ve sitogenetik (FISH) analizler yapıldı.

Bulgu: Seksen yedi yaşında erkek hasta, 2025 yılında sol yanakta yaklaşık iki yıldır mevcut olan ve son bir ay içinde hızla büyüyen ağrısız şişlik ile birlikte, sol boyunda son bir ayda hızla progresyon gösteren ağrısız şişlik nedeniyle acil dahiliye servisine yatırıldı. Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, yaklaşık 1 yıl önce sol yanakta şişlik ile olan başvurusunda hafif anemi ve lenfositoz(WBC:7,3 10⁹/L , Lymph:2,4 10⁹/L Mono: 0,8 10⁹/L, Hb:11.4g/dL MCV: 87 fL, Plt:208 10⁹/L) saptanan, yapılan Kranyal MRG'sinde sol mandibula anteriorda asimetrik kontrast tutan 4x3x2.5 cmlik kas sinyalinde, kontrastlı serilerde kasa kıyasla belirgin kontrast tutan kitlesel lezyon izlenen hastaya tru-cut biyopsi önerilmiş fakat yüz asimetrisi dışında fonksiyonel veya sistematik yakınması olmayan hasta biyopsiyi reddetmiş. Fizik muayenesinde sol zigomatik kemik altında sol infratemporal fossayı dolduran 7-8 cm kadar çaplı, bimanuel palpasyon ile yumuşak kıvamlı mobil lezyon palpe edildi, sol submandibuler, ön servikal, supraklaviküler, post aurikuler alanda çapları 5-6 cm yi bulan ağrısız birleşme eğiliminde, bilateral aksillada 1-2 cm çaplı ağrısız lenfadenomegaliler saptandı, hepatosplenomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde hafif anemi, trombositopeni, lenfositoz (WBC:9,910⁹/L , Neut:4,6 10⁹/L, Lymph:5,2 10⁹/L Mono:1 10⁹/L, Hb:11.8 g/dL MCV: 88 fL, Plt:81 10⁹/L) saptandı. Biyokimyasal incelemesinde LDH:147 U/L , akut faz reaktanları negatifti. Yapılan periferik yaymasında ezik hücreler ve pro lenfositler izlendi. Hızla gelişen birleşme eğilimindeki lenfadenomegaliler sebebi ile richter transformasyonunun ekartasyonu için FDG PET/BT çekildi.FDG PET/BT'de bukkal bölgeden maksiller sinüse uzanan, komşu kemik yapıları erode eden yaklaşık 80x70 mm boyutlarında hipermetabolik kitle ve servikal zincirde konglomere lenf nodları gözlemlendi. Komşu yapıları erode eden kitlenin 2. primer maligniteler açısından histopatolojik verifikasyonu önerildi. Sol bukkal alan yumuşak dokudan, sol servikal level 5 superior ve inferiordan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde küçük lenfositten biraz daha büyük monoton görünümlü ince kromatinli lenfoid hücreler (CD3: (-) CD20: (+) CD5: (+) CD23: (+) Bcl-1: (-) Bcl-2: (+) Bcl-6: (-)) izlendi, KLL/SLL ile uyumlu CD5 Pozitif B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma olarak değerlendirildi. Richter transformasyonu ve ikinci bir primer malignite olasılığı dışlandı. İleri derecede bulky kitlesi olan hastaya tedavi başlanması planlandı. Periferik kandan gönderilen FISH incelemesinde (17p13.1)(p53) delesyonu saptanmadı. Patoloji preparatlarında yeniden yapılan immünohistokimyasal incelemede ZAP70: %20 pozitif saptanması ile ikinci kuşak bir Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olan Acalabrutinib ile tedavisine karar verildi.

Sonuç: Bu olgu, SLL/KLL'nin nadir ektranodal ve fasiyal asimetri ile seyreden atipik başlangıç gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Hızla büyüyen konglomere lenfadenomegalilerde Richter transformasyonu mutlaka dışlanmalı; invaziv özellik gösteren kitle varlığında ikinci bir primer malignite olasılığı histopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Doğru ayırıcı tanı, uygun hedefe yönelik tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

P39- MİR-181A-3P SUSTURULMASI LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNDE GEÇ APOPTOZU İNDÜKLER

**Roya Gasımlı¹, Bakiye Göker Bağca¹, Aycan Aşık², Neslihan Pınar Özateş³, Çığır Biray Avcı¹,
Cumhur Gündüz¹**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Lösemi, hematopoietik kök hücrelerden köken alan ve tedaviye direnç ile nüks gelişiminde lösemi kök hücrelerinin (LSC) kritik rol oynadığı heterojen bir hematolojik malignitedir. Bu çalışmanın amacı, LSC'lerde miR-181a-3p'nin fonksiyonel rolünü araştırmak ve RNA interferansı ile susturulmasının hücre ölümü üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: İnsan LSC'leri (Celprogen, Cat. No: 36111-38) ve normal insan hematopoietik kök hücreleri (HSC; Celprogen, Cat. No: 36092-19) ticari olarak temin edilmiştir. Total RNA, miRNeasy Mini Kit (Qiagen) kullanılarak izole edilmiş; miktar ve saflık NanoDrop ile değerlendirilmiştir. cDNA sentezi miScript II RT Kit ile gerçekleştirilmiştir. miR-181a-3p ekspresyonu, miScript SYBR Green PCR Kit kullanılarak LightCycler 480 Instrument II cihazında qRT-PCR ile analiz edilmiş ve SNORD61 referans gen olarak kullanılmıştır. İfade düzeyleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemiyle hesaplanmış, istatistiksel analizler GraphPad Prism 8 yazılımında t-testi kullanılarak gerçekleştirilmiş, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Fonksiyonel baskılama için anti-miR-181a-3p oligonükleotidleri Lipofectamine RNAiMAX aracılığıyla hücrelere transfekte edilmiştir. Transfeksiyondan 24 saat sonra apoptoz analizi FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit kullanılarak gerçekleştirilmiş ve örnekler BD Accuri C6 akım sitometrisinde analiz edilmiştir. Her örnek için en az 20.000 olay kaydedilmiş, erken ve geç apoptoz yüzdeleri hesaplanmıştır. Apoptoz verileri GraphPad Prism 8 yazılımında iki yönlü ANOVA ile değerlendirilmiş, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgu: qRT-PCR analizi, miR-181a-3p ekspresyonunun LSC'lerde normal HSC'lere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (kat değişimi = 1,9; $p = 0,0003$). Annexin V/PI analizi, miR-181a-3p susturulmasının LSC canlılığını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Kontrol grubunda canlılık %80,2 iken anti-miR uygulaması sonrası %68,2'ye düşmüştür ($p < 0,0001$). Erken apoptoz oranında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (%14,7; $p > 0,05$). Buna karşılık geç apoptoz %3,8'den %6,3'e yükselmiştir ($p < 0,0008$). Nekrotik hücre oranı ise belirgin şekilde artarak %1,3'ten %10,9'a çıkmıştır ($p < 0,0001$).

Sonuç: miR-181a-3p'nin baskılanması, lösemi kök hücrelerinde hücre canlılığını azaltmakta ve özellikle geç apoptoz ile nekrotik hücre ölümünü artırmaktadır. Bu bulgular, miR-181a-3p'nin LSC hayatta kalımında koruyucu bir rol oynayabileceğini ve terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

P40- LENALİDOMİD DEKSAMETAZON KOMBİNASYONU İLE BAŞARIYLA TEDAVİ EDİLEN REKÜRREN VULVAR YERLEŞİMLİ LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ

Hakan Turan Kiriş¹, Denis Çetin², Işıl Karaaslan³, Mine Hekimgil⁴, Fahri Şahin²

¹Ege Üniversitesi İç Hastalıkları, ²Ege Üniversitesi Hematoloji BD, ³Ege Üniversitesi Dermatoloji ABD, ⁴Ege Üniversitesi Patoloji ABD

Amaç: Langerhans hücreli histiositoz (LHH), kemik iliği kaynaklı myeloid dendritik hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık tek sistem (SS-LHH) veya multisistem (MS-LHH) tutulum şeklinde seyredebilir. Çocukluk çağında daha sık görülmekle birlikte erişkin yaşta insidansı belirgin derecede düşüktür. Sıklıkla RAS/MAPK mutasyonu ile birliktelik gösterir.¹ Erişkin LHH olgularında kemik dışında en sık tutulum akciğer olup, genital sistem tutulumu oldukça nadirdir. Vulvar yerleşimli LHH olguları genellikle lokalize hastalık şeklinde bildirilmektedir.

Bulgu: 32 yaşında kadın hasta, 2015 yılında akciğer tutulumlu LHH tanısı almış ve tarafımızca takibe alındı. Sigara bırakması önerildikten sonra akciğer lezyonlarında belirgin azalma gözlemlendi. 2019 yılında vulvada ağrılı, kaşıntılı, verrüköz karakterde, tekrarlayıcı lezyonlar tarif etmesi üzerine dermatoloji tarafından çoklu biyopsiler alındı. Alınan biyopsilerde dermal infiltrasyon gösteren histiyositik hücre proliferasyonu izlenmiş, immünohistokimyasal incelemede CD1a ve Langerin pozitifliği saptanarak vulvar Langerhans hücreli histiositoz tanısı koyuldu. Tanı anında bakılan tetkiklerinde; lökosit $10.24 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, monosit $0.91 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit $2.1 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil $7.08 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 11.8 g/dL , trombosit $307 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ saptandı. Multisistem hastalık açısından yapılan evrelemede kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde normosellüler kemik iliği (%80) bulguları saptanmış olup LHH infiltrasyonu görülmedi. Kraniyal MRG'de santral sinir sistemi tutulumu izlenmedi. Boyun ve yüzeysel alan ultrasonografilerinde patolojik lenfadenopati izlenmedi. Hastaya tanı anından itibaren 6 siklus kladribin verildi ancak kladribin altında vulvada tekrarlayan lezyonları görülmesi üzerine endikasyon dışı başvuru onayı alınarak lenalidomid 21 gün boyunca 25 mg/gün 28 günde bir ve deksametazon 40 mg/hafta dozunda başlandı. Bu rejim sonrası vulvar lezyonları tamamen geriledi, 1 yıldır tedaviye devam eden hastada nüks bulgusu saptanmadı.

Sonuç: Erişkin yaşta langerhans hücreli histiyositoz vakaları nadir olmakla beraber kemik dışında en sık akciğer tutulumu ile kendini gösterir. Vulvar tutulum ile nadiren karşılaşmaktadır. Tekrarlayan iyileşmeyen yaralar ile kendini gösterir. Literatürde olgularda literatürde kütanöz ve perianal LHH vakalarında talidomid kullanımı ile yeterli yanıt alındığı bildirilmiş olup^{3,4}, çocukluk çağında da relaps-refrakter vakalarda lenalidomid ile uygun yanıt alınmıştır⁵. Bizim vakamızda da kladribin tedavisi ile yeterli alınamaması üzerine lenalidomid ve deksametazon tedavisi denenmiş olup vulvar lezyonlarda belirgin regresyon sağlanmıştır. Yetişkin LHH vakalarında lenalidomid kullanımına dair veriler kısıtlı olup olgumuzun literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

P41- AGRESİF B HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİNDE KARDİYAK RİSKİ BERTARAF ETMEK MÜMKÜN MÜ? TEK OLGUDA R-GCVP DENEYİMİ

Dilek Keskin¹

¹SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD

Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma agresif B hücreli lenfomalar içinde en sık görülen Non-Hodgkin lenfomalardandır. Çoklu komorbiditelerin eşlik ettiği yaşlı popülasyonda da kür hedeflenirken tedavi seçimi klinisyenleri zorlamaktadır. Çoklu kapak yetersizliğine bağlı kalp yetersizliği (KKY) bulunan ve bulky pulmoner hastalık ile gelen olgumuz üzerinden, daha çok dirençli olgularda düşünülen gemitabin seçeneğini ekleyen ve antrasiklinsiz bir çözüm sunan R-GCVP (rituksimab, gemitabin, siklofosfamid, vinkristin, prednizolon) rejimi deneyimini sunmayı amaçladık.

Yöntem: Hastane kayıt sisteminden, hasta dosyasından elde edilen veriler ile hazırlanmıştır.

Bulgu: Bilinen atriyal fibrilasyon ve KKY tanılı 75 yaşında kadın hasta, nefes darlığı ile başvurduğu merkezde sol akciğer alt lobtaki kitlesinden yapılan biyopsi atipik lenfoid hücre infiltrasyonu ile uyumlu bulunarak ilk defa Hematoloji polikliniğine refere edildi. Revizyonla diffüz büyük b hücreli lenfoma tanısı konuldu. Fizik muayenesinde orta düzeyde ödemi, kot altında 8 cm splenomegali, sağ hemitoraks alt zonda solunum sesi azalmış saptandı. ECOG skoru 2 olup dispneik, taşipneikti. B semptomu tarifleyen olgunun pansitopenisi vardı ve serum LDH düzeyi yüksekti. Ekokardiyografide EF: %30, orta dereceli mitral ve triküspit yetersizliği olup pulmoner arter basıncı: 42 mm Hg (artmış), biatriyal genişleme, inferior duvarda hipokinezi saptandı. PET-BT’de servikal, mediastinal yüksek FDG aktiviteli lenf nodları ve her iki akciğerde en büyüğü 7 cm multiple yüksek FDG aktiviteli kitleleri olup 19 cm FDG aktivitesi olmayan splenomegali saptandı. Evre 2EBS olgu olarak kabul edildi. Pro-BNP ve troponin takibi, her siklus öncesi EF kontrolü önerildi. Kardiyak tedavisi düzenlenerek R-GCVP tedavisi başlandı. Protokol: rituksimab 375 mg/m² IV D1, gemitabin 750 mg/m² IV D1, D8, siklofosfamid 750 mg/m² IV D1, vinkristin 1,4 mg/m² IV D1 ve prednisolon 100 mg oral D1; 21 günde bir olup tolere ederse gemitabin dozu 875 mg/m² 2. siklusta, 1000 mg/m² 3-6. siklusta çıkılabilmektedir. Olgunun dozları revize edilerek siklofosfamid 750 mg, gemitabin 750 mg olarak uygulandı. Filgrastim ile desteklendi ve tümör lizis profilaksisi başlandı. Valasiklovir, azol ve trimetoprim-sulfametaksazol ile antibiyotik profilaksisi verildi. Sekizinci gün geldiğinde kemik iliği tutulumu olmaksızın hem raş hem de ağır trombositopeni geliştirmesi üzerine D8 verilmeden devam edildi. Antikoagülan alması gerektiği için gemitabin dozu arttırılmadı. Gemitabin 2. siklusta da yüz ve saçlı deride makülopapüler raşa neden oldu. Kısa süreli steroid ve antihistaminik ile geriledi. Ara ara anemisi gelişti ve ES replasmanları ile yönetildi. Olgunun tüm sikluslarında kardiyak yükü arttırmamak için rituksimab ve siklofosfamid tedavileri iki ardışık güne bölünerek (D1, D2 şeklinde) uygulandı. Dört siklus sonrası ara değerlendirme PET-BT’inde tam yanıt elde edildi. Tedavisi 6 siklusa tamamlanan olgunun tedavi sonrasında yanıtını koruduğu görüldü. Henüz tedavi sonrası 3. ayda hayattadır.

Sonuç: Bu olgu antrasiklin ve yüksek doz siklofosfamid uygulaması yapılamayacak kalp yetersizliği hastalarında bu rejimin seçilebileceğini ve revize edilmiş dozlarda da başarılı sonuç elde edilebileceğini göstermiştir. Desktrazoksan teminin güç olduğu durumlarda, ya da beklenemeyecek kadar kritik durumlarda R-GCVP akla yatan bir seçenek olabilir. Fields ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %50’ sinin ECOG skoru 2 ve üzerinde olup EF ayırmaksızın tüm olgularda 1.yıl TS: %62.4 olup, EF %50>olan olgularda 1. Yıl TS oranı: %55.9, EF %50< olan olgularda %70.8 tespit edilmiştir. Olgumuzda R-GCVP de dozları revize edilerek kardiyak kötüleşmeye neden olmaksızın başarıyla uygulanabilmektedir.

P42- NADİR BİR OLGU: BÖBREK PARANKİMİNDEN RCC GÖRÜNÜMLÜ NÜKS MULTİPLE MYELOM

Yaşar Aslan¹,Aybüke Nur Aslan¹,Kemal Aygün¹,Eray Arslan¹,Hatice Demet Kiper Ünal¹,
Tuğba Çetintepe¹,Şerife Solmaz¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Multiple myelom non-kürabl bir malignite olup nüks riski her zaman mevcuttur. Nüks sıklıkla kemik iliği ve osteolitik kemik lezyonları ile olur. Nadiren paraspinal yumuşak dokulardan, lenf nodundan, ciltten ya da solid organlardan da nüksler olabilir. Biz de böbrek parankiminden nüks ile gelen multiple myelom olgumuzu literatüre katkı amaçlı sunmayı planladık.

Bulgu: Nöroloji kliniğinde Multiple Skleroz tanısıyla takip edilmekte olan 46 yaşındaki erkek hasta; serum IG G yüksekliği (1986 mg/dl) ve serum elektroforezinde IG G kappa gamopatisi saptanması üzerine tarafımıza refere edildi. Tarafımızca yapılan kemik iliği biyopsisinde %8-10 plazma hücre artışı görüldü. Amiloidoz açısından yapılan cilt biyopsisinde amiloid birikimi görülmedi. CRAB bulgusu ve PET-CT’de malignite şüpheli FDG tutulumu olmayan hasta IG G kappa monoklonal gamopatisi (MGUS) tanısıyla takibe alındı. Takip sürecinde sol böbrek alt polde kist/kitle nedenli parsiyel nefrektomi oldu, patolojisi benign olarak sonuçlandı. Yaklaşık 4 yıl sosyal nedenler ve diğer sağlık problemleri nedeniyle takipsiz kalan hasta bu süreçte total tiroidektomi olmuş ve hastaya tiroid papiller ca nedeniyle RAI uygulanmış. Ciddi bel ağrısının gelişmesi nedeniyle tekrar tarafımıza başvuran hastaya PET-CT çekildi ve “Sakrum sağ yarısında yaklaşık 1,5 cm’lik bir odakta ılımlı düzeyde artmış F-18 FDG tutulumu” raporu görüldü. Eş zamanlı tetkiklerinde IG G (2720 mg/dl), kappa hafif zincir (80,9 mg/dl) artışı ve tekrarlanan kemik iliği biyopsisinde %15-20 plazma hücre artışı, bu hücrelerde CD38 (+), CD138 (+), kappa (+) saptanan hasta semptomatik multiple myelom olarak kabul edildi ve hastaya 4 kür VCD uygulandı. Tedavi sonrası yapılan kontrol değerlendirme kemik iliği biyopsisinde plazma hücreleri %1-2 olarak görüldü ve hastaya dış merkezde Ototlog kök hücre nakli (OKİT) yapıldı. OKİT sonrası kemik iliği remisyonda ve PET tam yanıtla uyumlu, CRAB bulgusu olmayan ve serum-idrar elektroforezinde band olmayan hasta tam yanıtla olarak takibe alındı. Yaklaşık 1,5 yıllık bir remisyon sürecinden sonra tetkiklerinde tekrar kappa hafif zincir yüksekliği (361 mg/dl) ve serum elektroforezinde gamma piki saptanan hastaya nüks myelom ön tanısıyla PET-CT ve kemik iliği biyopsisi planlandı. PET-CT: “Sol böbrek üst yarısında yeni ortaya çıkan ve artmış F-18 FDG tutulumu gösteren kitlesel yumuşak doku lezyonu (Primer RCC?)” olarak raporlandı. Radyolojik olarak RCC düşünülen hasta ürolojiye yönlendirildi. Parsiyel nefrektomi öyküsü de olan hastaya üroloji kliniği tarafından renal biyopsi yapıldı ve biyopsi sonucu “kappa dominant plazma hücreli neoplazi” olarak raporlandı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde yer yer kümelenme gösteren %20 dolaylarında immunohistokimyasal olarak kappa (+) boyanan plazma hücre topluluğu raporlandı. Nüks multiple myelom tanısı alan hastaya Bortezomib-Lenalidomid-Deksametazon (VRD) tedavisi başlandı.

Sonuç: MGUS nedeniyle izleme alınmış olan hastamızın takibinde multiple myelom gelişmiş, OKİT sonrasında elde edilen remisyon sonrasında nadir bir tutulum alanı olan renal kitle ile nüks multiple myelom tanısı almıştır. Klinik pratikte myelom hastalarında her ne kadar öncelikle osteolitik kemik lezyonları nüks için öncelikli odak olarak düşünülse de solid organ nükslerinin de göz önünde bulundurulması önemlidir.

P43- NADİR BİR OLGU: FİNGOLİMOD İLİŞKİLİ İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Aybüke Nur Aslan¹, Yaşar Aslan¹, Şerife Solmaz¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: İmmün Hemolitik Anemi etiyolojisinde pek çok neden suçlanmakta olup kullanılan ilaçlar da bunlardan bir kısmı olabilmektedir. İlaçlar; immünizasyon, oksidasyon, methemoglobinemi, trombotik mikroanjyopati gibi çeşitli mekanizmalar ile hemolize neden olabilmektedir. İlaç ilişkili immün hemolitik anemi (İİHA), sık görülmemekle birlikte tanı konulduğunda ilacın kesilmesi ile büyük oranda iyileşmenin sağlanması yanısıra mortalite ve morbiditenin önüne geçilmesi açısından da önemlidir. Biz de bu vakada yaygın kullanımı olmasa da hemolitik anemiye yol açabilen Fingolimod ilişkili bir immün hemolitik anemi sunarak hemolitik anemilerdeki ilaç sorgulamasının önemini vurgulamayı amaçladık.

Bulgu: Multiple Skleroz tanılı ve nöroloji takibinde olan 51 yaşındaki kadın hasta tarafımıza sitopeniler nedeniyle yönlendirildi. Yapılan tetkikler sonrasında Yaygın Non-Hodkin Lenfoma tanısı aldı ve hastaya kliniğimizde 6 kür R-CHOP tedavisi uygulandı. Uygulanan tedavi sonrası PET-CT tam yanıtla uyumlu görüldü. Takiplerinde anemisi (hb:7,8 g/dl) de gelişen hastanın yapılan tetkiklerinde direkt coombs pozitifliği saptandı, eş zamanlı LDH (276 U/L), total bilirubin (2,32 g/dl) ve indirekt bilirubin (1,89 g/dl) değerleri de progrese oldu ve retikülositoz (%11.66) görüldü. Hastaya tekrar kemik iliği biyopsisi ve tüm vücut bilgisayarlı tomografi planlandı, otoantikör paneli çalışıldı. Çekilen tomografilerde anlamlı patoloji görülmedi, otoantikörler negatif sonuçlandı. Kemik iliği biyopsisinde ise neoplastik lenfoid infiltrasyon görülmedi, aspirasyon yayması ise hemoliz ile uyumlu görüldü. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde multiple skleroz için daha önceden de kullanmakta olduğu ve aktif kemoterapi alırken bıraktığı fingolimod etken maddeli ilacı tedavi süreci sonrasında tekrar başladığı öğrenildi. Literatürde de buna benzer fingolimod kullanımı ilişkili immün hemolitik anemi vakalarının da olduğu görülmesi üzerine nöroloji kliniği ile görüşülerek ilaç stoplandı ve hastaya 1 mg/kg/gün dozundan steroid tedavisi başlandı. Sorumlu ilaç stoplandıktan sonra steroid tedavisi ile birlikte hemoglobin değerinde bir miktar artış (9,4 g/dl) görüldü de coombs pozitifliği ve retikülositozu süren hastaya nöroloji görüşü de alınarak 4 kür rituximab planlandı. Rituximabla eş zamanlı steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Tedavi sonrası son 2 aydır steroid ve rituximab almayan hastanın son tetkiklerinde hemoglobin 12 g/dl, LDH, retikülosit ve bilirubin değerleri normal aralıkta olarak görüldü.

Sonuç: İlaça bağlı immün hemolitik anemi klinik pratikte önemli ancak çoğu zaman gözden kaçabilen bir durum olup iyi bir anamnez ile kolaylıkla tanı koyabildiğimiz bir durumdur. Sıklıkla immün hemolize yol açan antibiyotikler, bazı NSAİ'ler ve antineoplastik ilaçlar ilk akla gelir. Ancak nadir de olsa farklı ilaçların immün hemolitik anemiye neden olabileceği akılda tutulmalıdır ve immün hemolitik anemilerde mutlaka ilaç sorgusu yapılmalıdır.

P44- B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI GELİŞEN PANSİTOPENİ OLGUSU

Yunus Demirkol¹, Azer Karakoyunlu Gökmen², Ali Doğan³

¹T.C Sağlık Bakanlığı Silvan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, ²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Van, ³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Amaç: Kobalamin olarak da bilinen B12 vitamini; balık, et, kümes hayvanları, yumurta ve süt ürünleri de dahil olmak üzere hayvansal ürünlerde bulunur. 60 yaşın altındaki yetişkinlerin %6'sında B12 vitamini eksikliği gözlemlenirken, bu oran 60 yaş ve üstü yetişkinlerde %20'ye yükselmektedir. B12 vitamini eksikliğinin nedenleri arasında gıdalardan B12 vitamini emiliminde yetersizlik, pernisiyöz anemiye bağlı intrinsik faktör eksikliği, daha önce geçirilmiş gastrointestinal cerrahi, metformin ve proton pompa inhibitörleri gibi bazı ilaçların uzun süreli kullanımı ve diyetle yetersiz alım yer almaktadır. B12 eksikliğinin olumsuz sonuçları hematolojik veya nörolojik sonuçlar olarak ortaya çıkabilir. B12 eksikliğinin en belirgin belirtisi, periferik kan yaymasında hipersegmentli nötrofillerle klasik olarak görülen megaloblastik anemidir. Genellikle nötropeni, anemi, trombositopeni ve bunların bir kombinasyonu veya nadiren pansitopeni ve hemoliz ile birlikte görülür. Bu olguyu konuya dikkat çekmek amacıyla sunuyoruz.

Yöntem: Olgu sunumu olarak hazırlanmıştır.

Bulgu: 63 yaş erkek hasta bilinen kronik hastalığı yoktur. Halsizlik, yorgunluk, parmaklarda uyuşma ve sık tekrarlayan aft şikayetiyle dahiliye polikliniğe başvurdu. Fizik muayenede dil altında solukluk dışında anomali izlenmedi. Yapılan tetkiklerinde; WBC 3380/μl, hemoglobin 9 g/dl, trombosit 122.000/μl, nötrofil 1440/μl, lenfosit 1750/μl monosit 100/μl, MCV 131 fL, LDH 1312 U/L, total billirubin 1.1 mg/dl, indirekt billirubin 0.9 mg/dl kreatin 0.8 mg/dl, sodyum 139 mmol/L, potasyum 4.6 mmol/L, kalsiyum 9,4 mg/dl, albumin 4.2 g/dl, CRP 2.3 mg/dl, ALT 37 U/L, AST 35 U/L, B12 seviyesi 34 pg/mL, folat 15.4 ng/mL, ferritin 162 ng/mL, TSH 0.6 mUI/mL, ELİSA paneli (HBsAg, Anti HCV, Anti HIV) negatif izlendi. Periferik yaymada makrositoz ve hipersegmente nötrofiller mevcuttu, blast görülmedi. Ön planda B12 eksikliğine bağlı pansitopeni tablosu düşünüldü. Hastaya; toplam yedi ardışık gün 1000 mcg/mL B12 enjeksiyon çözeltisi, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 2 hafta süreyle, en son ayda bir doz uygulaması talimatı verildi. İki ay sonra yapılan tetkiklerinde; Hemoglobin 14.5 g/dl, trombosit 247.000/μl, nötrofil 3360/μl, lenfosit 1700/μl, monosit 100/μl, MCV 95 fL, LDH 153 U/L olarak izlendi. Hematolojik ve diğer ilgili laboratuvar sonuçlarının tümü düzeldi. Ayrıca halsizlik, yorgunluk ve parmaklarda uyuşma gibi klinik semptomlarında da düzelme izlenmiştir.

Sonuç: Tüm kan hücre hatlarının azaldığı pansitopeni, bilinen B12 eksikliği olan hastaların sadece %5'inde görülür. Malign (lösemi, lenfoma, miyelodisplastik sendrom), enfeksiyöz (HIV, hepatit, viral etiyolojiler, sifilis vb.), otoimmün (sistemik lupus eritematozus [SLE], pernisiyöz anemi, otoimmün gastrit), hematolojik (hemofagositik lenfositosis, aplastik anemi vb.), beslenme (B12 ve folat eksikliği) ve endokrin (hipotiroidizm) gibi farklı etiyolojiler pansitopeni ayırıcı tanısında düşünülmelidir. B12 tedavisi sonrasında anemi genellikle dört ila altı hafta içinde tamamen düzelir. Nörolojik semptomlarda iyileşme, takviyeden sonra birkaç ay sürebilir ve bazı durumlarda semptomlar kalıcı olabilir. Neyse ki, hastamızın laboratuvar anormallikleri intramüsküler B12 tedavisinin başlanmasından iki ay sonra düzelmiş ve normale dönmüş, klinik semptomlarında da hızlı bir iyileşme izlenmiştir.

P45- MULTİORGAN TUTULUMLU AMİLOİDOZDA HIZLI SEYİR: BİR OLGU SUNUMU

Hazel Taş¹, Dilan Karaca¹, Kadir Tezcan¹, Funda Fidan¹, Mustafa Altıncaynak¹, Sevgi Beşışık²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, ²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD

Amaç: Amiloidoz, dokularda amiloid adı verilen fibril yapısındaki proteinlerin ekstrasellüler birikimi ve organlarda işlev bozukluğu ile seyreden nadir fakat ciddi bir hastalıktır. Amiloidozun birkaç tipi vardır, en sık görüleni AL (primer) amiloidozdur. Primer amiloidoz, malign bir B hücresi klonunun neden olduğu ve çözünmez bir fibriler birikme ile sonuçlanan multisistemik bir bozukluktur. AL amiloidin hepatik birikimi yaygındır; ancak genellikle klinik olarak sessizdir ve karaciğer nadiren baskın etkilenen organdır. Karaciğer tutulumunda genellikle hepatomegali ve serum alkalin fosfataz değerlerinde yükselme görülürken nadiren de portal hipertansiyon, karaciğer rüptürü veya hepatorenal yetmezlik saptanır. Biz, olgumuzda nefrotik sendrom, portal hipertansiyon, asit ve kolestaz ile prezente olan ve takiplerinde fulminant karaciğer yetmezliği ve hepatorenal sendrom gelişen bir multiple myelom ve AL amiloidoz birlikteliğini sunmayı amaçladık.

Bulgu: Elli yedi yaşında erkek hasta tarafımıza kilo kaybı, bulantı-kusma ve abdominal distansiyon şikâyetleri ile başvurdu. Fizik muayenede hepatomegali, asit ve pretibial ödem saptandı. Laboratuvar incelemelerinde kolestatik patern gösteren karaciğer fonksiyon testleri, direkt hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi ve nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Viral ve otoimmün hepatit nedenleri dışlandı. Görüntülemelerde hepatomegali ve yaygın asit izlenirken safra yollarında obstrüksiyon saptanmadı. Serum protein elektroforezi ve immünoelektroforez analizlerinde IgG kappa monoklonal protein varlığı gösterildi. Renal biyopsi kappa hafif zincir ilişkili amiloidoz ile uyumlu bulundu. Kemik iliği biyopsisinde %50 CD138 pozitif plazma hücre infiltrasyonu saptanarak multipl miyelom tanısı konuldu. Hastaya daratumumab, bortezomib ve deksametazon tedavisi başlandı; ancak akut böbrek hasarı nedeniyle siklofosfamid uygulanamadı. İzlem sırasında bilirubin, kolestatik enzimler ve kreatinin düzeylerinde hızlı artış gelişti. Kısa sürede fulminan karaciğer yetmezliği ve tedaviye dirençli hepatorenal sendrom ortaya çıktı. Klinik tablo “amiloid fırtınası” olarak değerlendirildi ve hasta yoğun bakım izlemi sırasında multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Kolestatik enzim yüksekliği ve asit ile başvuran hastalarda eşlik eden nefrotik sendrom veya monoklonal gammopati varlığında AL amiloidoz ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Protein elektroforezi ve immünoelektroforez analizleri erken tanı açısından kritik öneme sahiptir. Multiorgan tutulumlu olgularda erken biyopsi ve hızlı tedavi yaklaşımı prognozu belirleyici olabilir. Hepatik baskın tutulum nadir olmakla birlikte hızlı progresyon gösterebilir ve mortalite yüksektir. Güncel anti-CD38 temelli tedaviler nedeniyle erken tanı klinik sonuçları iyileştirme açısından önem taşımaktadır

P46- MULTİSENTRİK CASTLEMAN HASTALIĞINDA KOMPLİKASYON OLARAK GELİŞEN AA AMİLOİDOZ OLGU SUNUMU

Kadir Tezcan¹,Funda Fidan¹,Tuğba Usta²,Simge Erdem²,Sevgi Kalayoğlu Beşışık²

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

Amaç: Castleman Hastalığı (CH), lenf düğümlerinde büyüme ile seyreden ve unisentrik ya da multisentrik formlarda görülebilen kronik, poliklonal bir lenfoproliferatif süreçtir. Multisentrik tipin bir alt grubu İnsan Herpes Virüsü-8 (HHV-8) ile ilişkiliyken, virüs saptanmayan vakalar idiyopatik (iMCH) olarak sınıflandırılır. Bu durumun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da interleükin-6 (IL-6) proteininin aşırı salınımı, sistemik inflamasyon belirtileri ve yaygın lenfadenopatiden sorumlu temel faktör olarak kabul edilmektedir. Vücuttaki bu kronik inflamatuvar süreç, zamanla sistemik AA amiloidozu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu tabloda amiloid fibrilleri, bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) proteininden köken alır ve IL-6, bu proteinin üretimini tetikleyen en güçlü uyarıcılardan biridir. Tıbbi literatürde Castleman Hastalığına bağlı gelişen AA amiloidozu vakalarına oldukça nadir rastlanmaktadır.

Bulgu: 48 yaşında erkek hasta; tedaviye dirençli iMCH, mediastinal lenf nodları, monoklonal gamopati ve masif proteinüri şikayetleriyle değerlendirilmiştir. Hastanın geçmişinde infertilite nedeniyle yapılan incelemelerde, iki kardeşiyle birlikte UNG geni mutasyonu taşıdığı saptanmıştır. Bu genetik değişim hiper-IgM sendromları ile ilişkilendirilse de hastanın klinik seyri primer immün yetmezlik tablosuyla örtüşmemektedir. Daha önce uygulanan üç kür kortikosteroid ve rituksimab tedavisine rağmen hastanın genel durumunda bir iyileşme gözlenmemiştir. Başvuru anında belirgin şekilde zayıf, nefes darlığı çeken ve bitkin olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; 8,2 g/dL hemoglobin, 166 mg/L CRP, 3,2 mg/dL kreatinin, 1,6 g/dL albümin ve günlük 12 gramı bulan masif proteinüri tespit edilmiştir. Protein elektroforezinde IgM lambda ve IgG kappa tipi monoklonal gamopati ile 0,46 g/dL M-spike görülmüştür. Karın yağı aspirasyonu amiloid yönünden negatif sonuçlansa da böbrek biyopsisi AA amiloidozunu doğrulamıştır. Tedavi sürecinde IL-6 yolağını bloke etmek amacıyla anti-IL-6 reseptör antikorunu olan tosilizumab tercih edilmiştir. Üç kürük uygulama neticesinde hastanın CRP değeri 0,6 mg/L'nin altına düşmüş, albümin düzeyi 3,15 g/dL'ye yükselmiş ve proteinürisi 9,1 g/gün seviyesine gerilemiştir. Ayrıca radyolojik kontrollerde mediastinal lenf nodlarında küçülme izlenmiştir.

Sonuç: iMCH tanılı hastalarda masif proteinüri veya böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda AA amiloidozu ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Erken dönemde başlanan tosilizumab tedavisi, hem Castleman Hastalığının yapısal semptomlarını kontrol altına almakta hem de amiloidoz kaynaklı organ disfonksiyonunu tersine çevirmede güçlü bir terapötik seçenek sunmaktadır. Bu vaka, karmaşık genetik geçmişi olan ve konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda bile hedefe yönelik biyolojik ajanların yüz güldürücü sonuçlar verebileceğini göstermesi açısından literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

P47- HIV POZİTİF GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRÜNDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: NADİR BİR OLGU

**Bengü Kahraman¹, Zehra Akşit Bozkına², Ajda Güneş², Nur Akad Soyer², Fahri Şahin²,
Güray Saydam²**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD

Amaç: Testis germ hücreli tümörleri genellikle kür sağlanabilen maligniteler olmakla birlikte, relaps veya refrakter hastalık gelişen olgularda prognoz kötüleşmektedir. Mikst germ hücreli testis tümörü (MGHCT) birden fazla histolojik komponent içermekte olup tedavide evre ve risk grupları belirleyici olup platin duyarlı tümörlerdir. Bu hastalarda yüksek doz kemoterapi sonrası otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN) önemli bir kurtarma tedavisidir. HIV enfeksiyonu eşlik eden hastalarda ise immünsüpresyon nedeniyle komplike enfeksiyonlar açısından risk artmaktadır.

Yöntem: Bu olguda, HIV enfeksiyonu eşlik eden relaps mikst germ hücreli testis tümöründe OKHN deneyimimiz ve tedavi yanıtı sunulmuştur.

Bulgu: MGHCT tanısı almış olan 26 yaşında erkek hastaya bilateral orşiektomi uygulandı. Tanıdan 6 ay sonra sağ akciğer wedge rezeksiyon, 9 ay sonra sol akciğer wedge rezeksiyon yapılmış olup teratom metastazı saptandı. Takibinde hastaya 4 kür VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin) kemoterapisi verildi, ancak progresyon gelişmesi üzerine kurtarma tedavisi olarak TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin) kemoterapisi uygulandı. HIV tedavisine yönelik biktgravir sodyum, emtrisitabin ve tenofovir alafenamide kombinasyonu antiviral almaktaydı. İki sıra tedavi sonrası halen refrakter hastalık olarak değerlendirilen hastaya multidisipliner değerlendirmeye OKHN planlandı. Granülosit koloni uyarıcı faktör uygulanması ile 4.4×10^6 CD34⁺ hücre/kg periferik kök hücre mobilizasyonu yapıldı. ICE rejimi ; ifosfamid 12 g/m² (1–6 gün arasında bölünmüş dozlarda), karboplatin 1.200 mg/m² (1–6 gün arasında bölünmüş dozlarda) ve etoposid 1.200 mg/m² (1–6 gün arasında bölünmüş dozlarda) verildikten sonra otolog kök hücre infüzyonu yapıldı. Nakil sonrası nötrofil engraftmanı 15. günde, trombosit engraftmanı ise 17. günde gelişti. Nakil sırasında ateş ve CRP yüksekliği olan hastaya geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ajanlar kullanıldı. Enfeksiyöz odak saptanamadı ve etken üretilmedi. Hasta, naklin 28.gününde taburcu edildi ve taburculuk sonrası 1. ayda yapılan görüntülemelerinde kısmi yanıtı olarak değerlendirildi. Hastanın izlemine onkoloji tarafından halen devam edilmektedir.

Sonuç: MGHCT’de iyi risk grubunda kür oranı %90’ın üzerindeyken relaps ve refrakter hastalıkta prognoz daha kötü seyredir. Relaps germ hücreli testis tümörlerinde yüksek doz kemoterapi sonrası otolog OKHN önemli bir salvage tedavi seçeneğidir. Olgumuzda nakil sonrası erken dönemde kısmi morfolojik regresyon saptanmıştır. HIV enfeksiyonu eşlik eden hastalarda artmış enfeksiyon riski bulunmasına rağmen, uygun destek tedavileri ve yakın izlem ile nakil süreci güvenle yönetilebilmektedir. Bu olgu, HIV pozitif hastalarda da OKHN’nin uygulanabilir olduğunu ve hastalık kontrolünün dinamik olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

P48- MEKANİK KAPAKLI HASTADA VKORC1*2 HETEROZİGOT VE CYP2C9*3 HOMOZİGOT GENOTİPİ İLE SEYREDEN AŞIRI VARFARİN DUYARLILIĞI: AİLESEL EĞİLİM GÖSTEREN BİR OLGU

Eda Nuhoğlu Kantarcı¹, Ali Gülen², Barış Tunçer³

¹Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, ²Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, ³Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Amaç: Mekanik kalp kapak replasmanı sonrası tromboemboli profilaksisinde vitamin K antagonisti tedavisi esastır ve hedef INR aralıkları güncel kılavuzlarla tanımlanmıştır (1). Varfarin doz gereksinimi bireyler arasında belirgin farklılık göstermekte olup bu değişkenliğin önemli kısmı VKORC1 (-1639G>A) ve CYP2C9 (*2/3) polimorfizmlerine bağlıdır (2). CYP2C9*3 alleli varfarin metabolizmasını azaltarak supratherapötik INR düzeylerine yol açması ile kanama riskini artırırken, VKORC1 -1639A alleli ise farmakodinamik duyarlılığı artırmaktadır (2,3). CPIC kılavuzları genotipe göre başlangıç dozunun azaltılmasını önermektedir

Yöntem: Olgu: Yetmiş iki yaşında kadın hasta 2 ay önce mitral ve aort kapak replasmanı sonrası varfarin tedavisi altındayken INR düzeyi 6 saptanmış, ilaç kesilerek K-vitamini uygulanmış ve sonrasında INR düzeyinin 1.5'e gerildiği görülmüş. Sonrasında gün aşırı 1.25 mg olarak düşük dozda varfarin başlanmasına rağmen hastanın INR düzeyinin 4.9 olduğu görülmesi üzerine hasta hematoloji polikliniğinde değerlendirildi. Anamnezinde kız kardeşinde de çok düşük varfarin dozlarıyla yüksek INR düzeyleri saptandığı öğrenildi. Hasta VKORC1 ve CYP2C9 genetik profili incelenmek üzere tıbbi genetik birimine yönlendirildi. VKORC1*2 G1639A heterozigot (GA) ve CYP2C9*3 A1075C homozigot (CC) saptanması üzerine hastada daha düşük dozlarda varfarin kullanımı gerekliliği ortaya konmuş oldu.

Bulgu: Tartışma: CYP2C9*3/*3 genotipi (CC) varfarin klirensini belirgin azaltmakta ve doz gereksinimini dramatik biçimde düşürmektedir (2,4). VKORC1-1639A alleli ile birlikte bulunduğu aşırı duyarlılık daha belirgin hale gelmektedir (3). CPIC güncellemeleri bu genotip kombinasyonlarında belirgin doz azaltımı ve yakın INR izlemi önermektedir (2). 2024 ACMG ilave kılavuz güncellemesinde, varfarin kullanımı öncesinde CYP2C9 ve VKORC1 temelli farmakogenetik değerlendirmelerin yapılmasının klinik faydası vurgulanmıştır

Sonuç: Mekanik kapaklı hastalarda tekrarlayan supratherapötik INR ataklarında farmakogenetik varyantlar akılda tutulmalıdır. Özellikle bu vakada olduğu gibi CYP2C9*3 homozigot bireylerde çok daha düşük dozda varfarin başlanması, sık INR izlemi ve genotip-temelli doz bireyselleştirilmesi yapılarak kanama komplikasyonlarının azaltılması hedeflenmelidir. Kaynaklar: 1. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2025. 2. Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for warfarin dosing: update. Clin Pharmacol Ther. 2017. 3. Wadelius M, et al. Association of warfarin dose with VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms. N Engl J Med. 2009;360:753-764. 4. Wen T, et al. ACMG addendum on pharmacogenetic testing for CYP2C9 and VKORC1 in warfarin therapy. Genet Med. 2024.

P49- NADİR BİR EKSTRANODAL TUTULUM: KARDİYAK LENFOMA

**Mehmet Diyar Elik¹, Fatma Keklik Karadağ², Lamiya Sadirkhanova², Derya Demir³,
Denis Çetin², Nur Soyer², Fahri Şahin², Güray Saydam², Mustafa Kayhan İkinci⁴, Yavuz Anacak⁴**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Kalpte sıklıkla miksom, hemangiom veya fibrom gibi tümörler görülse de nadiren lenfoma görülebilmektedir. Kardiyak tutulumu olan lenfomalar oldukça nadir görülen bir durum olmakla birlikte otopsi serilerinde %8-20 oranında bildirilmiştir (1). Ancak günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki iyileşmeler sebebiyle daha fazla sayıda hastada saptanabilir olduğu düşünülmektedir. Özellikle sağ kalp boşluklarını dolduran geniş kitleler, ilk bakışta primer kardiyak tümörleri düşündürmesi nedeniyle tanı sürecini zorlaştırabilir. İletim sistemi tutulumu ise bu hastalarda daha da dikkat çekici bir başlangıç bulgusu olabilir (2,3). Bu vaka sunumunda, 3. derece AV blok ile başvuran, başlangıçta kardiyak tümör ön tanısı ile tedavi edilen ancak daha sonra ekstrakardiyak biyopsi ile diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan olgunun klinik özellikleri ve yönetimi paylaşılmıştır

Yöntem: Olgu: Altmış yaşında erkek hasta nefes darlığı, halsizlik ve efor kapasitesinde belirgin azalma şikayetleri ile değerlendirildiğinde elektrokardiyografide yüksek dereceli AV blok saptandı. Yapılan ekokardiyografide (EKO) sağ atriyumu büyük ölçüde dolduran 6x5 cm boyutlarında kitle izlendi. Transözofageal EKO kitlenin interatriyal septumdan köken aldığını, inferior vena kavayı neredeyse tamamen kapattığını ve vena kava superior girişine kadar uzandığını ortaya koydu. Kardiyak magnetik rezonans bulguları da infiltratif özellikte geniş kitle ile uyumlu bulundu. Hemodinamik olarak instabil olan hastaya radyoterapi uygulandı ve dramatik yanıt alınarak hastanın aritmi atakları düzeldi ve kitle 3x3 cm boyutlarına küçüldü. Yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (PET/BT) sağ pektoral kas komşuluğunda (SUVmax 22.7) olan kitle lezyonu izlendi. Bu bölgeden alınan tru-cut biyopsi sonucunda germinal merkez kökenli diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konuldu. Ann-arbor Evre-4 olan ve international prognostik indeks (IPI) skoru yüksek olan hastaya doz ayarlamalı R-EPOCH (rituksimab, etoposid, prenzolon, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin) kemoterapi protokolü başlandı.

Bulgu: Birinci kür tedavinin 10. Gününde başlangıçta AV blok ile seyreden ritim bozukluğu tamamen düzeldi. Üçüncü kür sonrası yapılan PET/BT incelemesinde kardiyak lezyonun metabolik aktivitesinin kaybolduğu ve sistemik tutulumun tamamen gerilediği görüldü. Bulgular tam metabolik yanıt ile uyumluydu

Sonuç: Bu olgu, kardiyak kitlesi olan hastalarda lenfomanın mutlaka akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Tanıda en kritik adım histopatolojik doğrulama olup, uygun kemoterapi ile hem yapısal hem de elektriksel kardiyak düzelmeye sağlanabilmektedir.

P50- TEKRARLAYAN GEÇİCİ İSKEMİK ATAKLAR SONRASINDA TTP TANISI ALAN GENÇ KADIN HASTA

Gülçin Miyase Sönmez¹, Süleyman Çağın Gürbüz¹, Selami Koçak TOPRAK¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Trombotik trombositopenik purpura (TTP); ADAMTS13 aktivitesinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile kendini gösteren birçok organda hasara yol açabilen bir trombotik mikroanjiopatidir. Burada üç kez geçici iskemik atak öyküsü olan sonrasında TTP tanısı alan trombositopenik genç bir kadın hastanın vaka sunumunu yapacağız.

Bulgu: Vaka sunumu: Daha önce iki kez geçici iskemik atak öyküsü olan, başka merkezde immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı alan 36 yaşındaki kadın hasta yeni bir geçici iskemik atak (TİA) nedeniyle hastanemiz nöroloji bölümünde takipli iken trombositopeni ve anemisi olması üzerine ileri tetkik ve tedavi planıyla hematoloji kliniğimize danışıldı. Hastanın temmuz 2025 tarihinde başka merkezde ITP nedeniyle takip edildiği, o dönem metilprednizolon tedavisi aldığı ve sonrasında ilacının kesildiği öğrenildi. İlaçsız takip edilen hastanın kasım 2025 tarihinde trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi normal iken şubat 2026'da tekrar TİA nedeniyle merkezimizde yapılan tetkiklerinde trombosit sayısının $35.000 \times 10^9 /L$ (150-400 $\times 10^9 /L$), hemoglobin düzeyinin 10.7 gr/dl (11.7-15.5 gr/dl) olduğu görüldü. Hasta görüldüğünde bilinci açıktı, yer zaman oryantasyonu vardı ancak zaman zaman bilinç bulanıklığı yaşadığını beyan ediyordu. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 592 U/L (135-214 U/L), indirekt bilirubin 0.78 mg/dl, (0-1 mg/dl,) retikulosit yüzdesi % 5.34 (%0.5 - %1.5), retikulosit sayısı $0.176 \times 10^{12}/L$ (0.02-0.16 $\times 10^{12}/L$), haptoglobulin düzeyi $< 0.27 \text{ g/L}$ (0.3-2 g/L) idi . Hastanın periferik yaymasında trombosit sayısının tam kan sayımı ile uyumlu olduğu görüldü. Eritrositler normokrom normositerdi. Her alanda ikiden fazla şistosit izlendi. Atipik hücre izlenmedi. Hastanın aktif parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı, fibrinojen düzeyi, kreatinin düzeyi normal aralıkta idi. Hastadan ADAMTS13 aktivitesi belirlenmesi için örnek alınıp gönderildikten sonra TTP ön tanısı ile plazmaferez işlemine başlandı. Plazmaferez işlemleri ile trombosit sayısı artmakta LDH düzeyi gerilemekteydi. Beşinci plazmaferez işlemi sonrası hastanın trombosit sayısı $182 \times 10^9 /L$ (150-400 $\times 10^9 /L$), laktat dehidrogenaz düzeyi 158 U/L (135-214) olarak saptandı. Hastanın nörolojik bulguları düzeldi. Hastanın ADAMTS-13 aktivitesi düşük olarak geldi (%6.2 (%40-130), 0.06 IU/ml (0.40-1.30IU/ml)). Plazmaferez sıklığı azaltılarak hasta merkezimizde takip edilmekte. Takiplerinde trombositopenisi izlenmedi, LDH düzeyinde artış izlenmedi, herhangi bir nörolojik semptom görülmedi.

Sonuç: TTP'de prognoza etkisi gösterilen başlıca tedavi yöntemi plazmaferezdir (1). İntravasküler hemoliz bulgularına eşlik eden trombositopeni ve çevresel kanda parçalanmış eritrosit varlığı (şistosit) aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli ve tedaviye gecikmeden başlanmalıdır (1). Kaynakça 1- THD Ulusal Tedavi Rehberi 2011 Trombotik Trombositopenik Purpura Tanı Ve Tedavi Kılavuzu

P51- NAZAL KİTLE İLE BAŞVURAN GERMİNAL MERKEZ KÖKENLİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: R-mini-CHOP SONRASI DRAMATİK YANITLI NADİR BİR OLGU

Salih Sertaç Durusoy¹, Sinem Çubukçu¹, Gönül Irmak¹

¹Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi

Amaç: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipidir. Primer nazal kavite yerleşimi nadir olup genellikle agresif klinik seyir gösterebilir. İleri yaş hastalarda standart R-CHOP tedavisi toksisite nedeniyle modifiye edilerek uygulanmaktadır. Bu olguda, 82 yaşında nazal kavite yerleşimli germinal merkez kökenli DBBHL tanısı alan ve R-mini-CHOP sonrası dramatik yanıt elde edilen bir hasta sunulmaktadır.

Bulgu: 82 yaşında kadın hasta, sol nazal kavitede hızla büyüyen, ülserovejetan ve hemorajik kitle nedeniyle başvurdu. Biyopsi sonucunda CD20, PAX5, CD10 pozitif; Ki-67 proliferasyon indeksi %80 olan Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma infiltrasyonu saptandı. Hans algoritmasına göre Germinal Merkez Kökenli (GCB) fenotip ile uyumlu bulundu. Evreleme amacıyla yapılan FDG PET/BT'de sol nazal kaviteyi dolduran, maksiller sinüse ve posterior uzanımı olan 9.5 x 4.1 cm boyutunda hipermetabolik kitle izlendi (SUVmax:18.1, Deauville skor 5). Diğer lenfatik istasyonlarda belirgin patolojik tutulum saptanmadı. Laboratuvar incelemede Hb 10.2 g/dL, sedimantasyon yüksekliği ve CRP artışı mevcuttu. Kardiyak değerlendirmede EF %62 olup kemoterapiye engel durum saptanmadı. İleri yaş ve performans durumu nedeniyle R-mini-CHOP tedavisi planlandı. Bir kür R-mini-CHOP sonrası nazal kitlenin dramatik şekilde gerilediği ve klinik olarak tamamen kaybolduğu gözlemlendi.

Sonuç: Nazal kavite yerleşimli DBBHL nadir görülen bir klinik prezentasyondur. İleri yaş hastalarda uygun doz azaltılmış immünokemoterapi ile hızlı ve dramatik yanıt elde edilebilir. Bu olgu, yaşın tek başına tedavi kısıtlayıcı bir faktör olmaması gerektiğini ve erken başlanan uygun tedavinin klinik sonucu belirgin şekilde iyileştirebileceğini göstermektedir.

P52- AĞIR KARDİYAK VE HİPOFİZER DEMİR YÜKLENMESİ OLAN TALASEMİ MAJOR OLGUSUNUN İKİLİ ŞELASYON TEDAVİSİNE YANITI

Gülçin Çelebi¹, Banu Pınar Şarer Yüreklî², Akın Çinkooğlu³, Nur Soyer⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji,

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji

Amaç: Talasemi major hastalarında kronik eritrosit transfüzyonlarına bağlı gelişen sekonder hemokromatozis, uzun dönem sağkalımı belirleyen başlıca morbidite nedenlerinden biridir. Demir birikiminin endokrin organlar üzerindeki toksik etkileri; hipofiz, pankreas, gonadlar ve tiroid başta olmak üzere pek çok hormonal sistemi etkilemektedir. Hipogonadizm erişkin talasemi olgularında %35-75 sıklıkta bildirilmiş olup en sık görülen endokrin bozukluktur. Bunu %30 sıklıkla bozulmuş glikoz metabolizması ve %20 sıklıkla hipotiroidizm izlemektedir. Vaka sunumumuzda, ağır kardiyak ve hipofizer demir yüklenmesi bulunan olgumuzda ikili şelasyon tedavisi sonrası önce klinik bulgularda, ardından laboratuvar parametrelerindeki düzelmeyi sunmayı amaçladık.

Yöntem: Yirmi beş yaşında kadın hasta, altı aylıkken talasemi major tanısı almış olup, çocukluk döneminden itibaren üç haftada bir düzenli eritrosit transfüzyonu almaktaydı. Hastanın son bir yıldır deferasiroks tedavisini önerilen şekilde düzenli kullanmadığı öğrenildi. Hasta, sekonder hemokromatozise bağlı gelişen komplikasyonların takip ve tedavisi açısından kliniğimize yönlendirilmişti. Fizik muayenesinde genel durum orta, bilinci açık ve koopere idi. Ciltte belirgin hiperpigmentasyon dikkat çekmekteydi. Alt ekstremitelerde bilateral pretibial ödem ve batında distansiyon mevcuttu. Bulgular, kronik demir yüklenmesine bağlı sistemik organ tutulumu ve eşlik eden kronik kalp yetmezliği ile uyumlu olarak değerlendirildi. Endokrinolojik değerlendirmede, hastada uzun süredir devam eden sekonder amenore öyküsü mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde ferritin düzeyi 5185 ng/mL olarak saptandı. Gonadotropin hormonlarının (FSH, LH) baskılı, estradiol düzeyinin düşük ve prolaktin düzeyinin normal sınırlarda olduğu izlendi. C-peptid düzeyi 0.744 ng/mL ölçülmüş olup insülinopenik diyabet ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testlerinde TSH düzeyi 7.77 mU/L, serbest T4 düzeyi 1.32 ng/dL ve serbest T3 düzeyi 2.42 pg/mL olarak saptandı ve primer hipotiroidi ile uyumlu bulundu. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde anterior pituitar gland santralinde 6 × 8,5 mm boyutlu, T2 ağırlıklı hipointens alan izlenmiş olup pituitar hemokromatozis ile uyumlu olarak değerlendirildi. Pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde uterus ve overler yaşa göre atrofik görünümdeydi. Dual-enerji X-ray absorpsiyometri incelemesinde lomber vertebra (L1–L4) T skoru –2.9 ve femur boyun T skoru –2.4 olarak ölçüldü ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile uyumlu bulundu. Kardiyak değerlendirmede hastada kronik kalp yetmezliği bulguları mevcuttu. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde miyokardiyal T2* değeri 4.8 ms olarak ölçüldü ve bu bulgu ağır kardiyak demir birikimi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Mevcut kardiyak siderozis, hastanın daha önce deferasiroks monoterapisi kullanmasına rağmen ileri derecede demir yüklenmesi geliştiğini ve monoterapinin yetersiz kaldığını düşündürdü. Hasta, kronik kalp yetmezliği, santral hipogonadizm, insülinopenik diyabet ve hipotiroidi tanıları ile multidisipliner olarak değerlendirildi. Kardiyoloji tarafından kronik kalp yetmezliği tedavisine yönelik furosemid, ivabradin ve metoprolol tedavisi başlandı. Bu tedavilerin düzenlenmesi sonrasında hastanın dış merkez başvuruları ve acil servis başvurularının belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Endokrinolojik tedavi kapsamında bazal-bolus insülin rejimi düzenlenerek insülin glarjin ve insülin aspart tedavisi başlandı ve estradiol replasman tedavisi uygulandı. İzlemede hastanın glisemik dalgalanmalarının belirgin şekilde azaldığı saptandı. Mevcut ağır sistemik demir yüklenmesi ve kardiyak tutulum göz önünde bulundurularak demir şelasyon tedavisinin yoğunlaştırılmasına karar verildi. Hastaya kombine şelasyon tedavisi olarak deferasiroks (14–21 mg/kg/gün) ve deferipron (75–100 mg/kg/gün) başlandı. Kombine şelasyon tedavisinin altıncı ayında hastanın cilt hiperpigmentasyonunda belirgin gerileme gözlemlendi ve ferritin düzeyinin 3600 ng/mL'ye kadar düştüğü saptandı. Ayrıca metabolik kontrolün iyileşmesine paralel olarak hastanın insülin gereksiniminde azalma olduğu izlendi. Kardiyak ve hipofizer demir yükünün yeniden değerlendirilmesi amacıyla kontrol manyetik rezonans görüntülemesi planlandı.

Bulgu: Talasemi major hastalarında kronik eritrosit transfüzyonlarına bağlı gelişen demir yüklenmesi, başta kardiyak ve endokrin sistem olmak üzere çoklu organ hasarına yol açabilmektedir. Ağır demir yüklenmesi varlığında uygun ve yoğun şelasyon tedavisi ile organ fonksiyonlarında klinik ve laboratuvar

düzeyinde düzelme sağlanabilmektedir. Bu olguda kombine şelasyon tedavisi sonrası ferritin düzeyinde gerileme, cilt hiperpigmentasyonunda azalma ve insülin gereksiniminde düşüş izlenmiş olup, kardiyak ve hipofizer demir yükünün değerlendirilmesi için manyetik rezonans görüntüleme ile yakın izlem planlanmıştır. Kardiyak demir yüklenmesi talasemi major hastalarında mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup, özellikle miyokardiyal siderozis varlığında deferipronun kardiyak demir temizlenmesinde etkinliği gösterilmiştir. Bu nedenle ağır kardiyak tutulumu olan hastalarda deferipron içeren kombine şelasyon tedavisi, kardiyak fonksiyonların korunması ve organ hasarının geri döndürülmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Sonuç: Talasemi major hastalarında yetersiz demir şelasyon tedavisi, ağır kardiyak siderozis ve multisistemik endokrin disfonksiyonlara yol açabilmektedir. Kardiyak manyetik rezonans ile demir yükünün düzenli izlenmesi ve uygun hastalarda kombine şelasyon tedavisinin erken dönemde başlaması, organ hasarının önlenmesi ve klinik prognozun iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

P53- ICE PROTOKOLÜ SONRASI GELİŞEN İFOFAMİD İLİŞKİLİ ENSEFALOPATI

**Sonakhanım Shirinova¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Lamiya Sadirkhanova¹, Nur Soyer¹,
Güray Saydam¹, Fahri Şahin¹**

¹Ege Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Ifosfamid, relaps ve refrakter lenfomalarda kullanılan ICE (Ifosfamid–Carboplatin– Etoposid) protokolünün önemli bir bileşenidir. Doza bağlı olarak %10–30 oranında nörotoksisite gelişebilmektedir. Patofizyolojide ifosfamidin metaboliti olan kloroasetaldehitin kan-beyin bariyerini geçerek mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir. Klinik tablo hafif konfüzyondan derin komaya kadar değişkenlik gösterebilir ve enfeksiyöz meningoensefalit veya akut serebrovasküler olay ile karışabilir. Erken tanı ve uygun tedavi prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

Yöntem: Olgu: Sitotoksik T hücreli lenfoma tanısıyla takip edilen 69 yaşında erkek hastaya, CHOEP (siklofosfamid, doksorubisin, etoposid, vinkristin, prenisolon) tedavisine refrakter olması üzerine ICE tedavisi verildi.

Bulgu: Sol servikalde 15 cm büyüklüğünde kitle lezyonu olan hastanın bazal hastaneye yatış muayenesinde sol göz kapağında düşüklük ve sola bakış kısıtlılığı mevcuttu. Ifosfamid dozundan sonraki saatler içinde hastanın uykuya meyilli olduğu izlendi. Glaskow koma skoru 10 olan hastanın, 38 C ateşi vardı. Nörolojik muayenede semi-oryante/semi-koopere bilinç durumu, sol üst ve alt ekstremitede parezi, sola bakış kısıtlılığı, ense sertliği (+), Kernig (+), Brudzinski (+) saptandı. Akut gelişen bu tabloda akut serebrovasküler olayın dışlanması için kranial bilgisayarlı tomografi ve difüzyon magnetik rezonans inceleme yapıldı ve normal olarak izlendi. İmmüsuprese ve ateş yüksekliği olan hastada beyin omur ilik sıvısı (BOS) alınarak hem biyokimyasal yönden hem de mikrobiyolojik açıdan değerlendirildi. Menenjit lehine bulgu saptanmadı. Laterilizan bulgusu (sola bakış kısıtlılığı) kitle lezyonuna bağlı olarak değerlendirildi. Bilinç durumunu açıklayacak kranial olay saptanmaması üzerine ifosfamid ilişkili ensefalopati düşünüldü. Hastaya metilen mavisi tedavisi ve 3 gün süreyle 1 g/gün metilprednizolon uygulandı. Metilen mavisi ilk dozundan sonra hastanın bilinci normale döndü ve takipte parezi bulgusu tamamen kayboldu.

Sonuç: Sunulan olguda febril seyir ve meningeal irritasyon bulguları nedeniyle başlangıçta meningoensefalit ve akut serebrovasküler olay düşünülmüş, ancak görüntüleme ve BOS bulgularının uyumsuzluğu üzerine ifosfamid nörotoksisitesi ön plana alınmıştır. Metilen mavisi sonrası klinik iyileşme tanısı desteklemektedir. Bu olgu, ICE protokolü alan ileri yaş hematolojik malignite hastalarında gelişen bilinç değişikliğinde enfeksiyon bulguları eşlik etse dahi ifosfamid nörotoksisitesinin güçlü bir ayırıcı tanı olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Erken müdahale prognozu iyileştirebilir.

P54- NİVOLUMAB SONRASI ORTAYA ÇIKAN B HÜCRELİ ALL: NADİR BİR OLGU

Betül Kübra Tüzün¹, Halil İbrahim Ellez¹

¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), özellikle ileri evre akciğer kanserinde sağ kalımı artıran önemli tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) yolunu hedefleyen nivolumab, antitümör immün yanıtı güçlendirerek klinik fayda sağlarken, immün ilişkili advers olaylara (irAE) de yol açabilmektedir. Bu advers olaylar çoğunlukla dermatolojik, gastrointestinal ve endokrinolojik sistemlerde görülebilmektedir. Hematolojik komplikasyonlar oldukça nadirdir ve literatürde sınırlı sayıda bildirilmiştir. Akut lösemiler, özellikle B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) ICI tedavisi sonrası son derece nadir görülmektedir. Bu olgu sunumunda, nivolumab tedavisi sonrasında common B-ALL tanısı alan bir hastayı paylaşmayı hedefledik.

Bulgu: 69 yaşında erkek hasta , 2023 yılında öksürük nedeniyle tetkik edilmiştir.Yapılan tetkikler sonucunda metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı almıştır. Karboplatin paklitaksel tedavisi başlanan hastada progresyon görülmesi üzerine ikinci basamak tedavide nivolumab başlanmıştır. Nivolumab tedavisi alırken 20. Ayda nötropeni gelişmesi nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapılmış olup hiposellüler kemik iliği olarak yorumlanmış, myeloid seride azalma izlenmiştir ancak displazi ve malignite lehine bulgu saptanmamıştır. Tekrar tedavi başlanan hastanın tedavisininin 26 . ayında lökositoz , anemi ve trombositopeni gelişmiştir. Periferik yaymasında lenfoblastlar izlenen hasta flow sitometrisi common B all ile uyumlu gelmiştir.

Sonuç: Bu olgu, ICI'nın nadir ancak potansiyel olarak ciddi hematolojik malignitelerle ilişkili olabileceğine dikkat çekmektedir. Nivolumab tedavisi sonrası gelişen common B-ALL, immün regülasyonun bozulmasına bağlı klonal hematopoezin tetiklenmesi veya önceden mevcut subklinik bir klonun ekspansiyonu ile ilişkili olabilir. Klinik pratikte ICI tedavisi alan hastalarda açıklanamayan sitopeniler, lökositoz veya periferik yayma bulguları varlığında ikincil hematolojik maligniteler mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu nadir ancak önemli komplikasyonların daha iyi anlaşılabilmesi için benzer olguların bildirilmesi ve uzun dönem takip verilerinin paylaşılması büyük önem taşımaktadır.

P55- GAUCHER HASTALIĞI ZEMİNİNDE GELİŞEN AKUT MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ: OLGU SUNUMU

Edanur Köse¹, Eren Arslan Davulcu¹

¹Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH

Amaç: Gaucherdisease, β -glukozidaz enzim eksikliğine bağlı gelişen ve makrofajlardaglukoserebrozid birikimi ile karakterize kalıtsal bir depo hastalığıdır. Hematolojik malignitelerle birlikteliği bildirilmiştir. Bu olguda Gaucher hastalığı tanısından kısa süre sonra Akut Miyeloid Lösemi gelişen bir hasta sunulmuştur.

Bulgu: 67 yaş erkek hasta, tarafımıza anemi ve trombositopeni nedeniyle yönlendirildi. Kan sayımında Total Lökosit 6.770/ μ L Hemoglobin 10.3 g/dL, MCV 69 fL, Trombosit 37.000/ μ L idi. Periferik kan yaymasında belirgin anizozitoz ve trombosit sayısı yaklaşık 50.000/ μ L olarak değerlendirildi. Biyokimyasal ve nütrisyonel parametreler normal, viralserolojiler ve ANA negatifti. Serum protein elektroforezinde poliklonal artış mevcuttu. Abdominal ultrasonografide dalak 145 mm ölçüldü; portal hipertansiyon saptanmadı. Açıklanamayan anemi, trombositopeni ve ılımlı splenomegali tetkik amacı ile yapılan kemik iliği biyopsisinde CD68, TRAP ve PAS pozitif diffüzinfiltrasyon yaratan Gaucher hücreleri izlendi. Tanıda blast artışı veya displazi bulgusu görülmemiştir. Serum β -glukozidaz aktivitesi düşük, kitotriozidaz yüksek bulundu; genetik analizde homozigot mutasyon saptanarak Gaucher hastalığı doğrulandı. NGS analizinde ASXL1, SETBP1 ve U2AF1 mutasyonları tespit edildi. İmigluserez enzim replasman tedavisi iki haftada bir 60 U/kg dozunda başlandı. Üçüncü doz enzim replasmanın sonrası lökosit 50.380/ μ L, hemoglobin 5.9 g/dL, trombosit 4.000/ μ L olarak saptandı. Periferik kan yaymasında blast ve belirgin monositoz izlendi. Kemik iliği biyopsisi akut miyelomonositik lösemi (AML-M4) ile uyumlu bulundu. (Negatif olan genetik verileri sildim). Sitogenetik bir bozukluk eşlik etmemesine rağmen ASXL1 ve U2AF1 pozitifliği olması nedeniyle kötü risk grubunda kabul edildi. Hastaya azasitidin ve venetoklakskombinasyon tedavisi başlandı. Kontrol kemik iliği biyopsileri lösemi açısından remisyon uyumlu, Gaucher infiltrasyonu devam etmekteydi. Şubat 2026 itibarıyla beşinci kür uygulanmakta olup 2 aydır transfüzyon bağımsız olarak izlenmektedir. Enzim replasman tedavisi sürmektedir. Gaucher hastalığında kronik makrofajaktivasyonu, sitokindisregülasyonu ve kemik iliği mikroçevresindeki değişikliklerin hematolojik malignite riskini artırabileceği bildirilmektedir (1,2). Özellikle multipl miyelom ve bazı miyeloid neoplazilerle ilişki tanımlanmıştır (2). Bu olguda tanı anında saptanan ASXL1, SETBP1 ve U2AF1 mutasyonları, klonal hematopoez ve miyeloid malignite gelişimi ile ilişkilidir (3). Bu durum, lösemnin Gaucher zemininde var olan klonal sürecin progresyonu şeklinde gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Kaynaklar 1. Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017. 2. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease and hematologic malignancy. Blood Cells Mol Dis. 2013. 3. Steensma DP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from MDS. Blood. 2015.

Sonuç: Splenomegali ve eşlik eden sitopeni varlığında nadir depo hastalıklarının taranması unutulmamalıdır. Klonal mutasyon varlığı, miyeloid malignite gelişimi açısından yakın izlem gerektirir.

P56- AZOL DİRENCİ GELİŞEN İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZLU NADİR BİR LENFOMA OLGUSU

Seyma Yavuz¹, Tuba Ersal¹, Vildan Gürsoy¹, İbrahim Ethem Pınar¹, Vildan Özkocaman¹,
Esra Kazak¹, Emin Halis Akalın¹, Beyza Ener¹, Fahir Özkalemkaş¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi

Amaç: İnvaziv aspergilloz, *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invaziv fungal enfeksiyonlardan biridir ve immünsüprese bireylerde önemli morbiditeye yol açabilir. Azol direnci en sık *A. fumigatus*'ta görülmekte olup tedavi başarısızlığının önemli bir nedenidir. Ülkemizde *A. fumigatus* izolatlarında azol direnci yaygın olmamakla birlikte, ilk kez kurumumuzda gösterilmiştir. Bu olgu sunumunda, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) tanılı ve İPA gelişen, vorikonazol tedavisi sonrası azol direnci ve klinik refrakterlik saptanan bir hasta sunulmaktadır.

Yöntem: Olgu Sunumu Kırk altı yaşında kadın hasta dispne ve öksürük şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertiroidi nedeniyle propiltiyourasil kullanımı ve dokuz aydır remisyonda olan DLBCL öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede sağ akciğerde solunum seslerinde azalma, bilateral bazal raller ve pretibial ödem saptandı. Görüntüleme ve laboratuvar bulguları doğrultusunda hastalık relapsı ve eşlik eden pnömoni tespit edildi. Hastaya R-DHAP (Ritüksimab, Deksametazon, Sisplatin, Sitarabin) kemoterapisi ve piperasilin-tazobaktam başlandı. Takibin 12. gününde ateş gelişti. Febril nötropeni düşünülerek antimikrobiyal tedavi meropenem ve levofloksasin olarak değiştirildi. Klinik yanıt alınamaması ve R-DHAP kemoterapisinin 14. gününde persistan ateş ile yüksek akut faz reaktanlarının devam etmesi üzerine ampirik amfoterisin B başlandı. Kemoterapinin 14. gününde serum galaktomannan pozitifliği saptandı ve 17. günde balgam kültüründe *A. terreus* izole edildi. Amfoterisin B direnci olasılığı göz önünde bulundurularak tedavinin üçüncü gününde amfoterisin B kesildi ve vorikonazol başlandı. Vorikonazol tedavisine rağmen hastanın semptomları devam etti ve serum galaktomannan düzeyleri pozitif kaldı. Bunun üzerine bronkoskopi yapıldı. Gerçek zamanlı PCR ile influenza A, koronavirüs 43, sitomegalovirüs, adenovirüs ve insan metapnömovirüsü saptandı (BIOFIRE® Respiratory 2.1 Panel). Ayrıca BAL örneklerinden *A. fumigatus* izole edildi ve BAL galaktomannan pozitifliği doğrulandı (optik yoğunluk indeksleri sırasıyla 6,2 ve 9,2). İzole edilen *A. fumigatus*'un beş kolonisi agar tarama plaklarında antifungal direnç açısından test edildi. İtrakonazol, vorikonazol ve posakonazole direnç saptandı. Ardından CLSI M38 rehberi doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi ile antifungal duyarlılık testi yapıldı. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK; µg/ml) değerleri sırasıyla itrakonazol için 4, vorikonazol için 4 ve posakonazol için 2 µg/ml olarak belirlendi. BAL örneklerinde azol dirençli *A. fumigatus* saptanması üzerine antifungal tedavi yeniden amfoterisin B'ye çevrildi. Bu değişiklik sonrası belirgin klinik iyileşme gözlemlendi.

Bulgu: Vorikonazol İPA tedavisinde ilk basamak ajan olmakla birlikte, dirençli suşlara bağlı tedavi başarısızlıkları son yıllarda artmaktadır. Bu olguda uzun süreli vorikonazol tedavisi sonrası azol dirençli *A. fumigatus* enfeksiyonu gelişmiş ve klinik refrakterliğe yol açmıştır. Merkezimizde azol serum düzeyleri ölçülemediği olmakla birlikte, in vitro direnç saptanması ve amfoterisin B'ye geçiş sonrası klinik yanıt alınması, tedavi başarısızlığının temel nedeninin direnç olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir. Direncin en önemli mekanizmasının Cyp51A gen mutasyonları (örneğin TR34/L98H) olduğu hem merkezimizdeki hem de literatürdeki çalışmalarla gösterilmiştir. Bu olguda dirençli izolatın spesifik mutasyonları belirlenmemiştir. Bununla birlikte, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda serum galaktomannanın yakından izlenmesi, zamanında BAL örneği alınması ve hızlı azol direnç tarama testlerinin uygulanması, alternatif antifungal stratejilere erken geçişi sağlayarak hayat kurtarıcı olabilir. Bu hastada uzun süreli vorikonazol tedavisi sonrası gelişen azol dirençli *A. fumigatus* enfeksiyonu, amfoterisin B'ye geçiş sonrası başarıyla kontrol altına alınmıştır.

Sonuç: Hematolojik maligniteli yüksek riskli hastalarda tedaviye refrakterlik durumunda azol direnci mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu olgu, direncin tanımlanmasının önemini ve tedavi modifikasyonu ile elde edilen klinik başarıyı vurgulamaktadır.

P57- DİRENÇLİ SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİDE DARATUMUMAB MONOTERAPİSİ İLE SAĞLANAN BAŞARI

Tarık İnci¹, Denis Çetin², Güneş Ak³, Fahri Şahin²

¹Ege Üniversitesi İç Hastalıkları AD, ²Ege Üniversitesi, Hematoloji BD, ³Ege Üniversitesi Biyokimya AD

Amaç: Otoimmün Hemolitik Anemi (OIHA), IgG yapısındaki antikorların eritrositlerdeki antijenleri hedef almasıyla oluşan ve buna bağlı olarak eritrosit yıkımıyla giden bir hastalıktır. Hastalar genelde kanama olmaksızın derin anemi bulgularıyla başvurmaktadır. Ekstravasküler yıkıma bağlı olarak splenomegali, sarılık ve anemi görülmesi tanıda bize yardımcı olmaktadır. İdiyopatik (primer) olabildiği gibi enfeksiyonlara ya da sistemik hastalıklara bağlı (sekonder) da gelişebilir. Hastalar genellikle steroide iyi yanıt vermektedir. Refrakter olan olgularda Rituksimab (RTX), Azatiyoprin (AZA) gibi ajanlar ikinci sırada düşünülebilir (1). Bizim hastamızda steroid ve AZA altında refrakter seyretmiş ve RTX denenmiş ancak yanıt alınmadığı için merkezimize başvuran hastaya 8 hafta süre ile haftalık daratumumab tedavisi verildi.

Bulgu: 64 yaşında kadın hasta dış merkez dahiliye/hematolojiye baş ağrısı, halsizlik ve solukluk şikayetleriyle başvurmuş. Başlangıç fizik muayenesinde solukluk ve subikter fark edilen hasta; traube kapalı izlenmiş. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzimleri normal (AST: 14 U/L, ALT: 12 U/L), total bilirubin 2.7 mg/dL, direkt coombs testinin pozitif (+4) saptanması üzerine hastaya OİHA ön tanısı ile 64 mg/gün (1 mg/kg) dozunda metilprednizolon tedavisi başlanmış. Ocak 2025'ten itibaren dış merkezde takipli olan hastanın, takiplerinde miyopati veya kanama diyatezi gözlenmedi. Ancak 48 mg/gün steroid kullanırken iatrojenik Cushing sendromu bulgusu olarak "aydede yüzü" geliştiği görülmüş. OİHA etyolojisine yönelik gastrointestinal tarama amacıyla endoskopi ve kolonoskopi planlanmış. Başlangıçta ANA negatif saptanan hastanın takiplerinde zayıf pozitiflik (ANA 1:100) ortaya çıktığı görülmüş. Dış merkezde yapılan görüntülemelerde hepatosplenomegali dışında patolojik bir bulgu saptanmamış. Steroid tedavisine yeterli yanıt alınamaması üzerine kademeli olarak doz azaltımına gidilen ve tedaviye AZA eklenen hastada, steroid ve AZA kombinasyonuna refrakter kaldığı görülmüş. Hastaya bir sonraki aşama olarak 4 hafta süreyle haftalık 375 mg/m² dozunda RTX uygulanmış. Ancak RTX tedavisi sonrasında da klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmamış. Hasta ileri tedavi amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş. Tarafımıza başvurusunda hemoglobin 8.5 g/dL, MCV 110, C3 ve C4 normal aralıkta, retikülosit: %14.5, LDH: 382 U/L, İndirekt Bilirubin: 1.16 mg/dL, Haptogloblin <10 mg/dl (30-200), indirekt coombs (+3), direkt coombs (+4) saptandı. Ayırıcı tanıda FLAER negatif saptandı ve paroksizmal nokturnal hemoglobinuri (PNH) dışlandı; serum immünglobulin seviyeleri normal saptandı. Kortikosteroid, AZA ve RTX tedavilerine dirençli kabul edilen 75 kg ağırlığındaki hastaya, kurtarma tedavisi olarak 16 mg/kg dozunda 8 haftalık intravenöz daratumumab tedavisi planlandı.

Sonuç: OİHA için farklı tedavi modaliteleri bulunmasına rağmen bir kısım hasta hala tedaviye dirençli seyredebilmekte ve bu nedenle farklı tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam ediyor. Daratumumab CD38'i hedefleyen monoklonal bir ajandır ve OİHA için kılavuzlarda henüz standart bir tedavi olarak yer almaz. Ancak Jalink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, refrakter OİHA vakalarında daratumumabın potansiyel olarak etkili olabileceği gösterildi [2]. Yine de daratumumabın OİHA'daki etkinliğini netleştirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç var. Türkiye'de bu tedaviyle ilgili yapılmış bir çalışma bulunmuyor; sunduğumuz bu vaka, daratumumabın bu endikasyonda ülkemizdeki ilk kullanımlarından biri olması açısından literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. 1- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020;41:100648. 2- Jalink M, Jacobs CF, Khwaja J, et al. Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. Blood Adv. 2024;8(11):2622-2634.

P58- AYNI HASTADA KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Cem İdrisoğlu, Edanur Köse, Gökhan Sami Aydın, Fehmi Hindilerden

S.B.Ü Bakırköy Dr Sadi Konuk Hastanesi SUAM Hematoloji Kliniği

Giriş: Philadelphia (Ph)-negatif miyeloproliferatif hastalık grubunda JAK2V617F mutasyonu belli oranlarda pozitif saptanabilir. Öte yandan kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında JAK2V617F mutasyonu saptanması beklenmez.

Olgu: 52 yaşındaki erkek hastanın 6 yıl önce tetkiklerinde lökositoz ve trombositoz saptanması üzerine yönlendirildi. Fizik muayenesinde 4 cm splenomegali saptanmış. Lökosit:17700/mm³, nötrofil:14200/mm³, Hb:16 g/dl, Htc:%48, trombosit:798000/mm³ saptanmış. Periferik yaymasında %53 nötrofil, %18 miyelosit, %14 metamiyelosit, %6 lenfosit, %6 bazofil, %2 promiyelosit, %1 miyeloblast, bol trombosit saptandı. Periferik kan bcr-abl P210 PCR ile pozitif saptanmış. Kemik iliği biyopsisinde granülositik seri hiperplazisi olmadan hafif retikülin lif artışı, yoğun megakaryositozis gösteren hiperselüler kemik iliği saptanmış. Kemik iliği sitogenetik analizinde 46,XY,t(9;22)(q34;q11) (%100) saptanmış. kronik faz KML tanısıyla imatinib 400 mg/gün başlanmış. Tedavinin 6.ayında tam moleküler yanıt (TMY) elde edilmesine rağmen trombositoz (554000/mm³) sebat etmiş. Tedavinin 6.yılında TMY'lı izlem devam ederken sebat eden trombositoz (677000) ve kot kavsini 3 cm aşan splenomegalisi nedeniyle tarafımızca ilk kez değerlendirildi. Kan sayımında Hb:13 g/dl, Htc:%37, lökosit:6600, nötrofil:4900 idi. Etkin KML tedavisine rağmen trombositozun artarak devam etmesi ve splenomegalinin varlığı KML dışı neoplazileri düşündürdü. JAK2V617F mutasyonu pozitif saptandı. Kemik iliği biyopsisinde eritroid ve granülositik seri normal görünümde, yer yer topluluklar yapan megakaryositlerde artış saptandı. Tüm bu bulgularla JAK2V617F mutasyonu pozitif ET tanısı kondu. Tedavisine 100 mg/ gün asetilsalisilik asit eklendi. Hastada ET'ye bağlı kanama veya tromboz gelişmedi. KML tedavisinin 8.yılında Hb:15 gr/dl, Htc:%45, lökosit:9780, nötrofil:6810, trombosit:680000 saptanmış olup TMY'lı olarak takiptedir.

Tartışma: Tedavi yanıtı KML olgularında öncesinde bilinmeyen JAK2V617F pozitif miyeloproliferatif hastalığın ön plana çıkması, yanıtıcı olarak KML tedavi yanıtı sızlığı olarak değerlendirilebilir. Bu durumda kemik iliği biyopsisi ve moleküler testlerle alternatif ayırıcı tanı araştırılması şarttır. Literatürde JAK2V617F+ miyelofibroz – KML ve polistemi vera - KML birlikteliği olgular bildirilmiş olsa da ET-KML birlikteliği sadece Veronese L.ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Olgumuzda KML ve ET klonunun ne zaman beraber eksprese olduğu net değildir. Olgumuz trombositoz etyolojisinde hem ET hem KML araştırılmasının önemine dikkat çekmektedir.

P59- VENETOKLAKS İLİŞKİLİ LÖKOKLASTİK VASKULİT; OLGU SUNUMU

Atakan Tekinalp¹, Talha Fatih Bekmezci², Naile Kökbudak³, Mustafa Merter¹, Sinan Demircioğlu¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, ²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü

Amaç: Azasitidin–venetoklaks kombinasyonu AML’de (özellikle yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda) sık kullanılan bir seçenektir. Bu olguda, venetoklaks ile ilişkili olabileceği düşünülen nadir bir kutanöz advers olay olan lökoclastik vaskülit (LCV) sunulmaktadır.

Olgu: 62 yaş erkek hasta ateş, halsizlik ve nefes darlığı ile başvurdu; pansitopeni saptandı. Kemik iliği incelemesi ve moleküler bulgularla AML tanısı konuldu (TP53, SF3B1, EZH2 mutasyonları). Yaş ve KOAH öyküsü nedeniyle azasitidin + venetoklaks başlandı. Tedavinin 4. gününde pretibial bölgede belirgin, basmakla solmayan, deriden kabarık ve birleşme eğilimli döküntüler gelişti; tedavi kesildi. Punch biyopsi sonrası metilprednizolon (1 mg/kg/gün) verildi ve 10. günde lezyonlarda belirgin gerileme izlendi. Biyopsi LCV ile uyumlu bulundu; ANA/ANCA, kriyoglobulin ve viral testler negatifti. Steroid kademeli kesildi. Hasta azasitidin monoterapisi ile izlendi; venetoklaks yeniden eklenmedi, döküntü tekrarlamadı ve 6. ayda hematolojik remisyonda idi.

Sonuç: Venetoklaks alan AML hastalarında erken dönemde gelişen cilt lezyonları yalnızca enfeksiyon veya trombositopeniye bağlanmamalı; LCV olasılığı da değerlendirilmelidir. Erken tanı ve uygun yönetim, gereksiz tedavi kesintilerini ve olası sistemik tutulum riskini azaltabilir.

Kaynaklar:

- 1- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617–29.
- 2- Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010 Jan 23;56(1):3–23.
- 3- Çetinarslan T, Türel Ermertcan A, Aydoğdu İ, Temiz P. A rare vasculitis type in a patient with acute myeloblastic leukemia: Annular leukocytoclastic vasculitis as a paraneoplastic syndrome? *Dermatol Ther*. 2020 Nov 14;33(6).
- 4- Mijina Rajer, Brigita Gregoric, Milanka Zivanovic, Erik Skof. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient treated with carboplatin for uterine carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2021;42(1):165.

P60- TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALTINDA KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE EPİGENETİK VE KROMATİN YENİDEN DÜZENLENMESİ İLE OTOFAJI ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİN ORTAYA KONULMASI

Leila Sabour Takanlou¹, Maryam Sabour Takanlou¹, Güray Saydam², Fatma Keklik Karadağ², Osman İlhan³, Zehra Akşit², Veysel Ürün⁴, Zehra Narlı Özdemir⁴, Çığır Biray Avcı¹

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AD, İzmir

³ Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴ İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile yüksek oranda kontrol altına alınabilmesine rağmen, bazı hastalarda tedaviye direnç ve minimal rezidüel hastalık gelişimi gözlenmektedir. Otofaji, lösemik hücrelerin stres yanıtı ve tedaviye adaptasyon mekanizmalarında önemli rol oynayabilmektedir. Son yıllarda epigenetik düzenleyiciler ve kromatin yeniden düzenlenmesi mekanizmalarının, hücre adaptasyon süreçlerinde otofaji ile etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, TKI tedavisi altındaki KML hastalarında epigenetik ve kromatin yeniden düzenlenmesi programları ile otofaji yolları arasındaki etkileşimin transkriptomik düzeyde ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Toplam 30 KML hastası dört grupta incelendi: yeni tanı, imatinib, nilotinib ve dasatinib tedavisi alan hastalar. Periferik kan örneklerinden elde edilen total RNA izole edilerek cDNA sentezi gerçekleştirildi. Gen ekspresyon analizleri kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemi ile gerçekleştirildi. Çalışmada;

Kromatin yeniden düzenlenmesi/epigenetik düzenleyici gen paneli (SWI/SNF, CHD1–4, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, HDAC1, HDAC2, KDM1A, EZH2) ve Otofaji gen ekspresyon array'i (84 gen) kullanılmıştır. Tüm reaksiyonlar teknik tekrarlar halinde çalışılmıştır. Gen ekspresyon düzeyleri, uygun bir housekeeping gen (örn. GAPDH / ACTB) kullanılarak normalize edilmiştir. Göreceli gen ekspresyon düzeyleri $\Delta\Delta Ct$ yöntemi ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) ile hesaplanmış ve sonuçlar kat değişim (fold change) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veya non-parametrik testler (veri dağılımına göre) kullanılmış, çoklu karşılaştırmalarda uygun düzeltme yöntemleri uygulanmıştır. Otofaji gen panelinden elde edilen ekspresyon verileri üzerinden yolak düzeyinde ortalama ekspresyon skorları oluşturulmuş ve epigenetik/kromatin gen ekspresyonu ile otofaji genleri arasındaki ilişkiler korelasyon ve kümeleme analizleri ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: TKI tedavisi alan gruplarda otofaji ile ilişkili gen ekspresyon paternlerinin yeni tanı grubuna kıyasla farklılaştığı ve bu değişimlerin tedavi tipine göre değişkenlik gösterebildiği gözlenmiştir. Kromatin/epigenetik düzenleyici genlerdeki ekspresyon değişimleri ile otofaji array'inden elde edilen yolak düzeyi göstergeleri arasında eşzamanlı düzenlenmeyi düşündüren ilişkiler saptanmıştır. Kümeleme analizleri, hastaların TKI tipine göre otofaji–kromatin/epigenetik imza profilleri açısından ayrışabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, KML'de TKI tedavisi altında otofaji yollarının yalnızca tekil gen düzeyinde değil, otofaji paneli üzerinden yolak düzeyinde değerlendirilebildiğini ve bu otofaji imzalarının kromatin yeniden düzenlenmesi/epigenetik düzenleyici genlerle birlikte değişebileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, TKI'ye adaptasyon süreçlerinde otofaji–epigenetik/kromatin ekseninin olası rolüne dikkat çekmekte ve ileri doğrulama çalışmaları için aday hedefler sunmaktadır.

P61- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİLERİNE BAĞLI HIPPO–YAP SİNYAL YOLUNUN FARKLI DÜZENLENMESİ

Maryam Sabour Takanlou¹, Leila Sabour Takanlou¹, İrem Çankaya¹, Güray Saydam², Fatma Keklik Karadağ², Osman İlhan³, Zehra Akşit², Veysel Ürün⁴, Zehra Narlı Özdemir⁴, Çığır Biray Avcı¹

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AD, İzmir

³ Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴ İzmir Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL füzyon proteininin yol açtığı konstitutif tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) hastalığın temel tedavisini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, farklı TKI'lerin hücrel sinyal yollarındaki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Hippo/YAP sinyal yolu hücrel proliferasyon, hayatta kalma ve stres adaptasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, farklı TKI tedavileri altında KML hastalarında Hippo/YAP yolak bileşenlerinin transkripsiyonel düzeyde farklı düzenlenip düzenlenmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya yeni tanı almış ve imatinib, nilotinib veya dasatinib tedavisi altında izlenen toplam 30 KML hastası dahil edilmiştir. Periferik kan örneklerinden total RNA izolasyonu yapılarak cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Hippo yolak bileşenleri (YAP1, MST1/2, LATS1/2, MOBKL1A/1B TEAD1/2) ve ilişkili hedef genlerin ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemi ile analiz edilmiştir. Gen ekspresyonu uygun bir housekeeping gen kullanılarak normalize edilmiş ve göreceli ekspresyon düzeyleri $\Delta\Delta Ct$ yöntemi ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) ile hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar istatistiksel testlerle değerlendirilmiş ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Hippo/YAP yolak gen ekspresyon paternlerinin TKI tedavisine bağlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. TKI alan gruplarda, yeni tanı grubuna kıyasla yolak bileşenlerinde ve YAP ilişkili hedef genlerde anlamlı değişimler gözlenmiştir. Ayrıca imatinib, nilotinib ve dasatinib grupları arasında da farklı ekspresyon desenleri ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, TKI tedavilerinin Hippo sinyal yolunu tedaviye özgü biçimde modüle edebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Çalışmamız, KML'de farklı TKI tedavilerinin Hippo/YAP sinyal yolunu transkripsiyonel düzeyde farklı biçimlerde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu farklı düzenlenme paternleri, tedaviye adaptasyon ve hücrel yanıt mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Hippo yolunun KML tedavisinde potansiyel bir biyolojik belirteç veya hedef olabileceği düşünülmektedir.

ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merih Yalçiner¹, Efe Cem Erdat¹, Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NET) insidansı son yıllarda artış göstermektedir. Bu çalışmada tek merkez deneyiminde GEP-NET hastalarında tanı anında metastatik hastalık ve nüks/progresyon için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen 66 GEP-NET hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, tümör karakteristikleri, tedavi modaliteleri ve sağkalım verileri kaydedildi. Metastatik hastalık için risk faktörleri lojistik regresyon, progresyonsuz sağkalım (PFS) için Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgu: Medyan yaş 55 (IQR: 46-63) ve kadın hasta oranı %56.1 olarak saptandı. En sık primer lokalizasyonlar pankreas (%37.9), kolorektal (%24.2) ve mide (%22.7) idi. Medyan takip süresi 32 aydı (IQR: 11-52). Tanıda metastatik olan hastaların %95.4'ünde karaciğer tutulumu mevcut olup, bunu kemik (%31.8) ve akciğer (%27.2) metastazları izledi. Tanı anında metastaz oranı grade 1 tümörlerde %20.8, grade 2'de %53.8, grade 3'te %90.9 olarak saptandı. Çoklu değişken analizinde yüksek grade (OR: 8.09, $p < 0.001$) ve pankreatik primer (OR: 22.96, $p = 0.002$) tanıda metastatik hastalık için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Toplam 10 (%15.1) progresyon olayı kaydedildi. Tek değişkenli analizde diabetes mellitus ($p = 0.024$) ve hipertansiyon ($p = 0.037$) progresyon için anlamlı iken; çok değişkenli PFS analizinde hipertansiyon (HR: 8.28, $p = 0.028$) ve pankreas yerleşimi (HR: 8.63, $p = 0.020$) bağımsız prediktörler olarak belirlendi. Üç yıllık PFS oranı lokalize grupta %88.1, metastatik grupta %83.5 olmak üzere genel kohortta %86 idi. İleri evre G1-2 hastalarda somatostatin analogları (%100) ve Lu-177 PRRT (%59), G3 hastalarda ise sitotoksik kemoterapi (%80) başlıca tedavi modaliteleri olarak belirlendi.

Sonuç: GEP-NET'lerde grade ve pankreas lokalizasyonu hem metastaz hem progresyon için önemli risk faktörleridir. Hipertansiyonun prognostik önemi dikkat çekici olup, komorbiditeler ile prognoz arasındaki ilişkinin mekanistik açıklaması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

S2- KOLON KANSERİ TEK MERKEZ DENEYİMİ

Burak Tok¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Kolorektal kanser, en fazla görülen kanserlerden biridir. Ortalama tanı yaşı 66'dır Erkeklerde biraz daha sık izlenir. Tanı anında hastaların %15–25'inde uzak metastaz bulunur. En sık metastaz karaciğere olup bunu akciğer, periton, beyin ve kemik takip eder. Histolojik olarak büyük çoğunluğu adenokarsinomdur. Moleküler açıdan hastaların %10–15'inde (MSI-H), %30-45'inde KRAS mutasyonu, %5–10'unda ise BRAF V600E mutasyonu görülür. Biz de hastalarımızın epidemiyolojik özelliklerini incelemeyi amaçladık. Tümör özelliklerini cinsiyete göre kıyaslamayı hedefledik.

Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran bilgilerine tam olarak ulaşılan 191 kolon kanserli hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların yaşına, cinsiyetine, tümör özelliklerine ve metastaz yerlerine göre epidemiyolojik özelliklerini inceledik. Cinsiyete göre epidemiyolojik özelliklerini kıyasladık. Hastaların yaşam süresi ortalamaları istatistiksel analizi Windows için SPSS 21 (IBM, Armonk, NY, ABD) ile yapıldı.

Bulgu: 191 hastanın yaş ortalamaları 66±17.42'dir. Hastaların 116'sı erkek, 75'i kadındır. 51'inin lezyonu rektumda, 54'ü sigmoidde, 23'ü inen kolonda, 63'ü çıkan kolondadır. Tanı anında hastaların 24'ü evre 1, 48'i evre 2, 71'i evre 3, 48'i metastatiktir. Hastaların 35'inin karaciğer, 18'inin akciğer, 15'inin periton, 33'ünün beyin, 1'inin kemik metastazı mevcuttur. Metastatik hastaların 14'ünün KRAS'ı mutant, 5'inin BRAF'ı mutanttır. Patolojilerin 176'sı adenokarsinom, 15'i müsinöz karsinomdur. 5 hasta MSI-H, 186 hasta MSI stabildir. 6 hasta ileus nedeni ile opere olmuştur. Tümör özellikleri açısından hastaların 45'inin yetersiz lenf nodu, 32'sinin tümör tomurcuklanması, 33'ünün kötü diferansiye tümörü, 32'sinin perinöral invazyonu, 40'ünün lenfovasküler invazyonu mevcuttur. 25 hastanın cerrahi sınırı pozitifdir. Erkekler ve kadınlar tümör özellikleri ve metastaz yerleri bakımından kıyaslandığında perinöral invazyon (p=0.382), lenfovasküler invazyon (p=0.938), yetersiz lenf nodu (p=0.706), tümör tomucuklanması (p=0.177), pozitif cerrahi sınır (p=0.409), karaciğer metastazı (p=0.290), akciğer metastazı (p=0.502), periton metastazı (p=0.422) açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Kötü diferansiyasyon (p=0.036), lenf nodu metastazı (p=0.010), ileus olma durumu (p=0.040) erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Günümüzde kolon kanserinde tarama programları, gelişmiş görüntüleme yöntemleri, cerrahi tekniklerdeki yenilikler, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler sağkalımı belirgin şekilde artırmaktadır. Bizim hastalarımız da cinsiyet, yaş ve tümör özellikleri bakımından genel bilgi ile benzer özellik göstermektedir. Cinsiyete göre tümör özellikleri açısından literatürdeki çalışma sayısı oldukça az olup bu konuda literatüre katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.

S3- VİSMODEGİB : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Müge Kurul Yeniay¹

¹İKÇÜ ATATÜRK EAH

Amaç: Bazal hücreli karsinom (BCC) epidermisin bazal hücre tabakasından kaynaklanır. Tipik olarak, açık tenli bireylerin güneşe maruz kalan bölgelerinde gelişir ve ultraviyole patogeneizde önemlidir. Hücre büyümesi, hedhegog hücre içi sinyal sistemi tarafından düzenlenir ve bu yolun sürekli aktivasyonu BCC oluşumuna neden olur. BCC nadiren metastaz yapsa da, lokal olarak invazivdir. Lokal rekürrens ve doku yıkımı yoluyla geniş morbiditeye neden olabilir. Uygun lokal tedavi ile primer BCC için prognoz mükemmeldir. BCC'lerin yaklaşık %80'i yüz ve boyunda görülür, ancak lezyonlar ellerin arkasında, ön kollarda, sırtta ve alt bacaklarda da bulunabilir. Alt tipler olarak nodüler, superficial, pigmente, morfeiform ve bazosquamos tipleri görülebilir. BCC tedavisinde cerrahi eksizyonel yöntemler, destrüktif yöntemler (küretaj, elektrocerrahi , kriyoterapi, lazer ablasyon, radyoterapi) ve topikal 5-fluorourasil, topikal imiquimod ve vismodegib kullanılabilir. Biz de bu çalışmamızda kliniğimize başvuran vismodegib tedavisi başlanan hastalarımızdaki tek merkez deneyimimizi paylaşmaktayız.

Yöntem: Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2022 yılı itibariyle başvuran lokal tedavi için uygun bulunmayan ve vismodegib tedavisi başlanan 7 hasta dahil edildi. Hastaların epidemiyolojik ve lokal tedavi öyküleri retrospektif olarak geçmiş poliklinik muayene notları taranarak elde edildi. Hastaların aylık poliklinik kontrollerinde tespit edilen yan etkiler incelendi.

Bulgu: Vismodegib tedavisi başlanan hastaların 2'si erkek,5'i kadındı. Median yaş 67,8'di. En yaşlı hastamız 90 yaşında olup en genç hastamız 43 yaşında Gorlin sendromu tanısına sahipti. Hastaların %28'i ECOG 1, %72'si ECOG 0'dı. Hastaların 1'i başvuru öncesi operasyonu kabul etmemiş, diğer tüm hastalar başvuru öncesi çoklu operasyon öyküsüne sahipti. İki hastanın başvuru öncesi lokal radyoterapi öyküsü mevcuttu. Olguların tamamının yüzde lezyonları mevcut olup %85'inin özellikle göz çevresinde lezyonları mevcuttu; bir hastanın yüz dışında ekstremitelerde de yaygın cilt lezyonları mevcuttu. Hastalarda en sık gördüğümüz yan etki iştahsızlık ve kas krampları olup bazı hastalarda kaşlarda dökülmeler de görülmüştür. Bir hastada iştahsızlık ve devamında kilo kaybı sebebiyle tedaviye 3 ay ara verilmiş olup devamında tekrar tedaviye başlandığında iştahsızlık olmadan tedaviyi tolere ettiği görülmüştür. Hastaların hepsi ilaç tedavisine oldukça iyi yanıt vermiş ve lezyonlarda belirgin regresyon tespit edilmiştir. Tüm hastaların tedavisi halen devam etmekte olup kullanım süreleri en uzun 41 ay olduğu tespit edilmiştir. Vakalarımızın hiçbirinde şüana kadar progresyon tespit edilmedi.

Sonuç: Bir hedhegog yolu inhibitörü olan vismodegib, lokal olarak ilerlemiş BCC'li hastalarda klinik aktiviteye sahiptir(1,2). Bu hasta popülasyonunda objektif yanıt oranları yaklaşık %40-70 arasındadır(3,4). Lokal olarak ilerlemiş perioküler BCC'li hastalar için vismodegib, tümör yükünü azaltmak ve gözün cerrahi olarak korunmasına izin vermek için neoadjuvan ortamda da kullanılabilir(5,6). Vismodegib ile literatüre bakıldığında objektif yanıt oranı %69 (%95 CI %66-71) olarak tespit edilmiştir. Yan etkiler hastaların yaklaşık üçte birinde tedavi kesimine sebep olmuş; en çok kas spazmları, tat bozuklukları, iştahsızlık, alopesi görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer yan etkiler görülmüş olup tüm vakalar yanıtlılığı devam etmektedir. Vismodegib lökoregional tedaviye uygun olmayan hem metastatik hem de lokal olarak ilerlemiş BCC hastalığının tedavisinde kullanıma girmiş olup biz de kliniğimizde takip ettiğimiz vismodegib tedavisi alan hastaların özelliklerini, yan etkileri ve yan etki yönetimi ile ilgili deneyimimizi paylaşmak istedik.

S4- EVRE III EKSTREMİTE YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA PERİOPERATİF KEMOTERAPİNİN PATOLOJİK YANIT VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Beliz Bahar Karaođlan¹, Elif Berna K ksoy²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir Şehir Hastanesi,

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Evre III ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında (YDS), tedavinin temelini cerrahi rezeksiyon ve perioperatif radyoterapi (RT) oluşturur. Neoadjuvan RT'nin R0 rezeksiyon oranlarını ve lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir. Bu hastalarda, perioperatif kemoterapinin (KT) uzak metastaz riskini azaltılabileceğine dair veriler bulunsa da, sağkalım üzerine etkisi belirsizdir (1-5). Bu çalışmanın amacı, evre III ekstremitte YDS'li hastalarda perioperatif KT'nin patolojik yanıt, medyan metastazsız sağkalım (mMFS) ve genel sağkalım (mOS) üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Yöntem: Ocak 2016–Aralık 2025 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, evre III ekstremitte YDS tanılı hastalar dahil edilmiştir. Özel histolojik alt tipler (Ewing sarkomu, GIST, rabdomyosarkom vb.) dışlanmıştır. Patolojik yanıt, tam veya parsiyel tümör regresyonu olarak tanımlanmıştır. Patolojik yanıtla ilişkili değişkenler Ki-kare, Fisher's exact testi ve lojistik regresyon analiziyle; mMFS ve mOS Kaplan-Meier ile ve sağkalımı etkileyen faktörler log-rank testiyle değerlendirilmiştir.

Bulgu: Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın medyan yaşı 43 (18–70), %54,2'si kadındı. Histolojik olarak pleomorfik sarkom (%33,3), liposarkom (%25), leiomyosarkom (%20,8) ve sinoviyal sarkom (%12,5) izlendi. Hastaların %83,3'ünde tümör üst ekstremitte yerleşimliydi. Radyolojik değerlendirmede %58,3'ünde tümör çapı >10 cm ve hiçbirinde lenf nodu tutulumu yoktu. Neoadjuvan tedavi (NAT) olarak 14 hastaya (%58,3) RT (±eş zamanlı doksorubisin), 7 hastaya (%29,2) ifosfamid+doksorubisin (İMA) içeren KT ve 3 hastaya (%12,5) hem İMA hem RT verildi. Tüm hastalarda ekstremitte koruyucu cerrahi yapılarak R0 rezeksiyon sağlandı. NAT ile patolojik yanıt 17 hastada (%70,8) izlendi. Yalnız KT ve yalnız RT verilen hastalarda patolojik yanıt oranı sırayla %28,6 ve %85,7 iken, hem RT hem KT alan 3 hastanın hepsinde (%100) patolojik yanıt izlendi. NAT rejimi ile patolojik yanıt arasında anlamlı ilişki saptanırken (p=0.012), regresyon analizinde yalnız KT alanlarda patolojik yanıtın, yalnız RT alanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterildi (OR: 0,067, %95 CI:0,007-0,614, p=0.017). Medyan 40,2 (13,1-113,1) ay takip süresi sonunda mMFS 43,5 ay (95% CI: 17,5–69,5) idi. Perioperatif KT alan ve almayan gruplar arasında mMFS (28,4 ay vs. NA, p=0.381) ve mOS (her iki grup için mOS değerine ulaşılamadı, p=0.259) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, evre III ekstremitte yerleşimli YDS'lerde neoadjuvan tedaviye KT eklenmesinin patolojik yanıt oranlarını artırabileceği gösterilmiştir. Ancak perioperatif tedaviye KT eklenmesinin, MFS veya OS üzerine anlamlı katkısı yoktur. Bu hasta grubunda KT'nin uzun dönem klinik yararını değerlendirmek için daha fazla hastanın dahil edildiği prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

S5- NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ YANITI İLE FLOW SİTOMETRİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gizem Kösem¹, Atike Pınar Erdoğan¹, Yeşim Güvenç Demirağcı¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Amaç: Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık teşhis edilen malignitelerden biri olup, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Küresel çapta her yıl yaklaşık 2,25 milyon yeni vaka teşhis edilmektedir. Meme kanseri taraması ve prognozu için güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmalar, NAKT'nin kanser hastalarında periferik kan lenfosit alt kümelerinin yüzdelerini ve mutlak sayımlarını etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmada amaç NAKT alan meme kanseri hastalarında tedavinin periferik kan lenfosit alt grupları üzerindeki dinamik etkilerini incelemek ve bu immün belirteçlerin, patolojik tam yanıt (pCR) ile olan olası korelasyonlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Ekim 2024 -2025 yılları hastanemiz Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde histopatolojik olarak meme kanseri tanısı almış ve neoadjuvan tedavi başlanan 23 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Hastalardan neoadjuvan kemoterapi öncesi (0.ay), tedavinin 3 ay ve 6 ay sonrasında periferik venöz kanları alınmıştır. Elde edilen örneklerde, periferik kan lenfosit alt grupları akım sitometri (flow sitometri) yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: Neoadjuvan kemoterapi süresince T ve NK hücre alt popülasyonlarında zamana bağlı anlamlı değişimler gözlemlendi. Friedman testi sonuçlarına göre total lenfosit, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD8⁺CD28⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lenfosit ve CD133⁺ lenfositlerin hücre oranlarında doğrusal yönde anlamlı artışlar saptandı (p≤0.002), CD3⁺CD56⁺ NK benzeri ve CD56dimCD16bright NK hücre alt gruplarında ise eğrisel yönde değişim izlendi (p≤0.003). CD56dimCD16brightCD133⁺ ve CD56dimCD16brightCD28⁺CD133⁺ hücre oranlarında doğrusal artış anlamlı bulundu (p<0.05). Tedavi kolları arasında CD3⁻CD56⁺ ve CD56brightCD16⁻ hücre oranlarında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Lojistik regresyon analizinde değerlendirilen immünofenotipik ve klinik parametrelerden hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05), ancak NK ve CD8⁺CD28⁻ T hücrelerinde olay olasılığını azaltıcı eğilim gözlemlendi. Cox regresyon analizinde de anlamlı faktör belirlenmemekle birlikte, CD8⁺ T hücre oranındaki artışın sağkalım açısından koruyucu eğilim göstermesi ve CD56brightCD16⁻ NK hücrelerinin benzer yönde etki göstermesi biyolojik olarak dikkate değer bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi süresince "tedavi öncesi, 3. ay, 6. ay" zaman çizelgesinde lenfosit alt gruplarında gözlenen değişimler, tedavinin immün sistem üzerindeki dinamik etkisini ortaya koymuştur. Tedavi öncesi yüksek NK hücre düzeyleri ve yüksek CD8⁺ T lenfosit oranları, progresyonsuz sağkalım üzerinde koruyucu bir eğilim göstermiştir. Bu durum, doğal ve adaptif antitümöral immün yanıt bileşenlerinin tümör progresyonunu sınırlamadaki rolünü desteklemekte ve bu hücre alt tiplerinin prognostik biyobelirteç potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

S6- METASTATİK MEME, PROSTAT VE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE DENOSUMAB KULLANAN HASTALARDA İSKELET İLİŞKİLİ OLAYLARI ÖNGÖREN FAKTÖRLER: GERÇEK YAŞAM VERİŐİ

Ece Şahin Hafızođlu¹, Ferhat Ekinci¹, Mustafa Őahbazlar¹, Atike Pınar Erdođan¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Amaç: Kemik metastazı olan kanser hastalarında denosumab, iskelet ilişkili olayların (İİO) önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, denosumab tedavisi alan metastatik meme, prostat ve küçük hücreli diş akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda İİO gelişimine etki eden klinik ve laboratuvar faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya kemik metastazı nedeniyle denosumab tedavisi alan 127 hasta dahil edilmiştir. Hastalar takip süresince İİO gelişen (n=64) ve gelişmeyen (n=63) olarak iki gruba ayrılmıştır. Demografik veriler, metastaz bölgeleri ve laboratuvar parametreleri (kalsiyum, albumin, hemoglobin) univariate ve multivariate analizlerle değerlendirilmiştir.

Bulgu: Hastaların %56,7'si meme, %29,1'i prostat ve %14,2'si KHDAK tanılıdır. İİO gelişen grupta 65 yaş altı oranı %71,9, gelişmeyen grupta ise %60,3 olarak izlenmiştir. Vertebra metastazı İİO gelişen grupta %89,1 oranında görülürken, femur metastazı %56,3 oranında saptanmıştır. Univariate analizde bazal kalsiyum (p=0.002), denosumab sonrası en düşük kalsiyum (p=0.062) ve denosumab sonrası en yüksek kalsiyum (p < 0.001) İİO ile ilişkili bulunmuştur. Multivariate analiz sonucunda, karaciğer metastazı varlığı (p=0.035) ve denosumab sonrası ölçülen en yüksek kalsiyum düzeyi (p=0.003) İİO gelişimi için bağımsız prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, denosumab tedavisi alan metastatik kanser hastalarında tedavi sürecindeki kalsiyum yüksekliğinin İİO riskini 5 kattan fazla artırdığını göstermektedir. Özellikle karaciğer metastazı olan ve takipte kalsiyum değerleri yükselen hastaların iskelet sağlığı açısından daha yakından izlenmesi önerilmektedir.

S7- GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Berkan Karadurmuş¹,Gökçe Gül Güneysu¹

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Gastrointestinal Stromal Tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Cerrahi rezeksiyon temel tedavi olsa da, nüks riskinin belirlenmesi ve metastatik evrede ardışık tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) kullanımı sağkalım açısından kritiktir. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen GİST hastalarının klinik özelliklerini, risk sınıflamalarını ve çok basamaklı tedavi yanıtlarını "gerçek yaşam verisi" perspektifiyle sunmayı amaçladık.

Yöntem: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2025 yılları arasında GİST tanısı alan 51 hastadan, verilerine tam ulaşılan 33 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik verileri, AFİP (Miettinen) risk skorları, cerrahi ve sistemik tedavi basamakları ile sağkalım süreleri kaydedildi. İstatistiksel analizlerde sağkalım süreleri için Kaplan-Meier, gruplar arası farklar için Log-rank ve Linear-by-Linear Association testleri kullanıldı.

Bulgu: Hastaların medyan tanı yaşı 59,0 olup, %63,6'sı erkektir. Tümörlerin %54,5'i mide yerleşimli saptanırken, hastaların %63,6'sının AFİP risk skoru yüksek olarak belirlenmiştir. Adjuvan Tedavi: Hastaların %75,8'ine adjuvan imatinib uygulanmış; bu süreçte hastaların %11,5'inde progresyon gelişmiştir. İki hastada (%6) ciddi toksisite (bir vakada dirençli diyare) nedeniyle tedavi kesilmiştir. Metastatik Tedavi Basamakları: 1. Basamak: 14 hasta tedavi almıştır (9 imatinib, 5 sunitinib). Sunitinib alan hastaların tamamı adjuvan tedavi altında progrese olan vakalardır. İmatinib ve sunitinib kollarında ortalama PFS sırasıyla 46,60 aya karşılık 18,51 ay; ortalama OS ise 52,30 aya karşılık 29,14 ay olarak izlenmiş, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. İleri Basamaklar: 2. basamakta 4 hasta (regorafenib ağırlıklı), 3. basamakta 3 hasta (yüksek doz imatinib ağırlıklı) ve 4. basamakta 2 hasta (ripretinib ve regorafenib) tedavi almıştır. Nüks Analizi: AFİP skoru çok düşük ve düşük olan hastalarda nüks izlenmezken; orta riskli grupta %50, yüksek riskli grupta %52,4 oranında nüks saptanmıştır (p=0,038).

Sonuç: Çalışmamızda AFİP risk sınıflamasının nüks gelişimini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü bir araç olduğu doğrulanmıştır. Adjuvan tedavi sırasında progrese olan "primer dirençli" hasta grubunda sunitinib kullanımı, beklendiği üzere daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkilidir. GİST yönetiminde 4. ve 5. basamaklara kadar uzanan çok basamaklı tedavi yaklaşımları, uygun hasta grubunda sağkalım avantajını devam ettirmektedir.

S8- METASTATİK MEME KANSERİNDE CDK 4/6 İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN EN DERİN NÖTROPENİ DÜZEYİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Nagihan Kolkıran¹,Atike Pınar Erdoğan¹,Mustafa Şahbazlar¹,Ferhat Ekinci¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri hormon reseptör pozitif (HR+), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 negatif (HER2-) metastatik meme kanserinde progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımı uzatan (OS) standart tedavilerdir. CDK4/6 inhibitörlerine bağlı nötropenin geri dönüşümlü ve sitostatik özellikte olması, bunun yalnızca bir toksisite değil aynı zamanda tedaviye biyolojik yanıtı yansıtan bir belirteç olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, CDK4/6 inhibitörü sırasında gelişen en derin nötropeni düzeyinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif tek merkezli çalışmaya, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve CDK4/6 inhibitörü (ribosiklib veya palbosiklib) tedavisi alan HR+/HER2- metastatik meme kanseri hastaları dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve tedaviye ilişkin veriler kurumsal hasta kayıtlarından elde edildi. PFS ve OS, Kaplan–Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım ile ilişkili faktörler Cox regresyon analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgu: Toplam 168 hasta analiz edildi. Medyan OS 39.8 ay, medyan PFS ise 20.4 ay olarak hesaplandı. CDK 4/6 inhibitörü tedavisi sırasında gelişen en derin nötropeni düzeyi OS ile anlamlı ilişkili bulundu (HR=1.000; $p=0.040$), ancak PFS ile anlamlı ilişki göstermedi (HR=1.000; $p=0.073$). Buna karşın Grade 1–2 yan etki gelişimi (OS için HR=0.987; $p=0.956$; PFS için $p=0.782$) ve Grade 3–4 yan etki gelişimi (OS için HR=0.798; $p=0.342$; PFS için $p=0.619$) sağkalım ile ilişkili değildi. Kemik koruyucu tedavi durumuna göre genel sağkalımda anlamlı farklılık izlendi ($p=0.020$). Denosumab kullanımı kemik koruyucu almayan hastalara kıyasla daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulundu (HR=1.960; $p=0.011$), ancak zoledronik asit için anlamlı fark izlenmedi (HR=1.043; $p=0.912$). Progresyonsuz sağkalım açısından kemik koruyucu tedavi ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.514$).

Sonuç: CDK4/6 inhibitörü sırasında gelişen en derin nötropeni düzeyi genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Nötropeni derinliği, klasik yan etki derecelendirmesinden bağımsız olarak prognostik önem taşıyabilir. Bu bulgular, CDK4/6 inhibitörlerine bağlı gelişen hematolojik toksisitenin klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

S9- İDRAR CİRCRNA PROFİLLERİ VE DENETİMLİ MAKİNE ÖĞRENMESİ YOLUYLA NON-İNVAZİV MESANE KANSERİ TANISI VE RİSK SINIFLANDIRMASI

Besne Çelik¹, Deniz Bolat², Yağmur Kiraz³, Selahattin Alperen Uysal¹, Burçin Tezcanlı Kaymaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı,

³İzmir Ekonomi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

Amaç: Mesane kanseri (MK), sistoskopi ve idrar sitolojisi gibi invaziv, maliyetli ve sıklıkla duyarlılığı sınırlı tanı yöntemlerine dayanması nedeniyle önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışma, tümör oluşumundaki düzenleyici rolleri giderek daha fazla ortaya konulan dairesel RNA'ların (circRNA'lar), mesane kanserinin tanısında stabil ve non-invaziv biyobelirteçler olarak potansiyelini araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu çalışmada, mesane kanserinde temel sinyal yollarıyla (AKT, VEGF, TGF- β , MAPK/ERK, WNT/ β -katenin) ilişkili idrar circRNA'larının tanısallık ve prognostik değeri incelenmiştir. Sistoskopi uygulanan 50 bireyden (25 mesane kanseri hastası ve 25 kontrol) idrar örnekleri toplanmıştır. Seçilen 15 circRNA'nın ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemi ile analiz edilmiştir.

Bulgu: Elde edilen bulgulara göre, özellikle hsa_circRNA_104348, circRNA-MYLK ve hsa_circ_0017247 olmak üzere diferansiyel olarak eksprese edilen circRNA'lar, kanser pozitif hastaları kontrollerden ayırt etmede anlamlı tanısallık potansiyel göstermiştir. Ayrıca circHIPK3 ve circCEP128, hastaların risk sınıflandırmasını mümkün kılan umut verici prognostik biyobelirteçler olarak öne çıkmıştır. ROC eğrisi analizleri, bu circRNA'ların yüksek tanısallık doğruluğunu ve prognostik değerini doğrulamıştır. Bunun yanında, makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak yapılan öngörücü modelleme, circRNA ekspresyon profillerine dayalı klinik sonuçların sınıflandırılmasında orta düzeyde başarı göstermiştir.

Sonuç: Küçük örneklem büyüklüğü ve fonksiyonel doğrulama eksikliği gibi sınırlılıklara rağmen, bu çalışma idrardaki circRNA'ların mesane kanserinin non-invaziv tanı ve prognozunda yararlı biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, circRNA'ların gelecekte hasta izleminde ve tedavi stratejilerinde potansiyel rolünü vurgulamaktadır.

S10- TESTİS KANSERİNDE PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ (PDW): YENİ BİR PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇ Mİ?

Mehmet Nuri Başer¹, Özge Demirkıran¹, Meltem Demirtaş Gülmez¹, Merve Turan¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Testis kanseri, erkeklerde, yaşamın 2. ve 3. on yılları arasında en sık görülen kanserlerden biridir ve tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. En yaygın histolojik tip germ hücreli tümör olup, seminom ve non-seminom olarak alt histolojik tiplerden oluşur. Testis kanserinde etkin yönetimle, %95'in üzerinde beş yıllık sağkalım oranı ile prognoz mükemmeldir. Prognoz büyük ölçüde histolojiye, uzak tümör yayılımının derecesine ve tümör belirteçlerindeki yükselmelerin derecesine bağlıdır. Trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit boyutu heterojenliğinin bir göstergesini yansıtan trombosit indeksidir. Çeşitli kanser türlerinde prognozu tahmin etmek için potansiyel bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, opere testis kanseri hastalarında ilk defa değerlendirilecek olan PDW'nin prognostik değerini göstermektir.

Yöntem: Çalışmaya 2017-2025 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tanı alan ve verileri mevcut opere Evre 1 ve 2 testis karsinom hastaları dahil edilmiştir. Hasta verilerine, hastane bilgi sistemi aracılığıyla erişilmiştir. Retrospektif olarak demografik ve klinikopatolojik verileri kaydedilmiştir. Veriler SPSS 26.0 kullanılarak analiz edilmiş, PDW için en uygun kesme noktası alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisiyle hesaplanmış, sağkalım verileri Kaplan-Meier analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: Çalışmaya 54 hasta dahil edilmiş, ortalama tanı yaşı seminomda $38,22 \pm 13,33$, non seminomda $30,64 \pm 8,59$ yıldır. ROC analizinde PDW'nin nüksü öngörme gücü düşük bulundu (AUC: 0,541; %95 GA: 0,358–0,724; $p=0,660$) ve optimal cut-off değeri 12,15 olup duyarlılık %71,4 ve özgüllük %51,1 olarak hesaplandı. PDW $\leq 12,15$ grubunda seminom ve non-seminom hastalar arasında klinikopatolojik özellikler açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). PDW $>12,15$ grubunda seminom hastalarda rete testis invazyonu oranı daha yüksek ($p=0,041$), non-seminom hastalarda patolojik nekroz oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,029$). PDW alt gruplarına göre yapılan analizde, her iki PDW grubunda da AFP düzeyleri non-seminom hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer laboratuvar parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tek değişkenli Cox analizinde ECOG performans skoru (HR: 8,220; %95 GA: 1,502–44,983; $p=0,015$) ve lenf nodu tutulumu (HR: 2,728; %95 GA: 1,032–7,210; $p=0,043$) DFS açısından anlamlı bulundu. PDW düzeyi ile hastalısız sağkalım süresi (DFS) arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,662$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, univariate analizde anlamlı bulunan ECOG ve lenf nodu tutulumu modele dahil edildi. Multivariate analizde hiçbir değişken bağımsız prognostik faktör olarak anlamlılığını korumadı. Lenf nodu tutulumu sınırdan anlamlılık gösterdi (HR: 2,564; %95 GA: 0,864–7,604; $p=0,090$). Tüm kohortta ortalama DFS süresi 66,5 ay (%95 GA: 59,4–73,6) olarak hesaplandı ve median DFS süresine ulaşılamadı. Seminom grubunda ortalama DFS 72,9 ay, non-seminom grubunda 60,7 ay idi (log-rank $p=0,243$).

Sonuç: PDW'nin öngörücü bir faktör olarak incelenmesi birçok kanser türünde araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda, PDW'nin malignitedeki rolü farklılık göstermiştir. Yüksek PDW, larinks ve meme kanserinde kötü genel sağkalımla ilişkili iken, erken evre mide kanserinde daha iyi DFS ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. PDW'nin rolünün dokuya bağlı ve kanserle ilişkili inflamasyonla ilgili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda da ilgili olay sayısının düşük olması nedeniyle, bulgularımız kısıtlanmış olabilir. Bu nedenle, PDW'nin testis kanserindeki rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

S11- DDIT3 REARRANJMANI POZİTİF METASTATİK MİKSOİD LİPOSARKOMDA UZUN SÜRELİ TRABECTEDİN KULLANIMI: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR İNCELEMESİ

Fatıma Özkaya Kutluay¹, Atike Gökçen Demiray¹, Burcu Yapar Taşköylü¹, Arzu Yaren¹, Gamze Gököz Doğu¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Miksoid liposarkom (MLS), yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %20'sini oluşturur ve çoğunlukla t(12;16)(q13;p11) translokasyonu sonucu gelişen FUS–DDIT3 gen füzyonu ile karakterizedir.(1)Bu moleküler alt tipin Trabectedin'e belirgin duyarlılık gösterdiği bilinmektedir.Trabectedin, DNA'nın minör oluşuna bağlanarak transkripsiyonu etkileyen ve sitotoksik, anti-anjiyojenik ve immünomodülatör etkilere yol açan deniz kaynaklı bir ajandır.(2)Antrasiklin bazlı tedavi sonrası progresyon gösteren ileri evre yumuşak doku sarkomlarında kullanılmaktadır. Literatürde Trabectedin ile bildirilen medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) genellikle 4–6 ay olup, tedavi süresi çoğunlukla 6–12 kür ile sınırlıdır ve 26 kür üzeri kullanım nadir bildirilmiştir.(3)Progresyon veya intolerans gelişmediği sürece tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (ESMO 2021, NCCN 2024). Bu çalışmada, 47 kür ve 37 aylık kesintisiz trabectedin kullanımı ile izlenen metastatik DDIT3 rearranjan pozitif MLS olgusu sunulmakta ve mevcut literatür ile karşılaştırılmaktadır.40 kür üzeri sürekli uygulama literatürde bildirilmemiştir.

Yöntem: Metastatik MLS'de uzun süreli trabectedin kullanımına ilişkin bildirilen klinik verilerin değerlendirilmesi amacıyla PubMed veritabanında Ocak 2007–Ocak 2026 tarihleri arasında yayımlanan çalışmalar tarandı. Arama stratejisinde “myxoid liposarcoma” ve “trabectedin” anahtar kelimeleri kullanıldı. Arama; İngilizce dilinde yayımlanmış insan çalışmalarını içeren klinik araştırmalar, retrospektif analizler ve olgu sunumları ile sınırlandırıldı. Preklinik çalışmalar yalnızca mekanizma tartışması amacıyla değerlendirildi ve sağkalım analizine dahil edilmedi. Çalışmalarda bildirilen PFS, genel sağkalım (OS) ve maksimum trabectedin kür sayıları kaydedilerek mevcut olgu ile karşılaştırıldı.

Bulgu: Kırk dokuz yaşında erkek hasta, sağ femur orta kesiminde saptanan kitle nedeniyle biyopsi uygulanması sonrası MLS tanısı aldı. Moleküler analizde DDIT3 rearranjanı pozitif saptandı.Evreleme PET-BT'de akciğer metastazları izlendi. Birinci basamakta Ifosfamid–Mesna–Doksorubisin(IMA) protokolü 6 kür, ikinci basamakta Gemcitabin–Oksaliplatin(GEMOX) protokolü 12 kür uygulandı.Progresyon üzerine üçüncü basamakta trabectedin başlandı.Trabectedin 1.5 mg/m² dozunda, 24 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde, 3 haftada bir uygulandı. Hasta halen 37 aydır tedavi altında olup toplam 47 kür trabectedin uygulanmıştır.Tedavi süresince performans durumu korunmuş, anlamlı kümülatif toksisite gözlenmemiş ve radyolojik hastalık kontrolü devam etmektedir. Literatür incelemesinde metastatik MLS'de bildirilen medyan kür sayısının 6–12 olduğu, maksimum kür sayısının 26 ile sınırlı olduğu olduğu görülmüştür.Literatür verileri Tablo:1'de özetlenmiştir. Tablo 1:Metastatik / İleri Miksoid Liposarkomda Trabectedin Kullanımına İlişkin Literatür Özeti Ref Çalışma (Yıl) MLS Hasta Sayısı (n) Çalışma Tipi Medyan PFS (ay) Medyan Kür Maksimum Kür 6 Grosso ve ark., 2007 32 Retrospektif 14 10 23 7 Grosso ve ark., 2009 51 Retrospektif 17 12 26 8 Le Cesne ve ark., 2012 27 Retrospektif 4,1 6 20 9 Takahashi ve ark., 2017 39 Faz II havuz analizi 5,6 8 20 10 Kobayashi ve ark., 2020 140 Çok merkezli retrospektif 17.4 Belirtilmemiş Belirtilmemiş 11 Simetić ve ark., 2021 73 Retrospektif 21.1 Belirtilmemiş Belirtilmemiş 12 Chaigneau ve ark., 2022 11 İki merkezli Retrospektif 13,3 Belirtilmemiş Belirtilmemiş 13 Ohmoto ve ark., 2023 51 Retrospektif 6 Belirtilmemiş 26 3 Poitureau ve ark., 2025 244 Çok merkezli retrospektif 5,3 6,9 30

Sonuç: Preklinik ve klinik çalışmalar, Trabectedin'in FUS–DDIT3 füzyon onkoproteininin transkripsiyonel aktivitesini doğrudan modüle ederek miksoid liposarkomda özgül bir duyarlılık oluşturduğunu ve bu alt tipte yanıt oranlarının diğer yumuşak doku sarkomlarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir.(4,5) Mevcut olguda 47 kür ve 37 aylık tedavi süresi literatürde görüldüğü kadarıyla en uzun süreli bildirimdir. Uzun süreli kullanımda dikkat edilmesi gerekenler: Transaminaz yüksekliği, nötropeni, kreatin kinaz artışı, kardiyak toksisitedir. Bu olguda uzun süreli kullanımın iyi tolere edildiği görülmektedir.

S12- METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ İKİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNDE FARKLI NİVOLUMAB DOZ STRATEJİLERİNİN ETKİNLİK VE MALİYET ANALİZİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Müzeyyen Aslı Ergözođlu¹, Berksoy Şahin¹, Pınar Kum¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilimdalı

Amaç: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKİ) standart dozları, farmakodinamik çalışmalarda gösterilen minimum efektif dozların (reseptör doygunluğu için gereken <0.3 mg/kg gibi) üzerindedir. Özellikle Türkiye gibi sağlık bütçesinin kısıtlı olduğu ülkelerde, "finansal toksisiteyi" azaltmak adına düşük doz uygulamaları gündeme gelmektedir. Bu çalışmada, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ikinci basamak tedavisinde farklı Nivolumab doz rejimlerinin sağkalım ve maliyet üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Kliniğimizde ikinci basamak Nivolumab tedavisi alan 41 metastatik KHDAK hastası retrospektif olarak incelendi. Hastalar aldıkları doza göre üç gruba ayrıldı: • Grup A (Düşük Doz - LD, n=11): Standart dozun altında (<3 mg/kg) alanlar. • Grup B (Standart Doz - SD, n=14): 3 mg/kg doz alanlar. • Grup C (Yüksek/Sabit Doz - HD, n=16): 240 mg sabit doz alanlar. Hastaların demografik verileri, histopatolojik tipleri (25 AdC, 10 SCC, 5 NOS, 1 Pleomorfik), progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS) ve ilaç maliyetleri analiz edildi.

Bulgu: Toplam 41 hastanın (37 erkek, 4 kadın) ortanca sağkalımı 13 ay olarak saptandı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmalı analizde: • PFS: Ortanca PFS süresi LD grubunda 4 ay, SD grubunda 4 ay ve HD grubunda 7 ay olarak izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.699). • OS: Ortanca OS süresi LD grubunda 29 ay, SD grubunda 10 ay ve HD grubunda 27 ay olarak bulundu (p=0.1). LD grubundaki sayısal olarak daha yüksek olan sağkalım, gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. • Maliyet: İlaç maliyet analizi yapıldığında, LD grubunda hasta başı ortalama maliyet 812.034 TL iken; SD ve HD gruplarında maliyetin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, düşük doz Nivolumab uygulamalarının standart ve yüksek dozlarla benzer sağkalım sonuçları sunduğunu göstermektedir. Gruplar arasında PFS ve OS açısından anlamlı bir fark saptanmaması, özellikle sağlık ekonomisinin zorlandığı ve geri ödeme sistemlerinin (SGK gibi) baskı altında olduğu ülkelerde düşük doz stratejisinin bir seçenek olabileceğini desteklemektedir. Klinik etkinlikten ödün vermeden maliyeti düşürmek, hastaların ilaca erişimini sürdürülebilir kılacaktır.

ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- PANKREAS KANSERİNDE BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Emine Bihter Eniseler¹, Ferhat Ekinci¹, Hikmet Akar¹, Atike Pınar Erdoğan¹, Mustafa Şahbazlar¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Amaç: Pankreas kanseri, yüksek mortalite oranları ve sık görülen malnütrisyon ile seyreden agresif bir malignitedir. Bu çalışmada, pankreas kanseri tanılı hastalarda beden kitle indeksinin (BMI) sağkalım üzerindeki prognostik etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen pankreas kanseri tanılı toplam 111 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar verileri ve sağkalım süreleri hasta dosyalarından elde edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Exitus ile ilişkili faktörler önce tek değişkenli, ardından çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. BMI, hem sürekli değişken olarak hem de ≥ 25 kg/m² olacak şekilde kategorik olarak analiz edildi. Çok değişkenli analizde klinik olarak anlamlı değişkenler ile ayarlama yapıldı.

Bulgu: Hastaların ortalama takip süresi 8 ay olup, takip süresince olguların %91'inde exitus gelişti. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde, BMI'nin sürekli değişken olarak artışı mortalite riskinde anlamlı azalma ile ilişkiliydi (HR: 0.944, %95 GA: 0.901-0.989; p = 0.015). Kategorik analizde ise BMI ≥ 25 kg/m² olan hastalarda mortalite riski, BMI ≥ 25 kg/m² mortalite riskinde azalma ile ilişkili olup sınırda bağımsız bir prognostik etki gösterdi (HR: 0.718, %95 GA: 0.402-1.284; p = 0.044). Aynı modelde ECOG performans skoru ≥ 2 olan hastalarda mortalite riskinin bağımsız olarak arttığı saptandı (HR: 2.376, %95 GA: 1.188-4.750; p = 0.014).

Sonuç: Bu çalışma, pankreas kanseri tanılı hastalarda yüksek BMI'nin sağkalım açısından koruyucu bir etki eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgular, pankreas kanserinde nutrisyonel durumun prognoz üzerindeki önemini vurgulamakta ve BMI'nin klinik pratikte kolay uygulanabilir bir prognostik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

P2- METASTATİK MEME KANSERİNDE TRASTUZUMAB EMTANSİN İLE TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Nagihan Kolkıran¹,Atike Pınar Erdoğan¹,Mustafa Şahbazlar¹,Ferhat Ekinci¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Trastuzumab emtansin (T-DM1), daha önce HER2'ye yönelik tedaviler sonrası progresyon gelişen HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarında, randomize kontrollü çalışmalarda anlamlı klinik yarar sağlamıştır. Ancak rutin klinik uygulamada tedavi edilen hasta popülasyonu, klinik çalışmalara dahil edilen hastalardan farklı özellikler gösterebilmektedir. Bu çalışmada, HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarında T-DM1 tedavisinin gerçek yaşam koşullarındaki etkinlik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif tek merkezli gerçek yaşam çalışmasına, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve T-DM1 tedavisi alan HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastaları dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve tedaviye ilişkin veriler kurumsal hasta kayıtlarından elde edildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS), Kaplan–Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım ile ilişkili faktörler Cox regresyon analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tedaviye bağlı advers olaylar, Mevcut Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) doğrultusunda sınıflandırıldı.

Bulgu: Toplam 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların medyan tanı yaşı 57,5 yıl (IQR: 49,0–63,2) idi. Hastaların %65,4'ünde kemik, %30,8'inde beyin ve %67,3'ünde lenf nodu metastazı mevcuttu; toplam %65,4'ü T-DM1 tedavisini ilk iki basamakta aldı. Kaplan–Meier analizlerinde, PFS 11,3 ay, OS ise 28,6 ay olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım için yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde T-DM1 kür sayısı artışı progresyon riskinde azalma ile ilişkili bulundu (HR: 0,905; $p < 0,001$). Genel sağkalım analizlerinde tek değişkenli analizde beyin metastazı (HR: 2,638; $p = 0,009$), kemik metastazı (HR: 2,573; $p = 0,033$) ve T-DM1 kür sayısı (HR: 0,951; $p = 0,022$) OS ile anlamlı ilişkili bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise kemik metastazı varlığı OS açısından bağımsız prognostik faktör olarak belirlendi (HR: 3,983; $p = 0,045$). Tedaviye bağlı en sık advers olaylar trombositopeni (%19,2) ve transaminaz yüksekliği (%15,4) idi ve derece 3–4 advers olay izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışma, metastatik meme kanseri hastalarında T-DM1 tedavisinin gerçek yaşam koşullarında etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Kabul edilebilir güvenilirlik profili ve rutin klinik uygulamadaki uygulanabilirliği, T-DM1'in günlük pratikte önemli bir tedavi seçeneği olarak yerini koruduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, gerçek yaşam deneyiminin klinik karar süreçlerine katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

P3- ZOLBETUKSİMAB İLİŞKİLİ TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Güneş Dorukhan Çavuşoğlu¹, İsmail Oğuz Kara¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD

Amaç: Zolbetuksimab, claudin 18 izoform 2'yi (CLDN18.2) hedefleyen kimerik bir monoklonal antikordur; CLDN18.2, normal mide mukoza hücrelerinde eksprese edilen ve mide ile gastro-özofageal bileşke adenokarsinomlarının çoğunda korunan bir proteindir. Zolbetuksimab, CLDN18.2'ye bağlanarak antikör-bağımlı hücrel sitotoksositeye ve kompleman-bağımlı sitotoksositeye yol açar. Biz burada, bilindiği kadarıyla literatürde ilk kez görülen, tek doz zolbetuksimab'la aynı gün içinde tümör lizis sendromu (TLS) gelişen hastamızı sunmaktayız.

Yöntem: 47 yaşında hipertansiyon, hiperlipidemi ve sağ nefrektomi geçmişi olan erkek hastamıza, inferior MI geçirmesi üzerine koroner stentler yerleştirilmiş; ardından karın ağrısı başlamış ve endoskopik görüntülemeler yapılmış. Mideden alınan biyopsi mide adenokarsinomu olarak sonuçlanmış. Patoloji: HER-2: (-), MSI-S, CPS: %5-10 ve claudin 18.2: %100'e yakın kuvvetli membranöz pozitif olarak raporlanmış. Tarafımıza başvuran hastamızın PET/BT görüntülemesi yapıldı: Mide fundus-korpusta primer kitle; karaciğerde bilobar çok sayıda metastazlar; sol supraklavikular ve posterior mediasten ile batında yer yer konglomere çok sayıda metastatik LAP'lar görüldü. Tedavi için servise yatırılan hastamıza 1 kür mFOLFOX6 rejimi verildi, takiplerinde sağ alt ekstremitede DVT ve midedeki kitleye bağlı kanamayla melena gelişti. Bir sonraki mFOLFOX6'nın yanına, ilacın temin edilmesiyle beraber zolbetuksimab verilmesi planlandı. İlk kürden 15 gün sonra 1600 mg zolbetuksimab infüzyonu uygulandı ve infüzyonun sonunda hastamızda dispne gelişmesi üzerine FOLFOX verilmedi. Biyokimyasında: Fosfor, AST, LDH, potasyum, ürik asit, BUN ve kreatininde belirgin artış olurken kalsiyum ve diürezde azalma oldu. Tedaviden önce allopurinol başlanarak profilaksi hedeflenmesine rağmen ürik asit düzeylerinde artış oldu. Hemodiyalize alınan hastamız, hipotansif olması üzerine YBÜ'ye devredildi ve hemodiyalizasyon'a geçildi. GKS'si düşünce ve üçlü vazopressöre rağmen hipotansif ve dispneik olunca entübe edildi. Kardiyak arrest gelişen hastamız CPR'a yanıt vermedi.

Sonuç: TLS, büyük miktarda tümör hücrelerinin parçalanması sonucu potasyum, fosfat ve nükleik asitlerin sistemik dolaşıma salınmasıyla ortaya çıkan onkolojik bir acil durumdur. Solid tümörlerde tümör lizis sık görülmemektedir ve bildiğimiz kadarıyla literatürde zolbetuksimab infüzyonunun hemen ardından gelişen bir TLS vakası bulunmamaktadır. Biz bu vakayı paylaşarak zolbetuksimab alacak hastalarda TLS açısından dikkatli olunması ve hipouremik ajanlarla profilaksinin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktayız.

P4- MERKEL HÜCRELİ KARSİNOMDA KLİNİK HETEROJENİTE: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ

Selda Çakın Ünnü¹

¹Pamukkale Üniversitesi , Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

Amaç: Merkel hücreli karsinom (MHK), nadir görülmesine karşın agresif seyirli bir kutanöz nöroendokrin tümördür ve özellikle ileri yaş popülasyonda ortaya çıkmaktadır. Yüksek rekürrens ve metastaz riski nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi kritik öneme sahiptir. Yeni tedaviler ile metastatik hastalıkta sağkalımı anlamlı ölçüde iyileşmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen beş Merkel hücreli karsinom olgusunun klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve sonuçlarının sunulması amaçlandı.

Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde izlenen MHK tanısı alan beş hastanın demografik verileri, tümör lokalizasyonları, evreleri, uygulanan tedaviler ve klinik seyirleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgu: Vaka 1:N.Ç.Yetmiş üç yaşında kadın hastada Ekim 2023'te sol göz kapağında gelişen kitle biyopsisi Merkel hücreli karsinom olarak raporlandı. Evreleme amacıyla yapılan PET-BT'de servikal lenf nodu metastazı saptandı. Metastatik hastalık olarak değerlendirilen hastaya pembrolizumab tedavisi başlandı. Tedavi altında belirgin radyolojik yanıt elde edilen hastanın tedavisi halen devam etmekte olup klinik durumu stabildir. Vaka 2:İ.A.Seksen üç yaşında erkek hastaya Eylül 2022'de sol el beşinci parmakta yer alan lezyon nedeniyle eksizyonel biyopsi yapıldı ve Merkel hücreli karsinom tanısı konuldu.Tümör 1,5 cm ve cerrahi sınırları temiz saptandı. PET-BT'de metastatik tutulum izlenmeyen hasta adjuvan tedavi planlanmadı. İzleme alındı. Hasta yaklaşık 30 ay hastalısız takip edildikten sonra 16 Nisan 2025 tarihinde malignite dışı nedenlerle eksitus oldu. Vaka 3:A.G.Doksan üç yaşında kadın hastaya Eylül 2021'de alın bölgesindeki cilt lezyonundan yapılan biyopsi sonrası Merkel hücreli karsinom tanısı konuldu. PET-BT'de lokal veya uzak metastaz saptanmadı. İleri yaş ve komorbid özellikler nedeniyle tedavisiz izlem tercih edildi. Hasta halen sağ olup takiplerinde hastalık progresyonuna dair bulgu izlenmemektedir. Vaka 4:A.TSağ gluteal bölgede saptanan kitleye eksizyonel biyopsi yapılan hastada Merkel hücreli karsinom tanısı konuldu. PET-BT'de inguinal lenf nodu ve sağ parietal kemikte metastaz saptanması üzerine hasta metastatik hastalık olarak değerlendirildi ve avelumab başlandı. Tedavi ile belirgin yanıt elde edilmiş olup hastanın tedavisi halen devam etmektedir. Vaka 5:D.K.Elli dokuz yaşında kadın hasta sağ el beşinci parmakta ağrılı lezyon nedeniyle başvurdu. Lezyon total eksize edildi ve patoloji sonucu Merkel hücreli karsinom olarak raporlandı. Cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle adjuvan radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası değerlendirmelerde rezidü hastalık saptanmadı. Takiplerine devam edilmektedir.

Sonuç: Merkel hücreli karsinom ileri yaşta görülmesi nedeniyle tedavi kararları çoğu zaman performans durumu ve komorbiditeler doğrultusunda bireyselleştirilmelidir. Olgu serimiz, lokal hastalıkta cerrahi sonrası dikkatli izlemin seçilmiş hastalarda yeterli olabileceğini, metastatik evrede ise immünoterapinin ileri yaş grubunda bile etkili ve tolere edilebilir bir seçenek sunduğunu göstermektedir. Özellikle ileri yaş bir hastada progresyonsuz izlem sağlanması, tedavi kararlarında kronolojik yaştan daha çok biyolojik yaşın dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir

P5- NÖROBLASTOMA KÖKENLİ SH-SY5Y HÜCRELERİNDE OKSİDATİF STRES İLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER MODELİNDE YEŞİL SENTEZLENEN KARBON KUANTUM NOKTALARININ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ezgi Vural¹, Besne Çelik², Nurcan Gümüş³, Arman Rostamlou², Beren Yıldız², Sezgi Kıpçak², Ebru Kocadağ Zorbaz², Gülşah Şanlı Mohamed¹, Burçin Tezcanlı Kaymaz²

¹İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, ²Ege Üniversitesi, ³Bakırçay Üniversitesi

Amaç: Bu çalışmada kullanılan SH-SY5Y hücre hattı, insan nöroblastoma kökenli olup yüksek proliferatif kapasitesi ve belirgin stres yanıt mekanizmaları nedeniyle oksidatif stres ve hücre ölümü çalışmalarında yaygın olarak tercih edilmektedir. Kanser kökenli yapısı, hücresel sağkalım, apoptotik yollar ve redoks dengesi gibi onkoloji ile doğrudan ilişkili mekanizmaların incelenmesine olanak sağlamaktadır. Retinoik asit ile farklılaştırıldığında nöronal fenotip kazanması ise nörodejeneratif süreçlerin kontrollü biçimde modellenmesini mümkün kılmaktadır. Alzheimer hastalığı, sinir hücrelerinde artmış oksidatif stres ve nöronal kayıpla karakterize kronik bir nörodejeneratif bozukluktur. Oksidatif stres modelleri, yeni tedavi ajanlarının nöroprotektif etkilerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, SH-SY5Y hücrelerinde H₂O₂ ile oluşturulan oksidatif stres temelli Alzheimer benzeri hasar modelinde, ısırgan otu (*Urtica dioica*) tohumundan yeşil sentez yöntemiyle elde edilen, biyoyumlu özellikleri, yüksek antioksidan potansiyeli ve düşük toksisite profili nedeniyle nöroprotektif ajanlar olarak öne çıkan karbon kuantum noktalarının (CQD) hücresel sağkalım, apoptotik yanıt ve redoks dengesi üzerindeki etkilerini bütüncül olarak araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: ısırgan otu tohumu aktardan satın alınmış, toz haline getirilmiş ve hidrotermal yöntem ile CQD'ler sentezlenmiştir. Yüzey özellikleri; DLS, XRD, EDX, SEM, FTIR, UV-VIS ile karakterize edilmiştir. Hücresel analizlerde RA ile farklılaştırılmış SH-SY5Y hücrelerinde H₂O₂ ile model oluşturulmuştur. CQD etkisi; hücre canlılığı (WST-8), apoptoz (Annexin V/PI), hücre içi ROS düzeyi (H₂DCFDA) ve Alzheimer ile ilişkili genlerin (APP, PSEN1, PSEN2, MAPT) qRT-PCR ile ekspresyon analizi üzerinden değerlendirilmiştir.

Bulgu: Sentezlenen CQD'ler -19.3 mV zeta potansiyel değeri ile iyi elektrostabilite göstermiştir. EDX analizinde baskın elementler karbon (%67,06) ve oksijen (%18,69) olarak belirlenmiş; XRD amorf karbon yapıyı doğrulamıştır. SEM analizinde ortalama parçacık boyutu ~18 nm olarak saptanmıştır. FT-IR sonuçları yüzeyde -OH, -COOH ve -NH₂ gibi fonksiyonel grupların varlığını göstermiştir. Maksimum floresans emisyonu 390 nm'de elde edilmiş ve kuantum verimi %11,8 olarak hesaplanmıştır. RA ile nöronal farklılaşma sağlanmış; H₂O₂ uygulaması sonrası model grubunda APP (1.4 kat), PSEN1 (3.55 kat), PSEN2 (2.62 kat) ve MAPT (2.11 kat) ekspresyonlarında anlamlı artış gözlenmiştir (p<0.05). Model grubunda hücre canlılığı %52,49'a düşerken (p<0.001), CQD uygulaması 500 µg/mL dozunda viabiliteyi %199,02'ye yükseltmiştir (p<0.001). Apoptoz oranı model grubunda %60,9'a çıkmış; 500 µg/mL CQD ile %16,7'ye düşmüştür (p<0.001). ROS düzeyleri modelde 2 kat artmış (p<0.01), CQD sonrası 5 kat azalmıştır (p<0.001). CQD ayrıca APP, PSEN1, PSEN2 ve MAPT ekspresyonlarını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Gen ekspresyon ve PPI analizleri, CQD'nin oksidatif stres (SOD2, GSTP1, GSTM1), apoptoz (BCL2, BAX, CASP3/8) ve hücre sağkalımı (AKT1, NFKB) ile ilişkili yolları modüle ettiğini; özellikle AKT1-CASP3-BCL2 ekseninde merkezlenen düzenleyici ağ üzerinden fenotipik iyileşmenin gerçekleştiğini göstermiştir.

Sonuç: Yeşil sentezlenen ısırgan otu tohumu CQD'leri, nöroblastoma kökenli SH-SY5Y hücrelerinde oluşturulan oksidatif stres modelinde hücre canlılığını artırmış; artmış ROS üretimi ve apoptozu baskılamıştır. Ayrıca Alzheimer ile ilişkili gen ekspresyonlarını azaltarak redoks-apoptoz-hücre sağkalım ekseninde moleküler modülasyon sağlamıştır. Bu bulgular, bitki kaynaklı CQD'lerin kanser kökenli hücre hattında oksidatif stres ve hücre ölüm mekanizmalarını düzenleyebilen biyoyumlu nanomalzemeler olarak translasyonel potansiyel taşıyabileceğini göstermiştir.

P6- KRONİK İNFLAMASYONUN GENOMİK STABİLİTEYE ETKİSİ: NÖROMİYELİTİS OPTİKA (NMOSB) MODELİNDE HIZLANMIŞ TELOMER KISALMASI

**Emine Çoban¹, Özgül Ekmekçi², Nur Yüceyar², Cumhuri Gündüz¹, Bedriye Karaman²,
Nur Selvi Günel¹**

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

Amaç: Telomerler kromozomların uçlarında bulunan koruyucu yapılardır. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB) santral sinir sisteminin demyelinizan hastalıklarından biridir. Nörödejeneratif hastalıklarda daha önce yaşa ve inflamasyona bağlı telomer kısalması tespit edilmiştir. Bu çalışmada Aquaporin-4 antikör pozitif NMOSD içerisinde bulunan grubun lökosit telomer uzunluklarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda hasta grubu olarak, NMOSD tanılı 29 (24 Kadın- 5 Erkek) yer almaktadır. Söz konusu hasta grubu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bilim Dalı Polikliniği' ne başvuran NMOSB tanı kriterlerine göre tanısı doğrulanmış hastalardan AQP-4 IgG pozitif olanlar seçilmiştir. Gönüllü onam formu imzalatılmış 16 (12 Kadın- 4 Erkek) sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden onamları ile birlikte periferik kanları alındı. Hastalardan edinilen kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrası gerçek zamanlı PZR reaksiyonu ile lökosit telomer uzunluğu ölçümü gerçekleştirilmiştir. Lökosit telomer uzunlukları Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit (ScienceCell) ile çalışıldı, hastaların yaşlarına göre normalize edildi ve sonuçlar kbp olarak verildi.

Bulgu: Yaşa Göre Normalize Lökosit Telomer Uzunluk Analizi NMOSB tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubunun yaşa göre normalize edilen lökosit telomer uzunlukları qPCR yöntemiyle karşılaştırıldı. Elde edilen veriler, her iki grup arasında belirgin bir fark olduğunu göstermektedir. NMOSB grubunda ortalama telomer uzunluğu $1,05 \pm 0,60$ kbp (medyan 1,09 kbp, 0,06- 2,26 kbp) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ortalama telomer uzunluğu $1,63 \pm 1,14$ kbp (medyan 1,54 kbp, 0,17- 4,49 kbp) olarak saptanmıştır. NMOSB grubunda ortalama telomer uzunluğu, kontrol grubuna göre 1,55 kat azalmıştır. Bu sonuçlar, NMOSB olgularında kontrol grubuna kıyasla daha kısa bir telomer uzunluğu dağılımına işaret etmektedir. Aynı zamanda, NMOSB grubunda ölçülen telomer uzunluklarının genel olarak kontrol grubuna oranla kısaldığı görülmektedir.

Sonuç: Süregelen sistemik enflamasyon, lökositlerde replikatif stresi artırarak, telomer kısalmasını hızlandırır; çalışmamız sonucunda telomer uzunluğu ve NMOSB'nin sebep olduğu enflamasyon ile ilişkili olduğu ancak bu bulgunun daha geniş hasta grubu ile çalışılması doğrulanmasının gerektiği önerilmektedir.

P7- KHDAK'DE CİSPLATİN DİRENCİNİN İN VİVO VALİDASYONU: GPR89 VE PUF60 GENLERİNİN KSENOGRAFT FARE MODELLERİNDEKİ ROLÜ

Büşra Bara Özcan¹, Hale Güler Kara², Eda Doğan¹, Ece Çakıroğlu³, Ali Veral⁴, Şerif Şentürk³, Vildan Bozok¹, Buket Kosova¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, ²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, ³Dokuz Eylül Üniversitesi, İBG, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji AD, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde karşılaşılan en büyük engellerden biri, mortaliteyi artıran cisplatin direncidir. Bu direncin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha önce laboratuvarımızda gerçekleştirilen tüm genom kapsamlı CRISPR/Cas9 taramaları ve in vitro fonksiyonel analizler sonucunda, cisplatin direnciyle ilişkili olduğu saptanan aday genler GPR89A ve PUF60 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, söz konusu aday genlerin cisplatin direnci üzerindeki etkilerini ve biyolojik rollerini, in vivo fare ksenograft akciğer kanseri modelleri kullanarak doğrulamak ve direnç mekanizmalarına yönelik yeni terapötik hedefler tanımlamaktır.

Yöntem: Çalışmanın temelini, ekibimizce yürütülen (TOA-2021-22673) tüm genom kapsamlı CRISPR/Cas9 genetik taraması oluşturmaktadır. Bu tarama ile cisplatin direncinden sorumlu aday genler olarak tanımlanan GPR89A ve PUF60'ın, in vitro nakavt (KO) modellerinde hücre duyarlılığını artırdığı, apoptozu indüklediği ve migrasyonu baskıladığı öncül çalışmalarımızla gösterilmiştir. Bu bulguların in vivo validasyonu için; Calu-1 (Parental, GPR89A-/- ve PUF60-/-) hücre hatları ksenograft modeller oluşturmak üzere nude farelere subkutan yolla enjekte edilmiştir. Tümör hacmi belirli bir eşığe ulaşan farelerde cisplatin tedavi protokolü başlatılmış, süreç boyunca tümör gelişimi ve sağkalım takibi yapılmıştır. Deney sonunda kurban edilen deneklerden alınan tümör dokularında; protein ekspresyon düzeyleri Western Blot ile, proliferasyon kapasitesi Ki-67 immünohistokimyasal analiziyle ve doku morfolojisi H&E boyama yöntemleriyle incelenerek moleküler validasyon gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: Yapılan doz optimizasyonu sonucunda, ksenograft modellerinde optimal tümör oluşumu 10x106 hücre dozu ile sağlanmıştır. Cisplatin tedavisi (3 mg/kg) sonrası yapılan makroskobik değerlendirmelerde, gruplar arasında tümör hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış; tümör progresyonunun devam ettiği gözlenmiştir. Moleküler düzeydeki analizlerde, hedef proteinlere özgü antikorların konak (fare) dokularıyla çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle Western Blot verileri değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ancak, immünohistokimyasal analizler sonucunda GPR89A-/- grubunda, kontrol grubuna kıyasla Ki-67 proliferasyon indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (p=0.0363). PUF60-/- grubunda ise proliferasyon açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). H&E boyamaları, kontrol gruplarına kıyasla tedavi gruplarında nekrotik alanların daha belirgin olduğunu ve GPR89A eksikliğinin cisplatin yanıtı altında hücre proliferasyonu baskılayıcı bir etki yarattığını göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışma, cisplatine dirençli KHDAK modellerinde GPR89A ve PUF60 genlerinin in vivo rollerini değerlendiren önemli bir prelinik platform sunmaktadır. Elde edilen en çarpıcı bulgu, GPR89A nakavtının tümör proliferasyonunu (Ki-67) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde baskılamasıdır (p = 0.0363). Bu durum, GPR89A'nın dirençli hücrelerde hücre döngüsü regülasyonu için kritik bir hedef olabileceğini göstermektedir. PUF60 grubunda benzer bir etkinin gözlenmemesi ise, bu genin etkisinin hücre içi kompensatuar mekanizmalarla telafi edilebileceğini düşündürmektedir. Histopatolojik analizlerde tedavi gruplarında nekroz oranlarının artışı, genetik müdahalenin tümör stres yanıtlarını tetikleyerek antitümöral etkiyi desteklediğini göstermiştir. Protein analizlerindeki teknik kısıtlılıklar ve artan maliyetler nedeniyle örnek sayısının sınırlı kalması, çalışmanın istatistiksel gücünü etkilemiş olsa da; GPR89A'nın proliferatif kapasite üzerindeki baskılayıcı etkisi net bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, bu veriler GPR89A'nın cisplatin direncini kırmaya yönelik yeni bir terapötik aday olduğunu kanıtlamakta ve gelecekteki fonksiyonel çalışmalar için yön gösterici bir temel oluşturmaktadır.

P8- ALFA-MANGOSTİNİN 5637 MESANE KANSERİ HÜCRE HATTINDA HÜCRE DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ayşegül Dalmızrak¹, Çağla Kayabaşı¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Mesane kanseri, hücre döngüsü kontrol mekanizmalarındaki bozulmalar ile karakterize edilen yaygın bir malignitedir. Siklin D1/CDK4 kompleksi, E2F1 transkripsiyon faktörü ve CDK inhibitörleri p21 ve p27, G1/S geçişinin temel düzenleyicileri arasında yer almaktadır. Doğal bir ksanton türevidir olan α -mangostinin çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif ve hücre döngüsünü durdurucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, α -mangostinin insan mesane kanseri 5637 hücre hattında hücre döngüsü ile ilişkili genlerin ekspresyonları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İnsan mesane kanseri 5637 hücre hattı uygun kültür koşullarında çoğaltıldı. Hücreler önceden belirlenen doz ve sürede (IC50: 9,7 μ M, 72 saat) α -mangostin ile muamele edildi. Kontrol grubu herhangi bir ajan uygulanmayan hücrelerden oluşturuldu. Total RNA izolasyonunu takiben cDNA sentezi gerçekleştirildi ve ilgili genlerin (p27, p21, E2F1, CDK4 ve Siklin D1) mRNA ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemi ile analiz edildi. Gen ekspresyon düzeyleri uygun referans gen (ACTB) kullanılarak normalize edildi ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile kat değişimleri hesaplandı. Ekspresyon seviyelerinde gözlenen 2 kat ve üzeri artış / azalışlar ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgu: α -mangostin ile muamele edilen 5637 hücrelerinde hücre döngüsü düzenleyici gen ekspresyonlarında belirgin değişiklikler saptandı. CDK inhibitörü olan p27 gen ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla 4,47 kat arttığı belirlendi. Buna karşılık, hücre döngüsünün G1/S geçişinde rol oynayan E2F1, CDK4 ve Siklin D1 gen ekspresyonlarının sırasıyla 72,9 kat, 27,04 kat ve 16,42 kat baskılandığı tespit edildi. p21 gen ekspresyonunda ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu sonuçlar, α -mangostinin özellikle p27 artışı ve E2F1/CDK4/Siklin D1 baskılanması üzerinden hücre döngüsü progresyonunu inhibe edebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, α -mangostinin 5637 mesane kanseri hücre hattında hücre döngüsü düzenleyici temel genleri anlamlı düzeyde modüle ettiğini göstermektedir. p27 ekspresyonundaki artış ve E2F1, CDK4 ile Siklin D1 ekspresyonlarındaki belirgin baskılanma, α -mangostinin G1/S geçişini inhibe ederek antiproliferatif etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, α -mangostinin mesane kanserinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek moleküler düzeyde ön veriler sunmaktadır.

P9- UTERİN LEİOMYOSARKOMUN SİSTEMİK PROGRESYONUNDA ATİPİK BİR DURAK: ORBİTAL METASTAZ

Ali Himmet Çakmak¹, Semra Taş², Bedriye Yıldız², Gamze Serin Özel², Ceren Mordağ Çiçek², Şeyma Ala Enli², Selda Çakın Ünnü², Işıl Kılınç², Fatıma Özkaya Kutluay², Burcu Yapar Taşköylü², Atike Gökçen Demiray², Gamze Gököz Doğu², Arzu Yaren²

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

Amaç: Leiomyosarkom; uterus, mide, ince bağırsak, retroperiton ve vasküler yapılardan köken alan nadir bir mezankimal malignitedir. Tedavide temel yaklaşım cerrahi rezeksiyondur. Metastatik potansiyeli yüksek olan bu tümörde, orbita tutulumu primer veya metastatik olarak izlenebilir.

Bulgu: 61 yaş kadın, ek komorbiditesi olmayan hasta, postmenozal anormal kanama ile kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurmuş ve total abdominal histerektomi +bilateral salphingooferektomi (TAH+BSO) operasyonu yapılmış. Operasyon patolojisi; leiomyosarkom , tümör çapı 8 cm, cerrahi sınırlar sağlam olarak raporlanmış. Evre 2(T2NOM0) olarak değerlendirilmiş ve takibe alınmış. Operasyondan 4 ay sonra boyunda şişlik ve çift görme şikayetiyle onkoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın boyundaki kitleden yapılan eksizyonel biyopsi sonucu malign mezenkimal tümör, leiomyosarkom ile uyumlu olarak raporlandı. Orbita MRG'de sol orbita inferiomedialinde 37x25x20 mm yumuşak doku ve PET BT'de sol orbita posteriorunda yaklaşık 27x22 mm boyutlu kitlesel lezyon (metastaz) (SUVmax: 14.83), Sağ gluteal kaslar içerisinde yaklaşık 23.6x17 mm boyutlu nodüler lezyon (SUVmax: 12.83), multiple kemik metastazı saptandı. Göz hastalıklarına konsülte edildi cerrahi eksizyon önerilmedi. Hastaya dosetaksel+gemsitabin tedavisi planlandı. 3 kür sonra tedavi yanıt değerlendirmesi için çekilen orbita MRG 'de sol orbitadaki kitlenin boyutlarında (27x13x10 mm) küçülme, PET BT' de sol orbitadaki odağın F-18 FDG tutulumunda azalma izlendi. Hastaya toplam 9 kür gemsitabin + dosetaksel tedavisi verildi, ardından idame olarak tek ajan gemsitabin ile devam edildi. Son çekilen PET-BT'de progresyon saptanması üzerine antrasiklin tabanlı kemoterapi planlandı. Hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: Leiomyosarkom, temel olarak düz kas dokusundan köken alan malign bir tümördür. En sık uterus, gastrointestinal sistem, retroperiton ve vasküler yapılarda izlenmesine rağmen; vücudun farklı bölgelerindeki düz kas yönünde farklılaşma yeteneğine sahip mezenkimal kök hücrelerden de olarak gelişebilir. Genellikle orta ve ileri yaş grubundaki kadınlarda insidans gösteren bu durumun, tanı anındaki medyan yaşı yaklaşık 64 olarak saptanmıştır. Leiomyosarkomlar hızlı büyür ve metastaz yaygındır. Nüks oranı yüksek olup, prognoz kötüdür. Orbital leiomyosarkomlar çok nadirdir. Primer veya metastatik olabilir. Primer orbital leiomyosarkomların vasküler veya sempatik düz kaslardan geliştiği düşünülmektedir. Spesifik klinik belirtileri yoktur. Erken dönemde ekzoftalmus, görme kaybı, diplopi, göz hareketlerinde kısıtlılık ve ödem görülebilir. Tanı, leiomyosarkom öyküsü, orbital görüntüleme, orbital kitlenin eksizyonu ile konur. Nadir de olsa, leiomyosarkom orbital kitle ayırıcı tanısında düşünülmeli ve uterus leiomyosarkomun orbitaya metastaz yapabileceği unutulmamalıdır.

P10- ACY-1083'ÜN PRİMER VE REKÜRREN GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE HDAC6 VE WNT/ B-KATENİN SİNYAL YOLAĞI ÜZERİNDEKİ İNHİBE EDİCİ ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

İrem Yıldırım¹, Elham Shahriyari¹, Asghar Khalilnezhad¹, Çiğır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Glioblastoma (GBM)'da etkileri araştırılmamış olan HDAC6 inhibitörü ACY-1083'ün primer ve rekürren hücre hatlarındaki moleküler etkilerini ve scRNA-seq (single cell RNA sekanslama) veri analizi ile elde edilen veriler sonucunda belirlenen hedef genlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Primer glioblastoma (U87 hücre hattı) ve rekürren glioblastoma (BT-241 hücre hattı) hücreleri ve insan beyin mikrovasküler endotel hücreleri (HBMEC hücre hattı) kullanarak her bir hücre hattı için uygun ACY-1083 dozu Western Blot yöntemi ile belirlenmiştir. Sonrasında ACY-1083'ün biyolojik olaylardaki etkisi, hücre canlılığında CCK-8 testi ile, migrasyonda transwell deneyi ve yara iyileşme deneyi ile, apoptozda Annexin/PI ile ve hücre döngüsünde ilgili kit kullanılarak belirlenmiştir. Ardından scRNA-seq ön analizleriyle belirlenmiş hedef genler üzerindeki etkisi RT-qPCR ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizler R (v3.7), SPSS ve GraphPad Prism yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: Yapılan doz-yanıt analizlerinde, ACY-1083'ün doza bağımlı olarak asetillenmiş α -tubulin ifadesini artırdığı saptanmış; ancak yüksek dozlarda HDAC6 seçiciliğinin kaybolması riski göz önüne alınarak, asetillenmiş α -tubulin artışının gözlemlendiği en düşük doz olan 100 nM çalışma dozu olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu dozda hücre canlılığı üzerinde sitotoksik bir etki gözlenmemesine rağmen, ACY-1083 uygulaması sonrası U87, BT-241 ve HBMEC hücrelerinde yara kapanmasında azalış görülmüştür. Apoptotik analizlerde, kontrol grubuna kıyasla apoptotik hücre oranının U87 hattında %2.1'den %3.4'e, HBMEC hattında ise %2.0'dan %4.7'ye yükseldiği; buna karşılık BT-241 hattında anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır. Hücre döngüsü analizlerinde ACY-1083'ün, U87 hücrelerini %29.9'dan %35.8'e çıkan bir oranla G0/G1 fazında durdurduğu, BT-241 hücrelerinde ise benzer bir eğilimin (%40.3'ten %41.3'e) daha sınırlı düzeyde kaldığı görülmüştür. HBMEC hücrelerinde ise tüm fazlardaki hücre oranlarında genel bir azalma kaydedilmiştir. Moleküler düzeyde, normal beyin endotelinde düşük olan SOX6 gen ekspresyonunun glioblastoma hücre hatlarında (U87MG ve BT241) belirgin derecede yüksek olduğu saptanmış; ACY-1083 uygulamasının her iki tümör hattında da SOX6 ekspresyonunu anlamlı düzeyde baskıladığı belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, seçici HDAC6 inhibitörü ACY-1083'ün GBM hücre hatlarında onkojenik bir belirteç olan SOX6 ekspresyonunu anlamlı düzeyde baskıladığını ve özellikle U87 hücrelerinde hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurarak anti-tümörojenik bir potansiyel sergilediğini göstermektedir. Ancak, 100 nM dozda migrasyon inhibisyonunun ve apoptotik artışın sınırlı kalması, bu ajanın tek başına kullanımının agresif GBM fenotipini tamamen eradike etmekte yetersiz kalabileceğine işaret etmektedir. Diğer taraftan, HBMEC hücre hattında bazal düzeyde düşük olan SOX6 ekspresyonuna rağmen, ACY-1083 uygulamasının bu hücrelerde apoptotik oranı artırması ve hücre döngüsünü genel olarak yavaşlatması, ilacın normal beyin vaskülatürü üzerindeki olası etkilerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, ACY-1083'ün kan-beyin bariyerini geçebilme kabiliyeti ve yüksek HDAC6 seçiciliği gibi önemli farmakolojik avantajları bulunmaktadır. Bu veriler ışığında, ACY-1083'ün tekil bir ajan yerine standart kemoterapötikler veya yeni nesil hedefe yönelik moleküllerle kombine edilmesi; hem anti-tümöral etkinin artırılması hem de normal doku üzerindeki etkilerin minimize edilmesi açısından glioblastoma tedavisinde gelecek vaat eden, sinerjistik bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2023-A4-04 kodlu çağrı kapsamında 37316 numaralı proje ile desteklenmiştir.

P11- LENFOMADA ADLİ KISA ARDIŞIK TEKRAR PROFİLLEMENİN GÜVENİRLİĞİ

Fatih Tiras¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

Amaç: Adli kimliklendirmede kullanılan kısa ardışık tekrar (STR) profillemesi, bireyin germline genotipinin stabil olduğu varsayımıyla yüksek doğrulukla uygulanır. Hemato-onkolojik hastalıklarda ise tümöre özgü somatik kopya sayı değişimleri, loss of heterozygosity (LOH) ve allelik dengesizlik gibi olaylar, tümör yükünün yüksek olduğu örneklerde STR lokuslarında görünür homozigotluk veya alel düşmesine yol açabilir. Bu çalışmanın amacı, lenfoma alt tiplerinde adli STR lokuslarında “profil sapması” riskini literatür temelli bir çerçeveye tanımlamak ve eşleştirilmiş tümör–normal tüm genom dizileme verileri üzerinden in silico olarak nicelleştirmektir.

Yöntem: Öncelikle lenfoma ve diğer hematolojik malignitelerde STR/LOH/mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve EMAST benzeri paternler ile adli profil uyumsuzluğu bildiren çalışmalar sistematik bir tarama ile özetlenecektir. Ardından, kamuya açık veri tabanlarından erişilebilir eşleştirilmiş tümör–normal tüm genom dizileme verileri (öncelik: diffüz büyük B-hücreli ve foliküler lenfoma) seçilecektir. Kullanılan adli STR panelinin GRCh38 koordinatları hazırlanacak; tümör–normal çiftlerinde CNV/LOH segmentleri ve MSI/EMAST sinyalleri hesaplanacaktır. STR genotipleri birden fazla çağırıcı ile çıkarılarak tümör–normal uyumsuzlukları lokus bazında raporlanacak ve LOH/CNV örtüşmesi, allelik dengesizlik göstergeleri ve genotip uyumsuzluğu bileşenlerinden bir “risk skoru” üretilecektir. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası kimerizm ve “normal” örnek kontaminasyonu gibi karıştırıcılar ayrı değerlendirilecektir.

Bulgu: Lenfoma biyolojisine ilişkin mevcut literatür, tümör baskın örneklerde kopya sayı değişimleri, loss of heterozygosity (LOH) ve allelik dengesizlik gibi somatik olayların mikrosatellit tabanlı belirteçlerde ölçülebilir izler bırakabildiğini göstermektedir. Bu çalışmanın in silico bileşeni, eşleştirilmiş tümör–normal tüm genom dizileme verileri üzerinden adli STR lokuslarının bir alt kümesinde LOH/CNV ile uyumlu sinyallerin ve tümör–normal karşılaştırmalarında lokus bazlı uyumsuzlukların gözlenebileceği varsayımıyla tasarlanmıştır. Bu çerçevede, lokusların genomik bağlamına (kayıp/kazanç bölgeleriyle örtüşme), örnek kaynağına ve tümör saflığına göre riskin heterojen dağılım göstermesi; bazı lokusların ise stabil kalması beklenmektedir. Elde edilecek çıktılar, lokus-odaklı bir “risk haritası” ve alt tiplere göre karşılaştırmalı özet tablolar/ısı haritaları ile sunulacaktır.

Sonuç: Bu in silico çalışma, lenfoma bağlamında adli STR profillemenin hangi biyolojik koşullarda yorum riski taşıyabileceğini sistematik olarak çerçevelemeyi hedeflemektedir. Elde edilecek risk haritasının, özellikle periferik kan/kemik iliği gibi tümör klonu içerebilen örneklerde referans örnek seçimi (örn. saç kökü/deri) ve doğrulama stratejilerine yönelik kanıta dayalı öneriler üretmesi amaçlanmaktadır.

P12- H4C3 GENİNİN SH-SY5Y NÖROBLASTOMA HÜCRELERİNDE MTORC1 SİNYAL YOLU VE G2/M KONTROL NOKTASI ÜZERİNDEKİ ONKOGENİK ETKİLERİ

Asgar Khalilnezhad¹, Elham Shahriyari¹, İrem Yıldırım¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir - Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, nöroblastoma (NB) hücre hattı olan SH-SY5Y’de H4C3 geninin onkogenik rolünü ortaya koymak ve bu genin susturulmasının hücresel süreçler üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu kapsamda, siRNA aracılı H4C3 inhibisyonunun hücre canlılığı, migrasyon, apoptoz ve hücre döngüsü üzerine etkileri ile özellikle mTORC1 signaling yolu ve G2/M kontrol noktası ile ilişkili gen ekspresyon değişikliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, H4C3 geninin NB tedavisinde potansiyel bir moleküler hedef olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada insan nöroblastoma hücre hattı SH-SY5Y kullanılmıştır. H4C3 geninin fonksiyonel rolünü değerlendirmek amacıyla hücrelere özgül siRNA ile transfeksiyon uygulanarak gen susturma işlemi gerçekleştirilmiştir. Transfeksiyon verimliliği ve H4C3 gen ekspresyon düzeyi, kantitatif gerçek zamanlı PCR (RT-qPCR) analizi ile doğrulanmıştır. H4C3 inhibisyonunun hücresel etkilerini belirlemek için hücre canlılığı analizleri gerçekleştirilmiş, hücre migrasyonu yara iyileşme (wound healing) testi ile değerlendirilmiştir. Apoptoz düzeyleri akım sitometrisi temelli analizlerle incelenmiş, hücre döngüsü dağılımı ise G2/M fazı başta olmak üzere faz oranları belirlenerek analiz edilmiştir. Moleküler düzeyde, özellikle mTORC1 signaling yolu ve G2/M kontrol noktası ile ilişkili genlerin (CKS1B, HMGB2, BIRC5, TMPO, CKS2, ANP32E, DHFR) ekspresyon düzeyleri RT-qPCR ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, proje ön analiz aşamasında tek hücreli RNA dizileme (scRNA-seq) verileri biyoinformatik yöntemlerle analiz edilerek H4C3 ile ilişkili yollar ve korelasyon ağları belirlenmiştir. Elde edilen veriler uygun istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiş ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgu: H4C3 geninin siRNA aracılı susturulması, SH-SY5Y hücrelerinde anlamlı moleküler ve fenotipik değişikliklere yol açmıştır. RT-qPCR analizleri, H4C3 ekspresyonunun başarılı bir şekilde baskılandığını doğrulamıştır. H4C3 inhibisyonu sonrasında hücre canlılığında anlamlı azalma gözlenmiştir. Yara iyileşme (wound healing) analizleri, hücre migrasyon kapasitesinin belirgin şekilde düştüğünü göstermiştir. Apoptoz analizlerinde apoptotik hücre oranında anlamlı değişiklikler saptanmış olup, hücre döngüsü analizleri özellikle G2/M fazında azalma ile uyumlu bir hücre döngüsü baskılanmasına işaret etmiştir. Moleküler düzeyde yapılan analizlerde, H4C3 susturulmasının mTORC1 signaling yolu ve G2/M kontrol noktası ile ilişkili genlerin ekspresyonunu etkilediği belirlenmiştir. Özellikle HMGB2 gen ekspresyonunda anlamlı artış gözlenirken, proliferasyon ve hücre döngüsü ile ilişkili bazı genlerde azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular, H4C3 geninin nöroblastoma hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve hücre döngüsü progresyonu üzerinde düzenleyici bir rol oynadığını ve susturulmasının tümöral özellikleri baskılayıcı etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç: Bu çalışmada H4C3 geninin insan nöroblastoma hücre hattı olan SH-SY5Y’de onkogenik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. H4C3’ün siRNA aracılı susturulması; hücre canlılığı ve migrasyon kapasitesinde azalma, hücre döngüsü progresyonunda baskılanma ve apoptoz süreçlerinde değişikliklere yol açmıştır. Moleküler analizler, H4C3 inhibisyonunun özellikle mTORC1 signaling yolu ve G2/M kontrol noktası ile ilişkili gen ekspresyonlarını etkilediğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, H4C3’ün nöroblastomada proliferasyon ve hücre büyüme mekanizmalarının düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, H4C3 geninin nöroblastoma patogenezi potansiyel bir onkogenik düzenleyici olduğu ve terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir. Bu çalışma, literatürde H4C3’ün nöroblastomadaki rolüne ilişkin bilgi eksikliğinin giderilmesine katkı sağlamak ve gelecekteki hedefe yönelik tedavi stratejileri için moleküler bir temel oluşturmaktadır. Bu çalışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2024-A4-02 kodlu çağrı kapsamında 41100 numaralı proje ile desteklenmiştir.

P13- MİR-640 İNHİBİSYONUNUN PRİMER VE REKÜRRENT GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE ONKOGEN EKSPRESYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Elham Shahriyari¹, Asghar Khalilnezhad¹, İrem Yıldırım¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir - Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, GBM patogenezinde onkojenik rol oynadığı bildirilen miR-640'ın yeni hedef genler üzerindeki düzenleyici etkisini ortaya koymak ve bu etkinin primer ve rekürren GBM modellerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Bu kapsamda, miR-640 inhibisyonunun potansiyel hedef genler (CLIC4, CD44, SF3B1, HNRNPA2B1 ve SRSF3) üzerindeki etkilerinin hem mRNA hem de protein düzeyinde analiz edilmesi ve miR-640'ın tedavi direnci ile ilişkili moleküler mekanizmalara katkısının aydınlatılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada GBM'de miR-640'ın primer ve rekürren tümör modellerindeki rolünü ortaya koymak amacıyla hesaplamalı ve deneysel yaklaşımlar birlikte kullanılmıştır. İlk aşamada potansiyel hedef genler güncel literatür ve biyoinformatik veri tabanları ile belirlenmiştir. Ardından, kamuya açık tek hücreli RNA dizileme (scRNA-seq) veri setleri analiz edilerek primer ve rekürren GBM hücre popülasyonlarında gen ekspresyon profilleri karşılaştırılmıştır. Hücre kümeleme, diferansiyel gen ekspresyonu ve yolak zenginleştirme analizleri ile miR-640 ilişkili moleküler ağlar tanımlanmıştır. Deneysel aşamada primer model olarak U87MG, rekürren model olarak CCLF hücre hatları kullanılmıştır. Hücrelere miR-640 inhibitörü transfekte edilerek susturma sağlanmış ve etkinlik RT-qPCR ile doğrulanmıştır. Hedef genlerin mRNA düzeyleri qPCR ile, özellikle anlamlı bulunan CLIC4 proteininin ekspresyonu ise Western blot ile değerlendirilmiştir. Veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiş, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Bu yaklaşım sayesinde miR-640'ın primer ve rekürren GBM'deki etkileri transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde değerlendirilmiştir.

Bulgu: Hesaplamalı ön analizler sonucunda, GBM'de miR-640 ile ilişkili olduğu öngörülen CLIC4, CD44, SF3B1, HNRNPA2B1 ve SRSF3 genleri deneysel doğrulama için seçilmiştir. scRNA-seq veri analizleri, bu genlerin primer ve rekürren GBM hücre popülasyonları arasında farklı ekspresyon profilleri gösterdiğini ortaya koymuştur. Deneysel aşamada, primer GBM modeli olarak U87MG ve rekürren GBM modeli olarak CCLF hücre hatlarında miR-640 inhibisyonu başarıyla gerçekleştirilmiştir. RT-qPCR analizleri, miR-640 susturulmasının hedef gen ekspresyonlarını hücre hattına özgü şekilde etkilediğini göstermiştir. U87MG hücrelerinde CLIC4 ve HNRNPA2B1 gen ekspresyonlarının anlamlı düzeyde azaldığı; CCLF hücrelerinde ise CLIC4 ve SF3B1 genlerinin anlamlı olarak baskılandığı belirlenmiştir. Bu bulgular, miR-640'ın primer ve rekürren GBM'de farklı moleküler ağlar üzerinden etkili olduğunu göstermektedir. Protein düzeyinde yapılan analizlerde, her iki hücre hattında ortak olarak anlamlı bulunan CLIC4 geni Western blot ile değerlendirilmiş ve miR-640 inhibisyonu sonrası U87MG hücrelerinde CLIC4 protein ekspresyonunun da anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç, miR-640'ın etkisinin yalnızca mRNA düzeyinde kalmadığını, protein ekspresyonuna da yansıdığını ortaya koymuştur. Genel olarak elde edilen bulgular, miR-640'ın GBM'de onkojenik gen ekspresyonunu destekleyen önemli bir düzenleyici olduğunu ve özellikle CLIC4 üzerinden hem primer hem de rekürren GBM'de ortak bir moleküler etki mekanizmasına sahip olabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmada Glioblastoma multiforme (GBM)'de miR-640'ın onkojenik gen ekspresyonunu destekleyen önemli bir düzenleyici olduğu gösterilmiştir. miR-640 inhibisyonu sonrası, primer model U87MG hücrelerinde CLIC4 ve HNRNPA2B1; rekürren model CCLF hücrelerinde ise CLIC4 ve SF3B1 genlerinin anlamlı şekilde baskılandığı belirlenmiştir. CLIC4'ün hem mRNA hem de protein düzeyinde doğrulanması, miR-640'ın fonksiyonel etkisini desteklemektedir. Elde edilen bulgular, miR-640-CLIC4 ekseninin hem primer hem de rekürren GBM'de potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2023-A2-02 kodlu çağrı kapsamında 37262 numaralı proje ile desteklenmiştir.

P14- NAZOFARENKS KANSERİ OLGUSUNDA VERTEBROPLASTİ SONRASI GELİŞEN SEMENT EMBOLİSİ

Nilay Yalçınkaya¹, Semra Taş², Bedriye Yıldız², Gamze Serin Özel², Ceren Mordağ Çiçek², Şeyma Ala Enli², Selda Çakın Ünnü², Işıl Kılıncı², Fatıma Özkaya Kutluay², Burcu Yapar Taşköylü², Atike Gökçen Demiray², Arzu Yaren², Gamze Gököz Doğu²

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

Amaç: Vertebroplasti, travma veya birçok hastalığın (osteoporoz, kanser metastazları, vb.) seyrinde oluşan omurga kırıklarının tedavisinde kullanılır. Radyolojik görüntüleme eşliğinde vertebra korpusuna perkütan polimetilmetakrilat (PMMA) yerleştirme işlemidir (1). Perkütan vertebroplastiden sonra en sık görülen komplikasyon çimento sızıntısıdır (2). Bu sızıntı azygos-hemiazzygos venöz sistem ve paravertebral pleksus yoluyla pulmoner artere ulaşarak pulmoner emboli oluşturabilir (3,4). Nazofarenks kanseri nedeniyle kliniğimizde takip edilen ve vertebroplasti sonrası sement embolisi gelişmiş olan olgumuzu sunmayı amaçladık.

Bulgu: Elli dokuz yaşında erkek hasta 2008 yılında boyun ve sol çene altında şişlik nedeniyle yapılan boyun USG'de sağda ön servikal zincirde 22x6 mm lenf nodu, solda submandibular 53x30 mm dev lenf nodu ve komsu alanda büyüğü 23x10 mm olmak üzere multiple lenf nodları ile başvurusunda yapılan insizyonel biyopsi ile nazofarenks kanseri tanısı aldı. Bilinen ek hastalığı olmayan hastanın 30 paket /yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastanın tanısında görüntülemelerinde uzak metastaz saptanmadı. Hastaya 2 kür cisplatin + 5-fluorourasil kemoterapi sonrası cisplatin eşliğinde radyoterapi uygulandı. Tedavi yanıt değerlendirme için çekilen görüntülemelerinde tedaviye yanıtı olan hasta izleme alındı. Takiplerinde Aralık 2016'da T12 vertebraında fraktür nedeniyle vertebral kifoplasti yapıldı. Gönderilen patoloji sonucunda vertebrada nazofarenks kanseri metastazı saptandı. Hastanın rutin tetkik sonuçları ile polikliniğimize başvurusunda akciğer tomografi raporunda bilateral pulmoner arterlerde sement embolisi ile uyumlu bulgular olduğu görüldü (Şekil 1-4). İşlemden bir hafta sonra hafif nefes darlığı şikayeti olduğu ancak hastaneye başvurmadığı öğrenildi. Başvuru sırasında asemptomatik olan hasta göğüs hastalıklarına konsulte edildi. Hipoksisi ve ek şikayeti olmayan hastanın onkolojik tedavileri düzenlenerek takibine devam edildi.

Sonuç: Sement embolisi nadir görülen bir pulmoner embolidir. Vertebroplasti işlemi sırasında çimento sızıntısına sekonder pulmoner arter ve/veya dallarının mekanik olarak tıkanması sonucu %3,5-23 oranında görülür. Semptomlar dispne/takipne, taşikardi, göğüs ağrısı, siyanoz, öksürük, hemoptizi ve hipoksi olabildiği gibi asemptomatik de görülebilir. Periferik embolide ve asemptomatik hastalarda tedavi önerilmez. Semptomatik vakalar ve asemptomatik olsa bile santral embolisi olanlar ise tedavi edilmelidir. Tüm semptomatik hastalara 3-6 ay süre ile antikoagülasyon önerilir (5). Santral embolisi olan semptomatik hastalarda çimento trombuslarının cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir.

P15- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CİSPLATİN DİRENCİNİ AŞMAK İÇİN THAPSIGARGIN İLE ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİ HEDEFLEME

Semahat Çelikten¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Cisplatin (DDP) solid tümörlerin tedavisinde kullanılan en etkili antikanser ilaçlarından biri olup DNA'ya bağlanarak antikanser aktivite göstermektedir. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktör kanser hücrelerinde cisplatine karşı direnç gelişmesidir. Endoplazmik Retikulum (ER), protein ve lipid sentezinde, Ca²⁺ regülasyonunda rol oynayan hücredeki en büyük organdır. Protein sentezi kusursuz bir biçimde düzenlenmiş olsa da çok sayıda faktör protein sentezini bozabilmekte ve ER stresini tetikleyebilmektedir. Hücre stresle baş edemediği durumda katlanmamış protein yanıtı (Unfolded Protein Response-UPR) aktive edilir. Thapsigargin, sarko/endoplazmik retikulum Ca²⁺ ATPaz pompası (SERCA) inhibitörüdür. SERCA pompasını bloke ederek, hücre çoğalmasından bağımsız olarak ER stresini ve strese bağlı apoptozu tetikler. Kemoterapötik ajanlarla kullanıldığında gösterdiği sinerjik etkiden dolayı onkoloji alanında önemli ölçüde ilgi görmüştür. Kanser hücrelerinde ER stresini indüklemesi direnç mekanizmalarının üstesinden gelme potansiyeli göstermektedir. Bu çalışmada, thapsigarginin cisplatin dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hücre serilerinde cisplatin direncini aşma potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda KHDAK modeli olarak Calu1 ve H2030 hücre serileri ve bu hücrelerin cisplatin dirençli soyları (Calu1/DDP ve H2030/DDP) kullanıldı. Cisplatin ve thapsigarginin sitotoksik etkilerini belirlemek için MTT, ER stresinde görevli genlerin mRNA düzeylerini belirlemek için qRT-PCR, apoptozu belirlemek için Annexin V/PI boyaması, tümör ilerleme süreçleri üzerine etkili olup olmadığını belirlemek için koloni oluşturma deneyleri ve migrasyon için yara iyileşme deneyleri gerçekleştirildi.

Bulgu: Calu1/DDP hücreleri Calu1 hücrelerine göre cisplatine 7.5 kat; H2030/DDP hücreleri H2030 hücrelerine göre 3.13 kat direnç geliştirdi. Calu1/DDP hücrelerinin thapsigarginine de daha dirençli olduğu belirlendi. Thapsigargin uygulanan Calu1/DDP ve H2030/DDP hücrelerinde DDP direnci anlamlı olarak azaldı. Calu1/DDP hücrelerinde DDP direncinin 24. saat için 2.46 kat, 48. saat için 1.98 kat ve 72. saat için 2.18 kat azaldığı ve direnç indeks (RI) değeri sırayla 3.5, 3.3 ve 3,41 olarak belirlendi. H2030/DDP hücrelerinde DDP direncinin 24. saat için 1.61 kat, 48. saat için 1.69 kat, 72. saat için 1.99 kat azaldığı ve RI değeri sırayla 1.75, 1.6 ve 1,9 olarak belirlendi. Thapsigargin uygulanan Calu1 hücre serisinde GRP78 ekspresyonu 14.31 kat, XBP1 ekspresyonu 3.2 kat artış gösterdi. Calu1/DDP hücre serisinde GRP78 ekspresyonu 5.5 kat, PERK ekspresyonu 9.6 kat, XBP1 ekspresyonu 3.4 kat ve ATF4 ekspresyonu 6.6 kat artış gösterdi. H2030 hücre serisinde thapsigargin uygulandıktan sonra GRP78 ekspresyonu 4.4 kat, XBP1 ekspresyonu 3.3 kat, ATF4 ekspresyonu 4.2 kat anlamlı artış gösterdi. H2030/DDP hücrelerinde ise GRP78 ekspresyonu 4.8 kat, PERK ekspresyonu 4 kat ATF4 ekspresyonu 4.2 kat arttı. Thapsigargin Calu1, Calu1/DDP ve H2030 hücrelerinde apoptozda anlamlı artışa neden olurken H2030/DDP hücrelerinde anlamlı bir artışa neden olmadı. Koloni oluşturma verimliliğinin Calu1 için %60.27; Calu1/DDP için %89,64; H2030 için % 51,46 ve H2030/DDP için %55.96 oranında azaldığı belirlendi. Calu1, H2030 ve H2030/DDP hücrelerinde yara iyileşme alanları 48 saat sonunda kapanırken, thapsigargin uygulanan hücrelerde sırasıyla %33.3, %14.77 ve %20.94 oranında kapandı. Calu1/DDP hücrelerinde yara iyileşme alanları 48 saat sonunda %71,43 kapanırken thapsigargin uygulanan hücrelerde bu oran %24.7 olarak belirlendi.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular thapsigarginin KHDAK hücrelerinde cisplatin direncini tersine çevirmede etkili bir ajan olma potansiyeli gösterirken, koloni oluşturma ve yara iyileşme deneyleri de tümör ilerleme süreçleri üzerine etkili olma potansiyelini göstermektedir.

P16- İLERİ EVRE AKCİĞER ADENOKARSİNOMUNDA PEMBROLİZUMAB İLİŞKİLİ İZOLE ACTH EKSİKLİĞİ: BİR OLGU SUNUMU

Ayşe Tan Doğruel¹, Mehmet Fatih Özbay¹, Mustafa Karaca¹, Sema Sezgin Göksu¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Pembrolizumab tedavisi sırasında gelişen, immün ilişkili hipofizitin nadir bir formu olan "izole ACTH eksikliği" olgusunu sunmaktır. Olgu üzerinden, adrenal yetmezliğin spesifik olmayan semptomlarla (performans kaybı, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü) sinisi seyri ile tanısıl süreçlerini literatür eşliğinde tartışmak ve uygun replasman tedavisinin klinik sonuçlarını paylaşmak amaçlanmıştır.

Bulgu: 60 yaş erkek hasta nefes darlığı ile tetkik edilmiş ve kor biyopsi patolojisi sonucunda küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)-adenokarsinomu tanısı aldı. Uzak metastazı olmayan hasta opere edildi, evre 2B olarak değerlendirilen hastaya 4 kür adjuvan sisplatin vinorelbin kemoterapisi verildi. Yapılan moleküler tetkiklerde PDL-1, EGFR, ALK, ROS1 negatif, KRASg12C pozitif olarak saptandı. Hastanın adjuvan tedavi bitiminden 9 ay sonra nüks (akciğer ve sürrenal metastazları) saptandı. Nüks metastatik KHDAK-adenokarsinomu tanısı alan hastaya birinci basamak tedavi olarak Karboplatin Pemetrekset Pembrolizumab kemoimmünoterapisi başlandı. 4 kür sonrası stabil hastalık ile uyumlu hastada Pemetrekset Pembrolizumab idame tedavisi ile devam edildi. Takipte immün hipotiroidi ile levotiroksin (LT4) başlandı. İdame tedavinin 11. küründe hasta; sol ayak bileğinde akut şişlik, eritem, ağrı, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve giderek artan proksimal kas güçsüzlüğü ile başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinde CRP: 218 mg/L saptandı; yapılan multidisipliner değerlendirmelerde septik artrit veya selülit dışlandı. Performans durumunda hızlı kötüleşme izlenen hastada ön hipofiz hormonal değerlendirmesi yapıldı. Yapılan hormonal tetkiklerde; ACTH:<1.5ng/L (D), kortizol:2.6 ug/dL(D), TSH:23,8mIU/L(Y), s T3:1.72 ng/L, s T4:1.6ng/dL(N), FSH:9,74 IU/L, LH:7.7 IU/L, testesteron:3.86 µg/L saptandı. Mevcut bulgularla Pembrolizumab ilişkili "izole ACTH eksikliği" tanısı konulan hastaya 20 mg/gün Prednizolon başlandı. Tedavinin 3. gününde artrit tablosu, ateş ve performans durumu, oral alımı tamamen düzeldi; CRP 12 mg/L'ye düştü. Tedavisine Prednizolon 5 mg/gün ile devam edildi ve LT4 doz revizyonu yapıldı. Hastanın idame Pembrolizumab ile takibine devam edilmektedir.

Sonuç: İmmün kontrol noktası inhibitörlerine (ICI) bağlı gelişen hipofizit, anti-PD-1 ajanlarla (Pembrolizumab gibi) nadiren ve sıklıkla "izole ACTH eksikliği" formunda ortaya çıkar . Bu tablo, tipik hipofizitin aksine radyolojik olarak hipofiz bezinde büyüme olmaksızın gelişebilir ve bu durum tanıda gecikmelere yol açabilir . Glukokortikoid eksikliğinin IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler üzerindeki baskılayıcı etkisinin kalkması sonucunda "psödo-inflamatuar" tabloların gelişebildiği bilinmektedir. Hipotiroidi ve adrenal yetmezlik birlikteliğinde hastaya steroid başlanmadan levotiroksin başlanması durumunda kortizol klirensi artacağı için "adrenal kriz" riskini tetikleyebilir. Bu nedenle, ICI tedavisi alan hipotiroidisi mevcut hastalarda eşlik eden adrenal yetmezlik olabileceği de unutulmamalıdır. ICI altında genel durum bozukluğu ve açıklanamayan inflamatuvar bulguları olan hastalarda ön hipofiz hormonlarının taranması hayat kurtarıcıdır. Vakamızdaki dramatik klinik ve laboratuvar iyileşmesi, semptomların doğrudan glukokortikoid eksikliğine bağlı gelişen bir "psödo-inflamatuar" süreç olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak immünoterapi altındaki hastalarda açıklanamayan performans kaybı, iştahsızlık veya enfeksiyonla açıklanamayan yüksek CRP varlığında "izole ACTH eksikliği" mutlaka dışlanmalıdır. Erken tanı ve steroid replasmanı, fatal seyredebilen adrenal yetmezliği hızla geri döndürerek onkolojik tedavinin sürdürülebilirliğini sağlar.

P17- SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM HÜCRELERİNDE METAMFETAMİN VE DELTA-9-TETRAHİDROKANNABİNOL (Δ9-THC)' ÜN ANTİPROLİFERATİF ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Hülya Çınar¹, Ezgi Vural², Melike Aydoğdu³, Serap Annette Akgür³, Burçin Kaymaz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü, ³Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı ve İlaç Bilimleri Toksikoloji Enstitüsü

Amaç: Yapılan klinik öncesi çalışmalarda Cannabis ekstraktı olan kannabinoidler ve Metamfetamin (MET)' nin anti-kanser etkisi saptanmıştır. Çalışmamızın amacı; Metamfetamin (MET) ve Delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ9-THC)' ün epitel benzeri skuamöz hücreli karsinom hücreleri olan SCC-25 üzerinde oluşturacağı terapötik etkinliğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Metamfetamin (MET) ve Delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ9-THC)' ün skuamöz hücreli karsinom SCC-25 hücrelerinde 24-48-72. saatlerdeki canlılık düzeyleri üzerindeki etkilerini saptamak için XTT analiz yöntemi ile sitotoksisite deneyleri kurulmuştur. Hücre canlılığının kantitatif ölçümü mikropılaka okuyucusunda (Multiskan FC, Thermo) 450 nm-620 nm absorpsiyon-referans dalga boylarında okutulmuş ve belirlenmiştir. MET ve Δ9-THC' nin skuamöz hücreli karsinom SCC-25 hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerini saptamak için Annexin V yöntemi kullanılarak apoptoz deneyleri yapılmıştır.

Bulgu: Sitotoksisite deneylerinde yapılan XTT analizleri sonucunda MET ve Δ9-THC' nin SCC-25 hücreleri üzerindeki IC50 dozu saptanmıştır. Δ9-THC ve MET' in SCC-25 üzerindeki IC50 dozu 24. saatte sırasıyla 3.86 μM (r=0.93) ve 144.43 μM (r=1) saptanmıştır. MET ve Δ9-THC' nin SCC-25 hücreleri üzerindeki apoptotik etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla MET ve Δ9-THC' nin IC50 dozu uygulanmış grupta sırasıyla 1,06 ve 1,16 katlık apoptotik artış gözlenmiştir.

Sonuç: Metamfetamin (MET) ve Delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ9-THC) epitel benzeri skuamöz hücreli karsinom SCC-25 hücreleri üzerinde canlılığı düşürmüştür. MET ve Δ9-THC SCC-25 hücrelerinde apoptozu indükleyerek hücre canlılığını düşürmüştür. Bu bulgulardan literatürle uyumlu olarak MET ve Δ9-THC epitel benzeri skuamöz hücreli karsinom SCC-25 hücreleri üzerinde antiproliferatif etki yaratmaktadır.

P18- GCB VE NON-GCB DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA ROCR VE ST7-AS2 LNCRNA'LARININ DİFERANSİYEL EKSPRESYONU

Maryam Ghaffarilaleh¹, Ali Rajabi², Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, ²University Of Tabriz

Amaç: Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), klinik, fenotipik ve genetik açıdan belirgin heterojenite gösteren ve biyolojik davranışı alt tiplerine göre farklılık arz eden en yaygın agresif non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Moleküler sınıflandırmaya göre DLBCL, başlıca Germinal Merkez B-hücresi (GCB) ve Germinal Merkez dışı/Aktive B-hücresi (non-GCB/ABC) alt tiplerine ayrılmaktadır. Bu iki alt tip, gen ekspresyon profilleri, sinyal yolları aktivasyonu, tedavi yanıtı ve prognoz açısından anlamlı farklılıklar göstermektedir. Özellikle non-GCB alt tipinin daha kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle DLBCL'nin moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı şekilde aydınlatılması ve alt tipe özgü biyobelirteçlerin tanımlanması, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda dizileme teknolojilerindeki gelişmeler, protein kodlamayan ancak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA) kanser biyolojisindeki etkilerini ortaya koymuştur. lncRNA'ların hücre proliferasyonu, apoptoz, invazyon ve kemoterapi direnci gibi süreçleri düzenleyebildiği gösterilmiştir. Bu çalışma, DLBCL'de prognostik ve tanısal potansiyele sahip lncRNA'ları biyoinformatik analizler yoluyla belirlemeyi ve elde edilen bulguları deneysel olarak doğrulamayı amaçlamıştır.

Yöntem: GSE207388 gen ekspresyon veri seti, Gene Expression Omnibus (GEO) veritabanından elde edilmiştir. Veri seti, DLBCL ve kontrol örneklerine ait geniş kapsamlı RNA dizileme sonuçlarını içermektedir. Diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin (DEG'ler) belirlenmesi amacıyla RNA dizileme algoritmasına dayalı istatistiksel anlamlılık analizi uygulanmıştır. Anlamlılık kriterleri olarak kat değişimi (fold change) > 2 ve $p \leq 0,001$ eşik değerleri kullanılmıştır. Elde edilen DEG'ler arasından lncRNA'lar filtrelenmiş ve literatür desteği bulunan aday moleküller ileri analiz için seçilmiştir. Seçilen lncRNA'ların ekspresyon düzeyleri, hasta ve kontrol örneklerinde kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemi ile doğrulanmıştır. Ayrıca, GCB ve non-GCB alt tipleri arasındaki ekspresyon farklılıkları değerlendirilmiştir. Seçilen lncRNA'ların tanısal ve prognostik performansını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi gerçekleştirilmiş ve alan altındaki değerler (AUC) hesaplanmıştır.

Bulgu: Veri seti toplam 19.305 genin ekspresyon profilini içermektedir. Belirlenen eşik kriterleri doğrultusunda 299 gen diferansiyel olarak eksprese edilmiştir. Bu genler arasından literatür taraması ve biyolojik anlamlılık kriterleri göz önünde bulundurularak iki temel lncRNA-ROCR ve ST7-AS1-ön plana çıkarılmıştır. Ayrıca ROCR ve ST7-AS2 de analiz kapsamına dahil edilmiştir. DLBCL hasta grubu ile sağlıklı kontrol örnekleri karşılaştırıldığında ROCR ve ST7-AS2'nin anlamlı derecede yüksek ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde, non-GCB alt tipinde bu lncRNA'ların ekspresyon düzeylerinin GCB alt tipine kıyasla arttığı gözlenmiştir. ROC eğrisi analizinde özellikle ST7-AS2'nin yüksek AUC değeri ile güçlü bir ayırt edici kapasiteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, söz konusu lncRNA'ların hem alt tip ayrımında hem de potansiyel prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar, DLBCL'nin moleküler patogenezinde lncRNA'ların önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle ROCR ve ST7-AS2'nin alt tipe özgü ekspresyon farklılıkları ve güçlü ROC performansı, bu moleküllerin tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, DLBCL'nin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta ve gelecekte daha hassas, alt tipe özgü ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

P19- GEÇ DÖNEMDE İZOLE SÜRRENAL METASTAZ İLE PREZENTE OLAN HORMON RESEPTÖR POZİTİF MEME KANSERİ: OLGU SUNUMU

Gülhan Özçelik¹, Mehmet Fatih Özbay¹, Sema Sezgin Göksu¹, Mustafa Karaca¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Amaç: Hormon reseptör (HR) pozitif meme kanseri geç nüks potansiyeli olan bir alt tiptir. Özellikle uzun hastalıksız sağkalım sonrası ortaya çıkan izole visseral metastazlar klinik açıdan dikkat çekicidir. Bu posterde, 15 yıl sonra izole sürrenal metastaz ile nüks eden bir HR pozitif meme kanseri olgusu sunulmuştur.

Yöntem: Altmış beş yaşında kadın hasta, 15 yıl önce sağ memede kitle nedeniyle değerlendirildi. Tru-cut biyopsi sonucu invaziv meme karsinomu saptandı (ER %90, PR %85, HER2 skor 0, Ki-67 %12). Lokal ileri evre hastalık nedeniyle opere edilen hasta, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası 5 yıl süreyle adjuvan endokrin tedavi aldı ve tedavi planlandığı şekilde tamamlandı. Düzenli yıllık takiplerinde nüks saptanmadı. 2025 yılında tesadüfen çekilen batın bilgisayarlı tomografide sol sürrenal bezde yaklaşık 5 cm nodüler lezyon tespit edildi. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) incelemesinde lezyon hipermetabolik olarak değerlendirildi. İzole metastaz ön tanısıyla hastaya cerrahi rezeksiyon uygulandı. Patolojik inceleme meme karsinomu metastazı ile uyumlu bulundu. Hastaya metastatik HR pozitif, HER2 negatif meme kanseri tanısıyla birinci basamakta CDK4/6 inhibitörü ile birlikte aromataz inhibitörü tedavisi başlandı. Mevcut takiplerinde hastalık stabil seyretmektedir.

Bulgu: HR pozitif meme kanseri, diğer moleküler alt tiplere kıyasla daha geç nüks eğilimi göstermektedir. Sürrenal metastaz meme kanserinde nadir görülmekle birlikte, uzun hastalıksız dönem sonrası ortaya çıkabilmesi tümör biyolojisinin heterojenitesini göstermektedir. İzole metastaz durumunda cerrahi yaklaşım seçilmiş olgularda değerlendirilebilir. Güncel kılavuzlar doğrultusunda birinci basamakta CDK4/6 inhibitörü kombinasyonları progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatmaktadır.

Sonuç: Sonuç Bu olgu, HR pozitif meme kanserinde 15 yıl gibi uzun bir hastalıksız dönem sonrasında dahi geç nüks gelişebileceğini göstermektedir. İzole sürrenal metastaz varlığında multidisipliner yaklaşım önemlidir. CDK4/6 inhibitörü ve aromataz inhibitörü kombinasyonu ile hastamızda stabil hastalık sağlanmıştır. Uzun dönem takip, HR pozitif meme kanserinde kritik öneme sahiptir.

P20- DİSODYUM PENTABORAT DEKAHİDRATIN OVCAR-3 OVER KANSERİ HÜCRELERİNDE MTOR SİNYAL YOLAĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN GEN EKSPRESYON DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

Ayshah Ahadova¹, Bakiye Göker Bağca¹, Çığır Biray Avcı¹, Nur Selvi Günel¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Over kanseri, yüksek mortalite oranı ve kemoterapi direnci nedeniyle yeni terapötik ajanlara ihtiyaç duyulan malignitelerden biridir. mTOR (mechanistic target of rapamycin) sinyal yolağı, hücre proliferasyonu, büyüme, metabolizma, otofaji ve apoptoz gibi temel hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu çalışmada, disodyum pentaborat dekahidrat (DPD)'ın insan over adenokarsinom hücre hattı OVCAR-3 üzerindeki etkilerinin, özellikle mTOR sinyal yolağı ile ilişkili gen ekspresyon değişimleri üzerinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: OVCAR-3 hücrelerine daha önce sitotoksisite analizleri ile belirlenen IC50 konsantrasyonunda DPD uygulanmıştır. Total RNA izolasyonu RNeasy Plus Mini Kit kullanılarak gerçekleştirilmiş, RNA saflık ve konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemle (260/280 ve 260/230 oranları) değerlendirilmiştir. Uygun saflık kriterlerini sağlayan örneklerden RT² First Strand Kit ile cDNA sentezi yapılmıştır. mTOR sinyal yolağına ait 84 hedef gen ve 12 kontrol geni içeren RT² Profiler™ PCR Array Human mTOR Signaling plakları kullanılarak gerçek zamanlı PCR analizi gerçekleştirilmiştir. Analizler LightCycler 480 Instrument II cihazı ile yürütülmüştür. Gen ekspresyon değişimleri 2^{-ΔΔCT} yöntemi ile hesaplanmış, kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıklar Student t-testi ile değerlendirilmiş ve p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca apoptoz analizi Annexin V yöntemiyle, mitokondriyal membran potansiyeli değişimi ise JC-1 boyaması ile değerlendirilmiştir. Tüm deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: DPD uygulaması sonrasında OVCAR-3 hücrelerinde mTOR sinyal yolağı ile ilişkili toplam 27 gende anlamlı ekspresyon değişikliği saptanmıştır. Bu genlerin 15'inde aşağı yönlü (down-regülasyon), 12'sinde ise yukarı yönlü (up-regülasyon) değişim gözlenmiştir. En az 2 kat ve üzeri değişim gösteren genler anlamlı kabul edilmiştir. Ekspresyon değişikliklerinin mTORC1 ve mTORC2 kompleks bileşenleri ile bu komplekslerin upstream ve downstream düzenleyicilerini kapsadığı belirlenmiştir. Ayrıca anjiyogenez, otofaji, enerji stresi ve translasyon süreçleri ile ilişkili genlerde de farklılaşmalar tespit edilmiştir. Annexin V analizleri DPD uygulaması sonrası erken ve geç apoptoz oranlarında artış olduğunu göstermiştir. JC-1 analizleri ise mitokondriyal membran potansiyelinde azalma olduğunu ve apoptotik hücre popülasyonunda artış meydana geldiğini ortaya koymuştur.

Sonuç: Elde edilen bulgular, disodyum pentaborat dekahidratın OVCAR-3 over kanseri hücrelerinde mTOR sinyal yolağını modüle ederek antiproliferatif ve pro-apoptotik etki gösterdiğini düşündürmektedir. mTOR yolak bileşenlerinde meydana gelen ekspresyon değişiklikleri, DPD'nin hücresel büyüme ve metabolik düzenleyici mekanizmalar üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, DPD'nin over kanserinde potansiyel bir yardımcı terapötik ajan olarak değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı aydınlatılması için ileri düzey in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

P21- HSA-MİR-1293 AKCİĞER ADENOKARSİNOMUNDA POTANSİYEL BİR BİYOBELİRTEÇ VE TEDAVİ HEDEFİ OLUŞTURABİLİR Mİ?

Elif Ceren Yüksel¹, Zeynep Rana Demirci², Cumhuriyet Gündüz¹, Çığır Biray Avcı¹,
Bakiye Göker Bağca¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Akciğer kanseri, dünya genelinde hem insidans hem de mortalite açısından ilk sırada yer alan kanser türüdür. Akciğer adenokarsinomu, en sık görülen küçük hücreli dışı akciğer kanserleri alt tipidir ve tüm akciğer kanseri vakalarının da çoğunluğunu kapsamaktadır. Hastalığın moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, erken tanı ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. mikroRNA'lar, yaklaşık 18-25 nükleotid uzunluğunda, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel seviyede düzenleyen kodlamayan RNA'lardır ve birçok kanser türünde kritik roller üstlenmektedir. hsa-miR-1293, 12. kromozomun q13.12 bölgesinden kodlanan bir miRNA olup, farklı kanser türlerinde hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak akciğer kanserindeki rolü henüz aydınlatılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, hsa-miR-1293'ün akciğer adenokarsinomundaki ekspresyon düzeyini, klinik evre ve sağkalım ile ilişkisini in silico yöntemler kullanarak değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmada öncelikle UALCAN veri analiz portalı kullanılarak hsa-miR-1293'ün akciğer adenokarsinomundaki ekspresyon düzeyi incelenmiştir. Ardından ENCORI veri tabanı üzerinden pan-kanser ekspresyonu analizi gerçekleştirilmiştir. Sonraki adımda, hsa-miR-1293'ün tümör ve sağlıklı akciğer dokularındaki ekspresyon seviyeleri miTED platformundan elde edilmiş, istatistiksel analizler GraphPad Prism v8 yazılımı kullanılarak bağımsız örneklem t-testi ile yapılmıştır. Olası hedef genlerin belirlenmesi amacıyla miRDB ve TargetScan veri tabanları kullanılmış, ortak genler belirlenmiş ve üç aday gen seçilmiştir. Bu genlerin ekspresyon, evre, genel sağkalım ve korelasyon analizleri GEPIA2 platformu aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca protein-protein etkileşim ağı analizi için STRING veri tabanı kullanılmıştır.

Bulgu: UALCAN veri analiz portalında elde edilen sonuçlara göre hsa-miR-1293'ün akciğer adenokarsinomunda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p = 0,0003326$). ENCORI pan-kanser analizinde miR-1293'ün akciğer adenokarsinomunda normal akciğer dokusuna kıyasla artmış ekspresyon seviyeleri bulunmuştur ($p=0,065$). miTED verileri kullanılarak yapılan t-testi sonucunda ise akciğer adenokarsinomu dokuları ile sağlıklı akciğer dokuları arasında hsa-miR-1293 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0013$). Hedef gen analizinde belirlenen RNF217, EFNA5 ve TNS4 genlerinin GEPIA2 aracılığıyla belirlenen ekspresyon sonuçlarına göre gen ekspresyon düzeyleri, tümör evrelerine göre dağılımları ve genel sağkalım ile ilişkileri incelenmiştir. Gen ekspresyonu sonucunda EFNA5 ve TNS4 genlerinde anlamlı bir artış belirlenmiş, RNF217'de ise anlamlı düşük ifade seviyesi bulunmuştur. Genel sağkalım analizi sonucunda ise RNF217, EFNA5 ve TNS4 genlerinin kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Evre analizinde TNS4 geninin ileri evrelerde artış eğilimi gösterdiği dikkat çekmiştir ($Pr(>F)=0.0111$, $F=3.75$). Ayrıca korelasyon analizinde belirtilen genler arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. STRING analizi sonucunda belirlenen genler arasında bir ortak ağ bağlantısı saptanmamış olmakla birlikte gen bazlı değerlendirmede TNS4 ve EFNA5 için PI3K-Akt (hsa04151) ve Ras (hsa04014) sinyal yollarını içeren, kanser ilişkili farklı yollar ortak şekilde belirlenmiştir. Ek olarak, TNS4'ün akciğer kanseri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (hsa05223, DOI:1324).

Sonuç: Elde edilen bulgular, hsa-miR-1293'ün akciğer adenokarsinomunda artmış düzeyde ekspresyonuyla kötü sağkalım ile ilişkilendirilerek potansiyel prognostik öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca RNF217, EFNA5 ve TNS4 genleri ile olan ilişkisi, bu miRNA'nın tümör prognozunda da rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Elde edilen sonuçların in vitro ve in vivo çalışmalar ile desteklenmesinin ardından, hsa-miR-1293'ün akciğer adenokarsinomunda potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef adayı olabileceğini önermekteyiz.

P22- GLİOBLASTOMA TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDE LUCAT1'İN MİKROGLİYAL PRO-İNFLAMATUVAR YANITIN DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜNÜN İNCELENMESİ

Arman Rostamlou¹, Asghar Khalilnezhad¹, Cumhuri Gunduz¹

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, Bornova, İzmir, Türkiye

Amaç: Glioblastoma (GBM), heterojen hücreli yapıya ve yoğun bir immün mikroçevreye sahip agresif bir beyin tümörüdür. Tümör mikroçevresinde önemli bir yer tutan mikroglia hücreleri, inflamatuvar sitokin üretimi yoluyla tümör progresyonunu etkileyebilmektedir. Uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA) immün hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir; ancak LUCAT1'in mikroglial inflamasyon ve GBM bağlamındaki fonksiyonu henüz net değildir. Bu çalışmada, LUCAT1'in GBM örneklerindeki mikroglia alt popülasyonlarında ekspresyonunun belirlenmesi ve insan mikroglia hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokin regülasyonundaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: On üç GBM hastasına ait halka açık tek hücre RNA dizileme (scRNA-seq) verisi (GSE182109) Seurat analiz protokolü kullanılarak analiz edilmiştir. Kalite kontrol, batch düzeltme ve kümeleme işlemlerinin ardından mikroglia hücreleri M1-benzeri ve M2-benzeri alt gruplara ayrılmış ve farklı ekspresyona sahip lncRNA'lar belirlenmiştir. Fonksiyonel doğrulama amacıyla HMC3 insan mikroglia hücreleri 150 ng/mL lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmıştır. LUCAT1'in zaman bağımlı ekspresyonu qRT-PCR ile değerlendirilmiştir. LUCAT1 susturulmasının ardından IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gen ekspresyonları 6 ve 24 saatlerde analiz edilmiştir. Sitokinlerin süpernatant düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgu: GBM hastalarına ait halka açık tek hücre RNA dizileme (scRNA-seq) verilerinin analizinde, mikroglia alt popülasyonları karşılaştırıldığında LUCAT1'in M1-benzeri mikroglia hücrelerinde M2-benzeri hücrelere kıyasla daha yüksek düzeyde ekspresyona sahip olduğu belirlenmiştir (yaklaşık 1.8–2 kat artış). Bu bulgu, LUCAT1'in glioblastoma tümör mikroçevresindeki inflamatuvar mikroglial fenotiple ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu klinik ön bulguyu fonksiyonel olarak doğrulamak amacıyla HMC3 insan mikroglia hücrelerinde in vitro deneyler gerçekleştirilmiştir. Öncelikle farklı dozlarda LPS uygulanarak hücre canlılığı WST analizi ile değerlendirilmiş ve 150 ng/mL LPS'nin hücre canlılığını anlamlı düzeyde etkilemeden inflamatuvar yanıt oluşturduğu belirlenmiştir. LPS'nin LUCAT1 üzerindeki zaman bağımlı etkisini incelemek amacıyla hücreler 150 ng/mL LPS ile uyarılmış ve LUCAT1 ekspresyonu 2, 8, 12 ve 24 saatlerde analiz edilmiştir. LUCAT1 ekspresyonunun en yüksek düzeye 2. saatte (yaklaşık 1.8 kat artış) ulaştığı, ardından kademeli olarak azaldığı ve 24. saatte bazal düzeye yaklaştığı gözlenmiştir. LUCAT1'in fonksiyonel rolünü değerlendirmek amacıyla siRNA ile susturma gerçekleştirilmiş ve yaklaşık %68 oranında ekspresyon azalması sağlanmıştır. Her gen için üç grup oluşturulmuştur: Kontrol, LPS ve siLUCAT1+LPS; analizler 6 ve 24 saatlerde yapılmıştır. LPS uygulaması IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonlarını anlamlı şekilde artırmıştır. IL-1 β ekspresyonu 6. saatte yaklaşık 4–5 kat, 24. saatte 2–3 kat artış göstermiştir. IL-6 ekspresyonu 6. saatte yaklaşık 7–8 kat, 24. saatte 6–7 kat yükselmiştir. TNF- α ekspresyonu 6. saatte yaklaşık 3–4 kat artmış ve 24. saatte bazal düzeye yaklaşmıştır. LUCAT1 susturulması sonrası IL-1 β ve IL-6 gen ekspresyonlarında sırasıyla yaklaşık %40–50 ve %30–40 oranında azalma gözlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, LUCAT1'in GBM tümör mikroçevresinde M1-benzeri mikroglialarda artmış ekspresyon gösterdiğini ve insan mikroglia hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokin yanıtının düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bulgular, LUCAT1'in glioblastoma bağlamında inflamatuvar mikroçevrenin moleküler düzenlenmesinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

P23- A549 HÜCRE HATTINDA GHRELİN ETKİSİ ALTINDAKİ TERAPÖTİK YANITLARIN ZAMANA VE DOZA BAĞLI KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Ebru Eroğlu¹, Belce Su Şanlıtürk¹, Aylin Buhur², Umut Doğu Seçkin³, Yiğit Uyanıkgil¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ²İstanbul Galata Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler, ³Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik AD

Amaç: Bu araştırma, insan akciğer adenokarsinomu (A549) hücre hattında Ghrelin molekülünün; propofol, oksitosin ve curcumin gibi terapötik ajanlara karşı gelişen hücresel yanıtlar üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışmada, bu ajanların zamana (24, 48 ve 72. saat) ve doza bağlı sitotoksik etkileri ile hücre proliferasyonu üzerindeki baskılayıcı rolleri analiz edilmiştir.

Yöntem: Hücre Kültürü ve Uygulama Protokolü: Deneyle A549 (Human Lung Carcinoma) hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri için; negatif kontrol (uygulama yapılmayan), pozitif kontrol (Cisplatin; Ghrelin (+) ve (-) olarak iki alt grup) ve üç farklı dozda (yüksek, orta, düşük) propofol, oksitosin ve curcumin içeren besiyerlerinde kültüre edilmiştir. Deneyle, biyolojik tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla 96 kuyucuklu plaklarda üçlü setler halinde kurulmuştur. Analitik Yöntemler: • Hücre Canlılığı (MTT): Terapötiklerin sitotoksik etkileri kolorimetrik MTT yöntemiyle ölçülmüş, elde edilen absorbans verileri kontrol gruplarıyla kıyaslanarak yüzde canlılık oranları hesaplanmıştır. • Hücre Proliferasyonu (Yara İyileşme Testi): MTT sonuçlarına dayanarak her bir ajan için belirlenen efektif dozlar üzerinden yara iyileşme deneyi uygulanmıştır. Yara kapanma alanları ImageJ yazılımı ile dijital olarak ölçülmüş, proliferasyon oranları istatistiksel ve grafiksel olarak raporlanmıştır.

Bulgu: Ghrelin'in tek başına uygulandığında hücre canlılığını kontrol grubuna yakın seviyelerde tuttuğu, ancak ilaç kombinasyonları ile birlikte sitotoksikite ve proliferasyon üzerinde doza bağımlı modülatör etkiler gösterdiği saptanmıştır. • Zamana Bağlı Yanıtlar: 24. saatte tüm terapötik ajanların yüksek doz gruplarında belirgin etkinlik gözlemlenirken; 48. saate gelindiğinde oksitosin ve curcuminin orta doz gruplarında da anlamlı terapötik yanıtlar alınmaya başlanmıştır. • Uzun Dönem Etkileri (72. Saat): Yüksek doz uygulamaların tüm ajanlar için en efektif sonucu verdiği; orta ve düşük doz seviyelerinde ise sadece oksitosinin antiproliferatif etkinliğini sürdürdüğü tespit edilmiştir. • Proliferasyon Analizi: Yara iyileşme testlerinde 24. saatte en güçlü proliferasyon inhibisyonu curcumin grubunda saptanmıştır. 72. saat sonunda ise propofol, curcumin ve oksitosinin hücre proliferasyonunu benzer oranlarda baskıladığı saptanmıştır. Pozitif kontrol grubu (Cisplatin), tüm zaman dilimlerinde beklendiği üzere yüksek etkinlik göstermiştir.

Sonuç: Dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan akciğer kanseri, yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyan kompleks bir hastalıktır (1). Çalışmamızda kullanılan A549 hücre hattı, bu direnç mekanizmalarını anlamak adına kritik bir model oluşturmaktadır. Elde ettiğimiz verilere göre; 24. saat sonunda hücre canlılığı oranları propofolde %9.63, oksitosinde %37.92 ve curcuminde %9.48 olarak kaydedilmiştir. 48. saatte propofol %8.36 canlılık oranı ile en güçlü sitotoksik ajan olarak öne çıkmıştır. 72. saat verileri incelendiğinde; propofolün %7.73, oksitosinin %8.10 ve curcuminin %35.52 canlılık oranı sergilediği görülmüştür. Bu sonuçlar, seçilen terapötik ajanların özellikle yüksek dozlarda pozitif kontrol olan Cisplatin ile benzer bir antitümöral profil sergilediğini ve hücre büyümesini belirgin şekilde sınırladığını ortaya koymaktadır

P24- MCF-7 MEME KANSERİ HÜCRE HATTINDA GHRELİN VE FARKLI TERAPÖTİK AJANLARIN PROLİFERASYON VE VİABİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Aylin Buhur¹, Belce Su Şanlıtürk², Ebru Eroğlu², Umut Doğu Seçkin³, Özgün Selim Germiyan⁴,
Yiğit Uyanıkgil²

¹İstanbul Galata Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ³Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik AD, ⁴Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre AD

Amaç: Bu çalışma, MCF-7 (İnsan Meme Karsinomu) hücre hattında Ghrelin molekülünün; Propofol, Oksitosin ve Metformin gibi terapötik ajanların antitümöral etkinlikleri üzerindeki modülatör etkisini araştırmak amaçlanmaktadır. Çalışma kapsamında, bu ajanların zamana (24, 48, 72. saat) ve doza bağlı sitotoksik ve antiproliferatif yanıtları analiz edilmiştir.

Yöntem: Hücre Kültürü ve Deneysel Tasarımı: MCF-7 hücreleri; %10 Fetal Bovine Serum (FBS) ve %1 penisilin-streptomisin ilave edilmiş RPMI besiyerinde, standart inkübasyon koşullarında üretilmiştir. Deneysel grupları; negatif kontrol (uygulama yapılmayan), pozitif kontrol (Cisplatin) ve Ghrelin varlığında/yokluğunda üç farklı dozda uygulanan propofol, oksitosin ve metformin gruplarından oluşturulmuştur. Deneysel, biyolojik tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla 96 kuyucuklu plaklarda üçlü setler halinde kurulmuştur. Sitotoksikite ve Proliferasyon Analizleri: • Hücre Canlılığı (MTT): 24, 48 ve 72. saatlerde hücre canlılık oranları kolorimetrik MTT yöntemiyle belirlenmiş, absorbans verileri kontrol gruplarına oranlanarak analiz edilmiştir. • Yara İyileşme (Wound Healing) Testi: MTT sonuçlarına göre belirlenen efektif dozlar kullanılarak hücrelerin migrasyon ve proliferasyon kapasiteleri incelenmiştir. Yara kapanma oranları ImageJ yazılımı ile dijital olarak analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlaşılmıştır.

Bulgu: Yapılan analizler sonucunda, Ghrelin'in tek başına uygulandığı grupta hücre canlılığı ve yara iyileşme kapasitesinin kontrol grubuyla istatistiksel olarak benzer olduğu ($p>0.05$) saptanmıştır. • 24. saat Analizi: Yüksek doz propofol ve oksitosin uygulamalarının, pozitif kontrol grubu (Cisplatin) ile benzer düzeyde sitotoksik etkinlik sergilediği gözlemlenmiştir. • 48. saat Analizi: Metforminin yüksek ve orta dozlarının, 24. saate kıyasla daha efektif bir inhibisyon sağladığı tespit edilmiştir. Propofol ve oksitosinin yüksek doz gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkinlik artışı kaydedilmiştir. • 72. saat Analizi: Yüksek doz grubunda her üç terapötik ajanın da etkili olduğu; ancak orta doz seviyesinde propofol ve oksitosinin antiproliferatif etkisinin metformine kıyasla daha sürdürülebilir olduğu saptanmıştır. • Ghrelin Etkileşimi: Metforminin antitümöral etkinliğinin, Ghrelin içermeyen ortamlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen veriler, pozitif kontrol grubu olan Cisplatin ile kıyaslandığında; 24. saat analizinde en efektif dozlarda propofolün %11.02, oksitosinin ise %11.42 oranında hücre canlılığında azalma meydana getirdiği saptanmıştır. Bu bulgular, propofolün meme kanseri hücreleri üzerindeki potansiyel inhibitör etkilerini ve in vitro koşullarda hücre proliferasyonunu baskıladığını doğrulamaktadır (1). Özellikle metforminin Ghrelin yokluğunda sergilediği yüksek etkinlik, Ghrelin sinyal yolağının metformin direnci veya metabolik yanıt üzerindeki olası etkilerinin ileri araştırmalarla incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

P25- METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA NİVOLUMAB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN İKİNCİ PRİMER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Sertaç Vurgun¹, Mehmet Fatih Özbay¹, Sema Sezgin Göksu¹, Mustafa Karaca¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya

Amaç: Nivolumab ile uzun süreli yanıt alınan metastatik renal hücreli karsinom (RHK) olgusunda gelişen ikinci primer diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısını ve eş zamanlı iki farklı malignitenin yönetimindeki klinik karar sürecini sunuyoruz.

Bulgu: Altmış iki yaşında erkek hastaya 2013 yılında sol nefrektomi uygulandı; patolojik incelemede clear cell tip RHK (grade 3), 4 cm boyutlu, kapsüle sınırlı ve cerrahi sınır negatif tümör saptandı. 2019 yılında metastatik hastalık gelişmesi üzerine sistemik tedavilere başlandı; Eylül 2019'da saptanan progresyon sonrası nivolumab tedavisine geçildi. Nivolumab altında klinik ve radyolojik yanıtı süren hastanın 74. kür Nivolumab tedavisi sonrasında Aralık 2025 tarihli kontrol PET-BT'sinde; dalak anterioru ve kolon splenik fleksurayı içeren yaklaşık 7x6 cm boyutlu hipermetabolik yeni kitle (SUVmaks: 40) ve dalak hilusunda hipermetabolik lenf nodları (SUVmaks: 16,5) izlendi. Daha önceki mevcut RHK odaklarının ise stabil/yanıtlı olduğu görüldü. İkinci primer malignite şüphesiyle 08.01.2026'da kolon splenik köşe tümörü eksizyonu, splenektomi ve omentektomi yapıldı. Histopatolojik incelemede dalağı, kolon duvarını ve pankreası infiltrate eden, yüksek dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfoma (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma) tanısı konuldu. RHK için Nivolumab tedavisine devam edilirken, lenfoma için R-CHOP tedavisinin eş zamanlı olarak verilmesi planlandı.

Sonuç: İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) altında uzun süreli iyi yanıt alınan hastalarda yeni gelişen lezyonların varlığında progresyon ile birlikte ikinci primer maligniteler ayırıcı tanılar arasında yer almalı ve mümkünse örnekleme açısından değerlendirilmelidir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri sonrası bildirilen sekonder lenfomalar literatürde ağırlıklı olarak T hücre kökenli olgular üzerinden tartışılmakta olup, B hücreli lenfomalar için nedensellik kanıtları daha sınırlıdır; ancak farmakovijilans analizleri DBBHL gibi B hücreli malignitelerin de bu süreçte ortaya çıkabileceğini göstermektedir. (1,2) Bununla birlikte; Nivolumabın, DBBHL'de standart R-CHOP rejimiyle kombinasyonunu değerlendiren klinik çalışmalar, bu iki tedavinin eş zamanlı uygulanabilirliğine dair bulgular sunmuştur. (3) Mevcut malignitesi için tedavi yanıtı belirgin olan ve lenfoma için küratif tedavi planlanan olgularda nivolumab tedavisine devam edilmesi; multidisipliner bir risk yarar değerlendirmesi ve yakın toksisite izlemi ile bireyselleştirilerek ele alınmalıdır. Rituksimab içeren kemoterapiler ile ICI ile solid tümör tedavisinin kombine olarak sürdürülebileceğine dair veriler, bu yaklaşımın seçilmiş hastalarda uygulanabileceğini desteklemektedir. Kaynak 1- Anand K, Ensor JE, Pingali SR, et al. T-cell lymphoma secondary to checkpoint inhibitor therapy. J Immunother Cancer. 2020 Feb;8(1):e000104. doi:10.1136/jitc-2019-000104. 2- Boudou-Rouquette P, Grignano E, Arrondeau J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma after nivolumab treatment for lung cancer: A case report and a World Health Organization pharmacovigilance database review. Eur J Cancer. 2020 May;130:20-22. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.006. 3- Odetola O, Ma S, Winter J, et al. Nivolumab in combination with R-CHOP for treatment-naïve diffuse large B-cell lymphoma: an evaluation of safety and efficacy. Blood Adv. 2025 Nov 11;9(21):5616-5625. doi:10.1182/bloodadvances.2025016298.

P26- MEME KANSERİ KÖK HÜCRELERİNDE, KÖK HÜCRE İLİŞKİLİ PSÖDOGENLERİN EKSPRESYON PROFİLİ YENİDEN DÜZENLENMİŞTİR

Zeynep Rana Demirci¹, Elif Ceren Yüksel², Cumhuri Gündüz², Çığır Biray Avcı², Bakiye Göker Bağca²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, küresel ölçekte en yaygın ikinci kanserdir. Gelişmiş ülkelerde görülme oranı %10'un üzerindedir. Kanser kök hücreleri, tümör başlangıcı, ilerlemesi, tedavi direnci ve nüks gibi süreçlerde kritik rol oynayan hücrelerdir. Bu çalışma, meme kanseri kök hücrelerinde pluripotansiyel faktörler olan NANOG, OCT4 (POU5F1) ve KLF4 ile ilişkili psödogenlerin ifade profilini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışma kapsamında meme kanseri kök hücreleri (Celprogen, kat. no: 36102-29) ve sağlıklı meme epitel kök hücreleri (Celprogen, kat. no: 36104-31) kullanılmıştır. Hücreler, %2 FBS, %1 L-glutamin ve %1 penisilin-streptomisin içeren MEM besiyerinde; 37°C, %95 nem ve %5 CO₂ koşullarında kültüre edilmiştir. Belirlenen psödogenlerin ekspresyon düzeylerini analiz etmek için hücrelerden total RNA izolasyonu yapılmış, RNA saflığı ve konsantrasyonu spektrofotometre kullanılarak ölçülmüştür. cDNA sentezinin ardından hedef psödogenler olan NANOG gen ailesi ile ilişkili 11 (NANOG 1-11), POU5F1 ile ilişkili 6 (POU5F1P 1-6) ve KLF4P1 psödogenlerinin analizi, qPCR ile gerçekleştirilmiştir. U6 geni referans olarak kullanılmıştır. İfade düzeyleri 2^{-ΔΔCt} yöntemiyle hesaplanmış, istatistiksel analizler GraphPad Prism 8 yazılımında t-testi kullanılarak gerçekleştirilmiş, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgu: Meme kanseri kök hücrelerinde, sağlıklı meme epitel kök hücrelerine göre NANOGP11 gen ifadesi 6,56 kat, NANOGP10 gen ifadesi 4,29 kat, POU5F1P3 gen ifadesi 3,61 kat, NANOGP6 gen ifadesi 2,81 kat ve NANOGP9 gen ifadesi ise 2,79 kat yükseliş gözlenmiştir. Buna karşın meme kanseri kök hücrelerinde, sağlıklı meme epitel kök hücrelerine göre POU5F1P6 geninin ifadesi yaklaşık -16,71 kat, NANOGP2 geninin ifadesi ise -13,0 kat azalmıştır. Araştırılan diğer NANOGP1, NANOGP4, POU5F1P1, POU5F1P4, POU5F1P5 psödogenlerinde ise -3,76 ila -6,71 kat azalma tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bulguların, meme kanseri kök hücrelerinde NANOG, POU5F1 ve KLF4 ile ilişkili psödogenlerin ekspresyon düzeylerinin ve kanser ilişkili süreçler üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına yönelik bilimsel literatüre önemli katkılar sağlamanın yanı sıra ileride yeni tanısal biyobelirteçlerin ya da hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin oluşturması beklenmektedir. Kanser kök hücrelerinin hedeflenmesi, geleneksel tedavi yöntemlerine dirençli bu hücrelerin elimine edilmesi aracılığıyla etkin tedaviler oluşturma potansiyeli taşımaktadır.

P27- MEME KANSERİ KÖK HÜCRELERİNDE TELOMERAZ İNHİBİSYONU: ULK2–TP53 EKSENİ ARACILI OTOFAJİ–APOPTOZ ÇAPRAZ KONUŞMASI

İrem Çankaya¹, Leila Sabour Takanlou¹, Maryam Sabour Takanlou¹, Sinem Aslan¹,
Nur Selvi Günel¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Meme kanseri kök hücrelerinin (BCSC) sergilediği replikatif ölümsüzlük ve tedavi direnci mekanizmalarında telomeraz aktivitesi merkezi bir rol oynamaktadır. Bu çalışma, spesifik bir telomeraz inhibitörü olan BIBR1532'nin BCSC'lerde ULK2–TP53 eksenini üzerinden otofaji ve apoptoz yollarını nasıl modüle ettiğini ve bu iki kritik süreç arasındaki etkileşimin moleküler dinamiklerini aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Araştırma kapsamında BCSC'ler BIBR1532 ile muamele edilerek kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. ULK kinaz kompleksi bileşenleri, TP53 sinyal iletimi, otofagozom oluşum belirteçleri ve apoptoz regülatörlerine ait gen ekspresyon profilleri RT-qPCR yöntemiyle kantitatif olarak analiz edilmiştir.

Bulgu: BIBR1532 uygulamasını takiben ULK2 (1970,03 kat) ve TP53 (1048,42 kat) ekspresyonunda dramatik bir yukarı regülasyon gözlenmiştir. Otofagozom olgunlaşmasının göstergesi olan MAP1LC3B ifadesindeki artışa (3,08 kat) karşın, erken otofaji belirteçlerinden PIK3C3 (0,13 kat) ve DRAM1 (0,55 kat) seviyelerinde azalma kaydedilmiştir. Apoptotik süreçte ise CASP3 (2,93 kat), FAS (5,87 kat) ve FADD (3,67 kat) genlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Ayrıca BAX (1,88 kat) ve BCL2 (7,64 kat) genlerinin eş zamanlı artışı, hücrel stres yanıtının oldukça karmaşık ve çift yönlü bir ağ üzerinden yönetildiğini ortaya koymuştur.

Sonuç: Elde edilen veriler, telomeraz inhibisyonunun ULK2–TP53 eksenini güçlü bir şekilde aktive ederek otofaji ve apoptoz arasında fonksiyonel bir "çapraz konuşma" başlattığını kanıtlamaktadır. Bu moleküler eksenin hedeflenmesi, meme kanseri kök hücre popülasyonlarının ortadan kaldırılmasına yönelik yeni ve etkili bir terapötik müdahale penceresi sunabilir.

P28- TAMOKSİFEN KULLANIMI SIRASINDA GELİŞEN MAKULA ÖDEMİ: ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE NADİR BİR OKÜLER TOKSİSİTE

Selda Çakın Ünnü¹,Şeymanur Ala Enli¹,Ceren Mordağ Çiçek¹,Gamze Serin Özel¹,Bedriye Açıkgöz Yıldız¹,Işıl Kılınç¹,Fatıma Özkaya Kutluay¹,Semra Taş¹,Atike Gökçen Demiray¹,
Burcu Taşköylü¹,Arzu Yaren¹,Gamze Gököz Doğu¹

¹Pamukkale Üniversitesi , Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

Amaç: Hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında adjuvan endokrin tedavi, hastalısız ve genel sağkalımı önemli ölçüde artırmaktadır. Premenopozal ve perimenopozal hastalarda standart yaklaşım selektif östrojen reseptör modülatörü olan Tamoksifen tedavisi kullanılmaktadır. Tamoksifen genellikle iyi tolere edilmekle birlikte tromboembolik olaylar, endometrial patolojiler ve nadiren oküler toksisiteler gibi advers etkiler bildirilmiştir. Tamoksifen ilişkili oküler yan etkiler arasında kristalin retinopati, makulopati ve makula ödemi yer almakta olup, erken tanı konulmadığında kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir. Bu yazıda adjuvan tamoksifen tedavisi alırken gelişen makula ödemi saptanan erken evre meme kanseri olgusu sunuldu.

Bulgu: Kırkdört yaş kadın hasta, Şubat 2021’de sol memede 20×16 mm boyutunda kitle saptandı. Tru-cut biyopsi ile invaziv duktal karsinom tanısı aldı. Patolojik incelemede tümörün ER ve PR pozitif, HER2 negatif olduğu ve Ki-67 indeksinin %30 olduğu raporlandı. Hastaya mastektomi ve sentinel lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastalık pT2N1M0(EvreIIB) olarak değerlendirildi. Adjuvan tedavi olarak dört kür antrasiklin (doksorubisin + siklofosamid) ve ardından 12 kür haftalık paklitaksel uygulandı. Ardından radyoterapi tamamlandı. Tamoksifen ve GnRH analogu ile takibe alındı. Takibinin 4. yılında hastada görme bulanıklığı şikayeti oldu. Göz muayenesinde makula ödemi saptandı. Göz hekimi tarafından bu bulgunun tamoksifen ile ilişkili olabileceği belirtildi. Tamoksifen tedavisi kesilerek over baskılama altında aromataz inhibitörüne geçilmiştir. Hasta halen tedavi almaktadır.

Sonuç: Tamoksifen ilişkili oküler toksisite nadir görülmekle birlikte klinik olarak önemlidir. Patogeneizde retinal pigment epitel hücrelerinde toksik birikim ve mikrovasküler değişiklikler suçlanmaktadır. Bildirilen vakalarda genellikle uzun süreli kullanım ve yüksek kümülatif doz risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Makula ödemi erken dönemde tanındığında ilacın kesilmesi ile gerileyebilmekte, ancak geç tanı durumunda kalıcı görme kaybı gelişebilmektedir. Bu nedenle tamoksifen kullanan hastalarda görsel semptomlar aktif olarak sorgulanmalı ve şüpheli durumlarda ayrıntılı göz muayenesi yapılmalıdır. Sonuç olarak Tamoksifen tedavisi sırasında nadir de olsa makula ödemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Görme ile ilgili şikayetler erken dönemde değerlendirilmelidir. Multidisipliner yaklaşım ve zamanında tedavi değişikliği ile hasta güvenliği sağlanabilir ve kalıcı görme kaybı önlenir.

P29- İMMÜNÖTERAPİ SIRASINDA NADİR GÖRÜLEN NÖROLOJİK YAN ETKİ

Sevgi Yıldırım Uğurlu¹

¹Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı nörolojik irAE'ler nadir görülmekle birlikte erken tanınmadığında ciddi morbiditeye yol açabilmektedir. Bu olgu sunumunda, immünoterapi sırasında gelişen ve uygun yaklaşımla tamamen gerileyen nörolojik yan etkiye dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Yöntem: İleri evre solid tümör nedeniyle immünoterapi alan bir hastanın klinik seyri, nörolojik bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Nörolojik yan etki CTCAE v6.0'a göre sınıflandırıldı.

Bulgu: Altmış sekiz yaşında erkek hasta, metastatik renal hücreli karsinom nedeniyle PD-1 inhibitörü tedavisi almaktaydı. Tedavinin dördüncü küründen sonra hastada ani başlayan baş dönmesi, dengesizlik ve alt ekstremitelerde güçsüzlük gelişti. Nörolojik muayenede hafif ataksi ve simetrik alt ekstremitte kuvvet kaybı saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve beyin omurilik sıvısı incelemesi akut iskemik olay ve enfeksiyon lehine bulgu içermedi. Metabolik ve paraneoplastik nedenler dışlandı. Klinik tablo immünoterapi ilişkili nörolojik irAE (grade 2) olarak değerlendirildi. İmmünoterapi geçici olarak kesilerek yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında nörolojik bulgular tamamen geriledi. Steroid dozu kademeli olarak azaltıldı ve hasta yakın izleme immünoterapiye yeniden başlandı. Takiplerde nörolojik semptom tekrarı izlenmedi.

Sonuç: İmmünoterapi ilişkili nörolojik yan etkiler nadir ancak potansiyel olarak geri dönüşümlü tablolardır. Erken tanı, ayırıcı tanının dikkatle yapılması ve zamanında immünsüpresif tedavi ile kalıcı nörolojik hasar önlenir. İmmünoterapi alan hastalarda yeni gelişen nörolojik semptomlar, hastalık progresyonu kadar irAE açısından da mutlaka değerlendirilmelidir.

P30- KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA TAT VE KOKU BOZUKLUKLARI, PSİKOSOSYAL STRES VE BESLENME UYUMU: MBGA PERSPEKTİFİYLE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

Furkan Aslan¹, Besne Çelik²

¹İzmir Şehir Hastanesi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışma, kemoterapi gören onkoloji hastalarında tat ve koku değişiklikleri ile psikososyal stres ve beslenme uyumu arasındaki ilişkileri Mikrobiyota-Beyin-Bağırsak Eksenini (MBGA) perspektifiyle incelemeyi ve hemşirelerin bu semptomları yönetmedeki rolünü ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Bulgu: Kemoterapi gören hastalarda tat ve koku değişiklikleri yaygındır ve kötü tat, iştahsızlık ile sosyal yeme davranışlarında değişiklikler gibi sorunlara yol açmaktadır. Bu semptomlar, yüksek düzeyde stres, depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir ve beslenme uyumunu bozabilir. MBGA mekanizması, tat/koku değişikliklerinin merkezi sinir sistemi ve bağırsak mikrobiyotası üzerinden psikososyal semptomlara ve beslenme davranışına etkilerini açıklamada potansiyel bir yol sunmaktadır. Hemşireler, tat ve koku değişikliklerini erken dönemde tespit ederek, uygun beslenme danışmanlığı ve psikososyal destek sağlayabilir; böylece hastaların yaşam kalitesi ve tedavi uyumu artırılabilir. Literatürde, tat/koku değişiklikleri ile stres ve beslenme uyumu arasındaki ilişkileri uzunlamasına inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Sonuç: Kemoterapi gören onkoloji hastalarında tat ve koku bozuklukları, psikososyal stres ve beslenme uyumu birbiriyle ilişkilidir. MBGA perspektifi, bu etkileşimin altında yatan biyolojik mekanizmaları anlamada potansiyel bir çerçeve sunmaktadır. Hemşireler, semptomları erken değerlendirip uygun müdahalelerle hem beslenme uyumunu hem de psikososyal durumu iyileştirebilir. Gelecekte uzunlamasına ve deneysel çalışmalarla MBGA ve hemşirelik müdahalelerinin etkinliği araştırılmalıdır

P31- TERMAL OLARAK AKTİVE EDİLMİŞ KLİNOPTİLOLİT ZEOLİTİN KOLON KANSERİ VE SAĞLIKLI FİBROBLAST HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ SEÇİCİ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Burak Durmaz¹, Meryem Demir², Günnur Koçer³

¹Yakın doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, ²DESAM Araştırma Enstitüsü,

³Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

Amaç: Kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın üçüncü malignite ve onkolojik ölümlerin en önde gelen ikinci nedeni olarak küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. 5-fluorourasil ve oksaliplatin gibi geleneksel terapötik modaliteler, sistemik toksisite ve çoklu ilaç direnci gelişimi nedeniyle sıklıkla sınırlanmaktadır. Bu bağlamda, klinoptilolit zeolit gibi yüksek iyon değişim kapasitesine sahip doğal mineraller, potansiyel adjuvan adayları olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışma, iki farklı termal eşikte (37°C ve 100°C) hazırlanan sulu zeolit ekstraktlarının, metastatik kolon kanseri hücre hattı (HCT-116) ile sağlıklı insan akciğer fibroblast hücre hattı (WI-38) üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik potansiyelini değerlendirmeyi ve böylece seçici sitotoksisiteyi analiz etmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Zeolit numuneleri, saf su içerisinde 37°C ve 100°C sıcaklıklarda termal işleme tabi tutulmuştur. HCT-116 ve sağlıklı WI-38 hücreleri standart koşullarda kültüre edilmiş ve farklı konsantrasyonlardaki (50, 25, 12.5 ve 6.75 mg/ml) zeolit ekstraktları ile muamele edilmiştir. Sitotoksisite, 24, 48 ve 72 saatlik periyotlarla MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] deneyi ile kantitatif olarak ölçülmüştür. Her bir ekstraktın bağıl potansiyelini belirlemek amacıyla non-lineer regresyon analizi kullanılarak IC50 değerleri hesaplanmıştır.

Bulgu: Elde edilen veriler, zeolit ekstraktlarının hücre canlılığında doza bağlı olarak anlamlı düşümlere yol açtığını başarıyla kanıtlamıştır. Özellikle 100°C'de hazırlanan ekstraktlar, 37°C'lik hazırlıklara kıyasla daha üstün bir sitotoksik etkinlik göstermiş; 50 mg/ml konsantrasyonda 24 saat içerisinde hücre mortalitesi %60'ı aşmıştır. En güçlü IC50 değeri, 100°C ekstraktı için 24. saatte 43.61 mg/ml olarak kaydedilmiştir. Bu artan etkinliğin, yüksek ekstraksiyon sıcaklığının kolaylaştırdığı artan çözünürlük ve hızlanmış iyon salınım kinetiğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Aksine, sağlıklı WI-38 hücrelerinin tedavisi, hücre canlılığı ve proliferasyonunda belirgin bir artışla sonuçlanmıştır. 72. saatte 37°C'lik ekstrakt canlılığı %130'un üzerine çıkarırken, 100°C'lik ekstrakt %110-120 civarında seviyeler indüklemiştir. Bu durum, sağlıklı hücre büyümesini desteklerken kanser hücreleri üzerinde seçici bir sitotoksik etki olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Sonuçlar, zeolitin termal aktivasyonunun, kolorektal kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik bir etki göstermektedir. Buna karşılık, zeolit ekstraktlarının sağlıklı WI-38 fibroblast hücrelerinde canlılığı ve proliferasyonu artırması, kanser hücrelerine yönelik seçici bir sitotoksisiteye işaret ederken sağlıklı dokuları desteklediğini ortaya koymuştur. Bu veriler, klinoptilolit zeolitin, kolon kanseri yönetiminde sağlıklı dokular için güvenli, yeni nesil hedeflenmiş terapötik stratejiler ve ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde gelecek vadeden doğal bir iskelet olduğunu vurgulamaktadır.

P32- GLİOBLASTOMA'DA HİPOKSİ–WNT EKSENİNİN HEDEFLENMESİ: TMZ VE KC7F2 KOMBİNASYONUNUN MOLEKÜLER ETKİLERİ

Leyla Sabour Takanlou¹, Duygu Duru Sevgi¹, Maryam Takanlou¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi

Amaç: Glioblastoma (GBM), hem tedaviye karşı hızlı direnç geliştirmesi hem de tümörün kendi içindeki yapısal farklılıkları nedeniyle tedavisi en güç beyin tümörlerinden biridir. Standart tedavide kullanılan Temozolomid (TMZ) ilacı ilk başta etkili olsa da, tümörün içindeki düşük oksijenli (hipoksik) bölgeler ve hücrelerin bu duruma uyum sağlaması nedeniyle zamanla etkisini yitirmektedir. Tümörün oksijensiz kaldığında ürettiği bazı proteinler (HIF-1 α), kanserin yayılmasını sağlayan sinyal yollarını (Wnt/ β -katenin) harekete geçirerek hücrelerin hayatta kalmasına yardım eder. Bu çalışmada, oksijensizliğe bağlı bu savunma hattını kıran KC7F2 adlı madde ile standart ilaç olan TMZ'nin birlikte kullanımının, kanser hücrelerinin genetik yapısını nasıl değiştirdiği araştırılmıştır.

Yöntem: Beyin tümörü araştırmalarında kullanılan U87MG hücreleri üzerinde TMZ ve KC7F2 maddelerinin tekli ve birlikte uygulamalarının hücreleri öldürme kapasitesi test edilmiştir. İki ilacın birleştiğinde birbirinin etkisini ne kadar artırdığı özel matematiksel yöntemlerle (isoblogram) hesaplanmıştır. Ayrıca, bu tedavinin hücrelerin genetik komut merkezinde, yani kanserin yayılma yollarında (Wnt yolu) nasıl bir değişim yarattığını anlamak için ileri düzey genetik analizler yapılmıştır.

Bulgu: Bulgular 48 saatlik deneyler sonucunda, her iki ilacın da hücreleri öldürme dozları belirlenmiştir. İki ilaç birlikte uygulandığında, tek başlarına olduklarından çok daha güçlü bir etki (sinerji) gösterdikleri saptanmıştır (Etki değeri: 0,746). Genetik incelemelerde, bu ikili tedavinin tümörün hayatta kalmasını sağlayan bazı genleri (WNT1 gibi) zayıflatırken, hücrenin dış dünya ile iletişimini sağlayan bazı alıcıları (FZD3, LRP5 gibi) yeniden düzenlediği görülmüştür. Bu sonuçlar, tedavinin kanser hücrelerinin genetik ağını seçici bir şekilde değiştirdiğini kanıtlamaktadır.

Sonuç: Elde edilen veriler sonucu, tümörün oksijensiz kalarak geliştirdiği savunma mekanizmalarının hedeflenmesinin mevcut kemoterapinin başarısını artırabileceğini göstermektedir. TMZ ve KC7F2 kombinasyonu sadece hücreleri öldürmekle kalmamış, aynı zamanda tümörün yeni koşullara uyum sağlama yeteneğini de baskılamıştır. Bu yaklaşım, özellikle mevcut tedavilere direnç gösteren beyin tümörü hastaları için gelecekte uygulanabilecek yeni tedavi stratejilerine önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır.

P33- KÜRATİF REZEKSİYON UYGULANAN HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA MİKROVASKÜLER İNVAZYON VE TÜMÖR NEKROZU: NÜKSSÜZ SAĞKALIMIN BAĞIMSIZ BELİRLEYİCİLERİ

Emine Bihter Eniseler¹, Bartu Çetin², Atike Pınar Erdoğan¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, ²İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi

Amaç: Hepatosellüler karsinomda (HCC) küratif rezeksiyon sonrası nüks, uzun dönem klinik sonuçların temel belirleyicisidir. Tümör çapı ve mikrovasküler invazyonun (MVI) prognostik önemi bilinmekle birlikte, tümör nekroz yüzdesinin bağımsız katkısı daha sınırlı verilerle tanımlanmıştır. Bu çalışmada, küratif rezeksiyon uygulanan HCC hastalarında patolojik özelliklerin, özellikle MVI ve tümör nekrozunun nüksüz sağkalım (RFS) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışma, 2020–2025 yılları arasında HCC tanısıyla merkezimizde multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilen ve küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaları kapsamaktadır. Histopatolojik olarak HCC tanısı doğrulanan toplam 50 hasta analize dahil edildi. Klinik (yaş, cinsiyet, komorbidite, etiyoloji, Child-Pugh skoru, ECOG performans durumu) ve patolojik değişkenler (tümör çapı, tümör sayısı, MVI, tümör derecesi ve tümör nekroz yüzdesi) kaydedildi. Nüksüz sağkalım (RFS), tanı tarihinden ilk nüks tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Nüks gelişmeyen hastalar son veri kesim tarihi olan 19 Ocak 2026 itibarıyla sansürlendi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile gerçekleştirildi ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Nüks ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz sonrası klinik olarak anlamlı değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli Cox orantısal risk regresyon modeli ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgu: Medyan 28 aylık takip süresinde 26 hastada (%52) nüks gelişti. Medyan RFS süresi 23 ay (%95 GA: 14.5–31.5) olarak saptandı. Bir ve iki yıllık RFS oranları sırasıyla %67.2 ve %45.7 idi. Üç yıllık tahmini RFS oranı %43.0 olarak hesaplandı. Demografik ve klinik değişkenler (yaş, cinsiyet, komorbidite, etiyoloji, Child-Pugh skoru ve ECOG performans durumu) ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tümü $p > 0.05$). Patolojik değerlendirmede en büyük tümör çapı nüks ile ilişkiliydi ($p = 0.023$). Nüks gelişen hastalarda tümör çapı > 5 cm olan olguların oranı %34.6 iken, nüks gelişmeyenlerde bu oran %8.3 idi. Mikrovasküler invazyon nüks gelişen hastalarda daha sık saptandı (%69.2 vs %16.7; $p < 0.001$). Tümör nekroz yüzdesi nüks gelişen grupta daha yüksekti (28.3 ± 13.3 vs 19.9 ± 11.8 ; $p = 0.023$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde MVI bağımsız prognostik faktör olarak saptandı (HR=3.755; %95 GA: 1.620–8.703; $p = 0.002$). > 5 cm tümör çapı bağımsız olarak artmış nüks riski ile ilişkili bulundu (HR=3.489; %95 GA: 1.162–10.473; $p = 0.026$). Tümör nekroz yüzdesindeki her %1 artışın nüks riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğu gösterildi (HR=1.033; %95 GA: 1.003–1.063; $p = 0.033$).

Sonuç: Küratif rezeksiyon uygulanan HCC hastalarında MVI, büyük tümör çapı ve artmış tümör nekrozu nüks için bağımsız risk faktörleridir. Bu patolojik parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, yüksek riskli hastaların belirlenmesine ve küratif rezeksiyon sonrası izlem stratejisinin daha etkin biçimde planlanmasına katkı sağlayabilir.

P34- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA CİRCRNA'LARIN EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Selma Ferda Dalar¹, Tuncay Göksel², Korcan Korba³, Ali Veral⁵, Su Özgür⁵, Levent Pelit³,
Cumhur Gündüz¹, Aslı Tetik Vardarlı¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

³ Ege Üniversitesi Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir

⁴ Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı, İzmir

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁶ Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Akciğer kanseri dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin başında gelmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanseri olgularının %85'ini oluşturmaktadır. Erken tanının güç olması ve invaziv biyopsi yöntemlerinin sınırlılıkları, non-invaziv biyobelirteçlerin önemini ortaya koymaktadır. Sirküler RNA'lar (circRNA'lar), yüksek stabilite ve tümör biyolojisindeki düzenleyici rolleri nedeniyle potansiyel biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır. Bu ön çalışmayla, biyobelirteç potansiyeli olan 4 circRNA'nın KHDAK hastalarının ekshale soluk havası kondensatı (EBC), plazma ve formalinle fikse edilmiş parafine gömülü (FFPE) doku örneklerinde ekspresyon düzeylerinin saptanması ve non-invaziv bir yöntem olarak EBC'nin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya ileri evre KHDAK tanılı 10 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan EBC, plazma ve FFPE doku örnekleri temin edilmiştir. Elde edilen örneklerden total RNA izolasyonunun ardından cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. KHDAK hastalığında potansiyel biyobelirteç olabileceği düşünülen 4 adet circRNA'nın (circERBB2, circHIPK3, circNRIP1, circCUL2) divergent primerleri kullanılarak ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı PCR (RT-qPCR) yöntemi ile analiz edilmiştir. CircRNA'ların ekspresyon düzeylerinin normalizasyonu için β -aktin (ACTB) kullanılmıştır.

Bulgu: Çalışmada analiz edilen 4 circRNA arasında, EBC ve FFPE doku örnekleri arasında en yüksek korelasyonun circNRIP1 geninde olduğu belirlenmiştir. Diğer circRNA ekspresyon düzeyleri örnek tiplerine göre heterojen bir dağılım göstermiştir.

Sonuç: Bu ön bulgular, circNRIP1'in KHDAK hastalarının EBC ve FFPE doku örnekleri arasında en yüksek korelasyonu gösterdiğini ortaya koymaktadır. Analiz edilen diğer circRNA'ların ekspresyon profillerinin örnek tipine göre heterojen bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilecek kontrol grubu ile yapılacak karşılaştırmalar, bu circRNA'ların hastalıkla ilişkisinin ortaya konulmasını sağlayacaktır. Elde edilecek verilerin, EBC örneklerinin KHDAK'te non-invaziv biyobelirteç kaynağı olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

P35- ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERİ TANILI OLGULARDA MİTOKONDRIYAL DNA MUTASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Miray Sözeri¹, **Selma Ferda Dalar**², **Haydar Soydaner Karakuş**³, **Korcan Korba**³, **Su Özgür**³, **Ali Veral**⁷, **Aycan Aşık**⁸, **Levent Pelit**³, **Ozan Usluer**¹⁰, **Recep Savaş**¹¹, **Tevfik İlker Akçam**¹², **Kenan Can Ceylan**¹⁰, **Kutsal Turhan**¹³, **Tuncay Göksel**³, **Cumhur Gündüz**², **Aslı Tetik Vardarlı**²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir; ² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İzmir; ³ Ege Üniversitesi Solunum Araştırma Merkezi (EgeSAM), İzmir; ⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir; ⁵ Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Kimyasal Teknolojiler Bölümü, İzmir; ⁶ WHO/IARC-GICR, Kuzey Afrika, Orta ve Batı Asya Bölgesel Kanser Kaydı, İzmir; ⁷ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir; ⁸ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Muğla; ⁹ Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, İzmir; ¹⁰ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir; ¹¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ¹² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir; ¹³ Acıbadem İzmir Kent Hastanesi, İzmir

Amaç: Mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) bozukluğu, reaktif oksijen türleri artışı, inflamatuvar yanıtın modülasyonu ve hücre metabolik yeniden programlanma üzerinden akciğer kanseri biyolojisine katkı sunabilir. Ayrıca mtDNA'nın yüksek kopya sayısı ve fragmente DNA'nın biyosivillerde saptanabilirliği, mtDNA'yı non-invaziv biyobelirteç araştırmaları için cazip kılmaktadır. Ekshale soluk havası kondensatı (EBC), akciğer kaynaklı molekülleri doğrudan yansıtan, kolay tekrarlanabilir ve hasta yükü düşük bir örnek türü olmakla birlikte, erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) EBC temelli tüm genom dizileme (WGS) yaklaşımlarıyla mtDNA varyantlarının klinik sınıflaması sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada, EBC örneklerinden elde edilen DNA ile mtDNA varyant spektrumunun bütüncül olarak ortaya konulması ve klinik açıdan yorumlanabilir varyantların (patojenik/patojenik benzeri) dağılımının raporlanması amaçlandı.

Yöntemler: Erken evre (Evre I, II) KHDAK tanılı 79 olgu (27 kadın, 52 erkek; yaş ortalaması 64,67±8,51) ve 16 sağlıklı kontrol (6 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması 37,81±10,80) çalışmaya dahil edildi. Her katılımcıdan 2 mL EBC örneği toplandı ve PureLink Genomic DNA Mini Kit kullanılarak üretici protokolüne uygun biçimde DNA izolasyonu gerçekleştirildi. PG-Seq Rapid Non-invaziv PGT kiti ile Illumina platformunda tüm genom dizileme (WGS) yapıldı. Ham veriler CLC Workbench v20.0.4 biyoinformatik sistemi üzerinde kalite kontrol, hizalama ve varyant çağırımı adımlarından geçirildi. Kodlayan bölgelerdeki mtDNA varyantları arasından özellikle missense, çerçeve kayması (indel) ve stop kodonu kazancı (nonsense) gibi fonksiyonel etkisi yüksek değişiklikler önceliklendirildi. Her varyant VarSome, ClinVar ve MitoMap üzerinden çapraz doğrulanarak klinik patojenite sınıfı atandı.

Bulgular: Hasta grubunda OXPHOS kompleks I (MT-ND1/4/4L/5/6), kompleks III (MT-CYB), kompleks IV (MT-CO1) ve kompleks V (MT-ATP6) genlerinde toplam 22 farklı klinik açıdan raporlanabilir mtDNA varyantı saptandı. Bu varyantlar 21/79 olguda gözlemlendi. En sık tekrar eden değişiklik MT-ND4:c.882A>T (p.Met294Ile) olup 11 olguda (13,9%) tespit edildi. MT-ND1:c.29T>A (p.Ile10Asn) dört olguda (5,1%; Sayı=4) izlenirken, MT-CYB:c.469G>A (p.Gly157*), MT-ND5:c.710T>C (p.Met237Thr), MT-ND6:c.79T>C (p.Tyr27His) ve MT-ATP6:c.35C>T (p.Pro12Leu) üçer olguda (her biri %3,8) saptandı. İkişer olguda gözlenen MT-ATP6:c.509T>A (p.Leu170His), MT-CO1:c.1135T>C (p.Tyr379His), MT-ND4:c.279del (p.Lys93Asnfs7; patojenik benzeri), MT-ND4L:c.77T>A (p.Leu26His) ve MT-ND5:c.1600C>T (p.His534Tyr) değişiklikleri, kompleks V, IV ve I alt birimlerinde çoklu etki alanlarını işaret etti. Yüksek biyolojik etki potansiyeli taşıyan varyantlar arasında MT-ND4:c.279del'in çerçeve kayması ile prematür stop kodonu oluşturması, MT-ND5:c.587G>A (p.Trp196) ve MT-CYB:c.469G>A (p.Gly157*) değişikliklerinin stop kodonu kazancı ile protein kısalmasına yol açması öne çıktı. ATP6 geninde p.Trp109Cys, p.His127Leu, p.Gly132Val, p.Leu169Pro gibi ek patojenik missense değişiklikleri, CO1 geninde p.Tyr379Asn ve p.Asp445Asn; ND6 geninde p.Gly36Ser ile patojenik benzeri p.Gly36Arg gibi varyantlar da tekil olgularda raporlandı.

Sonuç: EBC'den izole edilen düşük miktarlı DNA ile WGS temelli yaklaşım, erken evre KHDAK'da mtDNA'nın klinik açıdan yorumlanabilir varyantlarını non-invaziv biçimde saptayabilmektedir. Özellikle kompleks I ve V genlerinde kümelenen ve tekrarlayan ND4:p.Met294Ile gibi değişiklikler, mitokondriyal enerji

metabolizması ekseninde aday bir "EBC-mtDNA imzası" oluşturabileceğini düşünmekteyiz. Daha geniş ve yaş-cinsiyet açısından dengelenmiş kohortlarda doğrulama, kontrol grubundaki varyant dağılımı ile doğrudan karşılaştırma ve heteroplazmi düzeylerinin klinik değişkenlerle ilişkilendirilmesi, bu imzanın erken tanı, izlem ve risk sınıflaması açısından translasyonel değerini netleştirecektir. Ayrıca EBC'nin tekrarlanabilir örnekleme olanağı, cerrahi, adjuvan tedavi sonrası izlemde dinamik mtDNA değişimlerinin takip edilmesine teorik bir zemin sağlayabilecektir.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenen 1001 Programı kapsamında yürütülen 123S548 numaralı proje çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

P36- STING-ARACILI TBK1 AKTİVASYONUNU HEDEFLEYEN YENİ KÜÇÜK MOLEKÜL İNHİBİTÖR ADAYLARININ KARAKTERİZASYONU

Zafer Yıldırım - Vildan Bozok - Zekeriya Düzgün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD - Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

Amaç: Memeli hücrelerinde cGAS/STING/TBK1 sinyal yolağı, sitoplazmik DNA'yı algılayarak tip-I IFN ve inflamatuvar sitokinlerin sentezini başlatan kritik bir doğal bağışıklık mekanizmasıdır. Bu yolağın kontrolsüz aktivasyonu; monogenik otoinflamatuvar hastalıklar, nörolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut TBK1 inhibitörlerinin çoğu katalitik bölgeyi hedeflediğinden, benzer yapıdaki diğer kinazlarla çapraz reaksiyon vermekte ve özgüllük sorunu yaşamaktadır. Bu çalışmanın amacı, TBK1'in STING ile etkileşim bölgesine kararlı şekilde bağlanarak sinyal iletimini engelleyen, yüksek özgüllüğe sahip yeni küçük molekül inhibitör adaylarının in silico ve in vitro yöntemlerle karakterize edilmesidir.

Yöntem: Çalışma, in silico tarama ve in vitro validasyon olmak üzere üç ana aşamadan oluşmaktadır:

1. Moleküler Modelleme: ZINC veri bankasındaki ~8 milyon ticari molekül, QVina2 ve POAP yazılımları kullanılarak TBK1'in (PDB: 6nt9) STING bağlanma bölgesine karşı taranmıştır. En iyi skorlu 100 aday için GROMACS yazılımı ile 100 ns'lik moleküler dinamik (MD) simülasyon yapıldı.
2. Sitotoksikite ve Apoptoz: Aday moleküllerin THP-1 ve RAMOS hücre hatları üzerindeki etkileri XTT canlılık testi ve Annexin V/PI akım sitometrisi ile belirlenerek toksik olmayan çalışma dozları saptandı.
3. Fonksiyonel Analizler: STING agonisti ile aktive edilen hücrelerde; Western Blot ile fosfo-STING, fosfo-TBK1 ve fosfo-IRF3 düzeyleri, qRT-PCR ile tip I IFN skoru (IFI44, ISG15 vb.) ve ELISA ile salınan sitokin (IFN α , IFN β , CXCL10, IL6) seviyeleri ölçülerek inhibitör etkinliği doğrulandı.

Bulgular: Ön hazırlık aşamasında gerçekleştirilen moleküler kenetleme ve MD simülasyonları sonucunda, hedef bölgeye yüksek afinite ile bağlanan adaylar belirlenmiştir. Belirlenen bu moleküllerin fizikokimyasal özellikleri incelendiğinde, cLogP değerlerinin >4 ve LogS değerlerinin < -6 olduğu saptanmıştır. MD simülasyonları sırasında elde edilen RMSD verileri, ligandların TBK1-STING etkileşim yüzeyinde yapısal kararlılık gösterdiğini kanıtlamaktadır. Hücre kültürü aşamasında, bu moleküllerin fonksiyonel olarak sinyal akışını hangi verimlilikte baskıladığına dair validasyon çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, TBK1 inhibisyonunda katalitik bölge yerine protein-protein etkileşim yüzeyini (STING bağlanma bölgesi) hedefleyerek literatürdeki özgüllük sorununa yenilikçi bir çözüm sunmaktadır. Elde edilen bulgular, cGAS/STING/TBK1 yolağındaki düzensizliklerle ilişkili olan otoinflamatuvar hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanılabilecek yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için güçlü bir prelinik temel oluşturmaktadır. Bu veriler, hedeflediğimiz küçük molekül inhibitörlerinin, immün-onkoloji ve kronik inflamasyon alanlarında yeni nesil ilaç adayları olma potansiyelini desteklemektedir.

P37- ASTAKSANTIN ARACILI BÜYÜME İNHİBİSYONU VE PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜNÜN LUMINAL A VE ÜÇLÜ NEGATIF MEME KANSERİ MODELLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ: TRANSKRİPSİYONEL PROFİLLEME YAKLAŞIMI

Duygu Aygüneş-Jafari

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Abstract:

Astaksantin, başlıca yeşil mikroalg *Haematococcus pluvialis*'ten elde edilen, güçlü serbest radikal süpürücü özellikleri ve geniş biyolojik aktivite yelpazesıyla bilinen bir ksantofil pigmenttir. Bu çalışmada, doğal *trans*-astaksantin fenotipik olarak birbirinden farklı iki insan meme karsinomu hücre hattı üzerindeki büyüme baskılayıcı ve apoptoz indükleyici potansiyelinin karakterize edilmesi amaçlanmıştır: östrojen reseptörü pozitif luminal A alt tipini temsil eden MCF-7 ve üçlü negatif alt tipi temsil eden MDA-MB-231. Hücre kültürleri, belirli bir astaksantin konsantrasyon aralığında (3,125–200 µg/ml) üç farklı inkübasyon süresi boyunca (24, 48 ve 72 saat) muamele edilmiştir. Hücre proliferasyonu WST-1 kolorimetrik yöntemiyle ölçülmüş, programlanmış hücre ölümünün düzeyi Annexin V-FITC/propidyum iyodür çift boyama akış sitometrisi ile belirlenmiş ve apoptozla ilişkili temel genlerdeki (*BAX*, *BCL-2*, *CASP3*, *TP53*, *RELA*) transkript düzeyindeki değişimler qRT-PCR aracılığıyla kantitatif olarak analiz edilmiştir. Astaksantin, her iki hücre hattında da konsantrasyona ve süreye bağlı bir şekilde hücre canlılığını azaltmıştır. Akış sitometri verileri, uygulama sonrasında apoptotik hücre popülasyonlarında belirgin bir artışı doğrulamıştır. Transkripsiyonel analiz, pro-apoptotik mediyatörler *BAX* ve *CASP3*'ün ifadesinde tutarlı bir yükselme ile eş zamanlı olarak anti-apoptotik *BCL-2* ve NF-κB alt birimi *RELA*'nın ifadesinde bir azalma ortaya koymuştur. Dikkat çekici biçimde, *TP53* ifade örüntüleri iki model arasında farklılık göstermiş olup bu durum, söz konusu hücre hatlarının doğası gereği birbirinden farklı olan p53 mutasyon profilleriyle uyumludur. Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, astaksantin Bcl-2 ailesi içindeki pro/anti-apoptotik protein dengesini yeniden düzenleyerek mitokondri bağımlı apoptotik kaskadı tetiklediği ve eş zamanlı olarak NF-κB aracılı hayatta kalma sinyalizasyonunu baskıladığı sonucuna varılmış olup bu durum, astaksantin antikanser potansiyeli taşıyan biyoaktif bir deniz kaynaklı bileşik olarak önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astaksantin, ksantofil, meme kanseri, apoptoz, doğal ürünler