

15-16
ARALIK
2018
SHERATON HOTEL
ATAKÖY, İSTABUL



13. ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

BİLDİRİ KİTABI

15-16
ARALIK
2018
SHERATON HOTEL
ATAKÖY, İSTABUL

13.

ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

SÖZEL BİLDİRİLER

-80 C de SAKLANAN OTOLOG KÖK HÜCRE ÜRÜNLERİNİN ERİTİLDİKTEN SONRA ODA ISISI VE +4 °C BEKLETİLMELERİNİN HÜCRE CANLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Leylagül Kaynar¹,Serpil Baysal¹,Mehmet Öztekin¹,Sinan Kütük²,Ruşen Erez³, M.Yavuz Köker²

¹Erciyes Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Terapötik Aferez Ünitesi

²Erciyes Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Flow Sitometri Laboratuvarı

³Erciyes Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Bioistatistik Uzmanı

AMAÇ: Kriyoprezervasyon yoluyla kök hücrelerin canlı tutulması yöntemi uzun yıllardır uygulanmaktadır. Kriyoprezervasyon yoluyla saklanan hücreler çözünme sonrası çok hızlı bir şekilde canlılıklarının kaybetmektedir. Bu çalışmada dondurularak saklanan periferik kök hücre ürünleri çözdürülerek oda ısısında bekletilmesinin ve +4°C bekletilmesinin canlılık oranlarına etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL METOT: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aferez Ünitesi'nde -80 °C'de hücreleri saklanan 20 hastanın (exitus) otolog kök hücre ürünleri viyabilite açısından değerlendirildi.

Hücrelerin dondurma öncesi canlılık oranları ile 37°C'de eritilmelerinin ardından 1 saat, 4 saat ve 8 saat sonraki canlılıkları hem oda ısısında bekletilerek hem de +4°C bekletilerek incelendi. Hücre dondurma işlemlerinde kriyoprotektan ajan olarak % 10 DMSO ve % 20 otolog plazma kullanıldı. Canlılık oranları akım stometride 7 AAD (7-amino-aktinomis-D) boyası ve CD34, CD45 markerları ile her bir işlemde 300000 hücre saydılarak tespit edildi. Veriler SPSS programında değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası 58±12,5, %85'i erkek %15'i kadın idi. Ürün saklama süresi ortanca 2±2,1 yıl (min 1,max 8), ürün son volum ortancası 140±35,7 (min 70, max 190), ürün WBC (Beyaz küre sayısı) ortancası 189±89 idi. Dondurma öncesi viabilite ortancası 99,75±0,36 (min 98,4, max 99,9), erime sonrası canlılık ortancası 89,3±10,8 idi.

Erime sonrası +4°C 1. saatte hücrelerin %5'i 4. saatte %5'i 8. saatte ise %10'unun canlılığı %75'in altında idi. Erime sonrası oda ısısında 1. saatte hücrelerin %15'inin, 4. saatte %30'unun, 8. saatte ise %60'ının canlılık oranı %75'in altında idi.

MONONÜKLER HÜCRE TOPLAMA ETKİNLİĞİ ANALİZİ SONUÇLARI İLE OLUŞTURULAN ALGORİTMA İLE YAPILAN İŞLEM VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Güneş Yiğit¹, Sibel Kırtlar¹, Zeliha Aksoy¹, Hatice Kuş¹, Emine Atmaca Güğül¹, Turgay Ulaş², Ozan Salim², O. Alphan Küpesiz³

1 Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Terapötik Aferez Merkezi 2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Hematopoetik kök hücrelerin (HKH) transplantasyonunun başarısı, hastaların hematopoezlerini hızla yeniden oluşturmak için yeterli CD34 + hücre dozunun transfüzyonuna bağlıdır. Bağışçının kanında bulunan hücrelerden maksimum sayıda CD34 + hücresi çıkarabilme yeteneğinin yüzdesini toplama etkinliği ile ölçebiliriz.

Toplama etkinliği (TE), lökaferez programının kalitesini değerlendirmek için kullanılan objektif bir kalite parametresidir. Etkili toplama yapabilen geliştirilmiş otomatik hücre ayırıcıları gibi teknolojik gelişmeler toplama etkinliği ve transplantasyon başarısını etkilemektedir. CD34 + hücre TE'nin optimizasyonu, yaş, kilo, hastalık durumu, hematokrit, giriş CD34 + hücre miktarı, ürün hacmi, giriş lökosit sayısı ve işlenmiş kan hacmi etkileyen parametrelerdir. Yeterli ve kaliteli ürün toplamak için işlem süresi ve hedef CD34 + hücre miktarını tahmin etmek pek mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada merkez verilerimizle çeşitli hasta ve işlem faktörlerini analiz ederek bir yıl önce oluşturduğumuz kök hücre toplama algoritması ile algoritma oluşturulmadan önceki işlem verilerini değerlendirerek ürünlerin toplama etkinliklerini karşılaştırdık. Bu nedenle, çalışmadaki tüm işlem verileri Spectra Optia (Terumo BCT, USA) hücre ayırıcı ile yaptığımız işlemler kullanarak (TE) hesaplanmıştır. Oluşturduğumuz algoritmalar ile, işlenmesi gereken kan miktarını hasta ya da donörün cihaza bağlı kalma süresini belirleyerek, işlemlerin gereğinden fazla uzatılmasını engellemeyi ve komplikasyon riskini azaltarak işlem süresini kısaltmayı hedefledik. Bu çalışmanın amacı algoritma ile elde ettiğimiz sonuçları mevcut sonuçlarımızla kıyaslayarak etkinliğini değerlendirmek, işlem kalitesi ve hasta güvenlik standartlarını oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya aldığımız tüm işlemler, Spectra Optia hücre ayırıcı ve 10110 kiti ile Mononükleer hücre (MNC) programı kullanılarak yapıldı. Yetişkin, otolog / allojenik ve pediatrik olmak üzere 3 ayrı algoritma ile hedef CD34+ hücre miktarına göre işlenecek kan miktarı ve hacmi hesaplanarak işlem süresi ve toplanacak ürün miktarı belirlendi. İşlem sonunda toplanan ürünün sonuçları ile TE hesaplandı. Bu sonuçlar ile algoritma oluşturulmadan önce yaptığımız

TE ile karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel analiz, SPSS (SPSS, Chicago, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Donör yaş, kilo, hematokrit, WBC ön sayımı, CD34 + hücre ön sayımı ve TE'de işlenmiş aferez hacminin etkisini değerlendirmek için lineer regresyon analizi yapıldı.

Toplama Etkinliği(TE): Ürün CD34+ X ürün miktarı X 100 / giriş CD34+ X işlenen kan volümü formülü kullanılarak hesaplandı.

CD34 + hücre sayımları, akış sitometrisiyle işlem öncesi FACS Canto II (BD Bioscience, San Jose, USA) belirlendi. Analizler FACS Diva yazılımı ve ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) protokolü kullanılarak çözümlendi.

Bulgular

Algoritma öncesi işlem verileri Ocak 2012-Nisan 2017 tarihleri arasında erişkin otolog n=149, erişkin allojenik n=45, pediatrik (yaş<18) n=17 olmak üzere toplam 102 hasta ve 211 işlem verisi kullanılarak, algoritma sonrası işlem verileri Eylül 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında erişkin otolog n:27, erişkin allojenik n:31, pediatrik(yaş<18) n: 15 olmak üzere toplam 73 hasta ve 108 işlem verisi kullanılarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Algoritma kullanılmada önce ve sonra Otolog kök hücre toplama işleminde hasta tanıları Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1

Tanı	Algoritma öncesi Hasta sayısı	Algoritma sonrası Hasta sayısı
Multiple Myeloma	35	3
Nonhodgin Lenfoma	32	19
AML	14	12
Hodgin Lenfoma	7	8
Nöroblastom	5	6
DBBHL	4	1
ALL	3	8
Talasemi Major	1	3
Diğer (Testis Ca, Uterus Ca, Wilms Tümörü Miyelofibrozis, Mds, Ewing Sarkom)	1	13
Toplam	102	73

CD34 + hücre verimi tahmini ve elde edilmesine katkıda bulunan çeşitli parametreler Algoritma öncesi ve sonrası erişkin ve pediatrik veriler Tablo 2, 3, 4’de listelenmiştir.

Tablo 2

Erişkin Otolog	Algoritma öncesi Otolog n=149	Algoritma sonrası Otolog n=51	P value
Hastanın ağırlığı (kg)	70[62-80]	71(29-94)	NS
İşlenen tam kan (L)	10.4 [9.1-11.7]	9.5(1490-18610)	p <0.05
WBC önsayımı(10e9/L)	15.4 [9.6-25.9]	16,2(2-48,3)	NS
CD34 önsayımı (/µL)	30 [19-53]	21(3-195)	p <0.05
İşlem süresi (dk)	248 [220-276]	235(103-372)	NS
Ürün hacmi (mL)	260 [220-300]	280(60-400)	p <0.05
Ürün Hct (%)	2.9 [2.1-4.1]	2,8(1,4-8,3)	NS
CD34 TE (%)	62 [46-77]	68(20-269)	p <0.05

*Veriler ortanca [interkartil aralığı] şeklinde sunulmuştur. *P<0.05 değeri anlamlı farkı göstermektedir*

Tablo 3

Erişkin Allojenik	Algoritma öncesi Allojenik n=45	Algoritma sonrası Allojenik n=37	P value
Hastanın ağırlığı (kg)	61 [30-70]	68 [27-74]	NS
İşlenen tam kan (L)	11.1 [8.4-12.9]	9.1(3570-13095)	p <0.05
WBC önsayımı(10e9/L)	47.4 [38.9-56.5]	44,8(19,56-65,3)	NS
CD34 önsayımı (/µL)	73 [46-114]	85(21-346)	NS
İşlem süresi (dk)	268 [196-297]	228(76-348)	p <0.05
Ürün hacmi (mL)	300 [200-380]	300(100-440)	NS
Ürün Hct (%)	4.3 [2.9-5.2]	4,3(3-5,8)	NS
CD34 TE (%)	45 [36-60]	52(26-112)	p <0.05

*Veriler ortanca [interkartil aralığı] şeklinde sunulmuştur. *P<0.05 değeri anlamlı farkı göstermektedir*

Tablo 4

Pediyatrik veri	Algoritma öncesi Pediyatrik n=17	Algoritma sonrası Pediyatrik n=24	P value
Hasta ağırlığı (kg)	25[15-48]	20(12-82)	p <0.05
İşlenen TKH (L)	5,3 [3,7-7]	3,3(2090-8680)	p <0.05
Pre-WBC (10e9/L)	7.1 [5,2-11.6]	6,5(2-20,5)	NS
Pre-CD34 (/µL)	16 [12-21]	18(10-81)	NS
Prosedür süresi (dk)	243 [233-279]	233(151-310)	p <0.05
Ürün hacmi (ml)	110 [90-130]	80(60-190)	p <0.05
Ürün Hct (%)	3.4 [2,6-4.3]	3,7(1,7-8)	p <0.05
CD34 TE (%)	64 [59-91]	65(30-102)	NS

Veriler ortanca [interkartil aralığı] şeklinde sunulmuştur. *P<0.05 değeri anlamlı farkı göstermektedir

Erişkin otolog algoritma öncesi ve sonrası işlenen kan, ürün hacmi ve CD 34 ön sayımları ve CD34 TE (%) değerleri arasında p <0.05 bulunmuştur. Bu değerler içinde CD 34 ön sayımları arasında anlamlı bir fark çıkma nedeni çalışmaya alınan otolog hasta sayıları arasındaki fark ve hasta kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca her iki durumda da işlem süresi arasında anlamlı bir fark çıkmama nedeni otolog hastalarda cihaz çekiş hızının düşük tutulmasına bağlı olacağı düşünülmüştür. Ürün hacminin işlenen kan miktarının daha düşük olmasına rağmen algoritma sonrası daha yüksek çıkma nedeni cycle volümünün düşük olmasına bağlanmıştır.

Erişkin allojenik hücre algoritma öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında işlenen tam kan, işlem süresi, CD34 TE (%) değeri arasında p <0.05 anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu sonuçlar bize algoritma ile allojenik donörlerde TE'nin anlamlı olarak arttığını göstermiştir.

Pediyatrik hastalarda algoritma öncesi ve sonrası hasta ağırlığı, işlenen tam kan işlem süresi, ürün hacmi ve hematokriti, arasında p <0.05 bulunmuş, hematokrit değeri anlamlı bir şekilde artmıştır. Bunun nedeni aferez cihazlarının pediyatrik hastalara uygun üretilmediği için işlemin kullanıcı kontrolünde düşük kilolu hastalarda eritrosit prim işlemi yapılarak modifiye edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

TE hesaplanan otolog, allojenik ve pediyatrik hasta sonuçları karşılaştırıldığında özellikle otolog ve allojenik işlemlerde algoritma öncesi ve sonrası toplama etkinliği arasında p <0.05 anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bizim algoritmayı kullanma amacımıza ulaştığımızı göstermektedir. Ancak pediyatrik hastalarda algoritma öncesi 64 [59-91] sonrası 65(30-102) TE arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum çocuk hastalarda total kan hacminin,

işlenen kan hacminin ve işlem süresinin düşük olması parametreler arasında çok büyük farklar olması ile açıklanabilir.

Verilerimizde TE değerleri allojenik toplama işlemlerinde otolog toplama işlemlerine göre daha düşük olma nedeni literatürle uyumlu olarak lökosit sayısı ve CD34 + hücre ön sayımı yükseldikçe etkinliğin düşme eğilimi göstermesidir.

Sonuç

Oluşturulan algoritma ile amaç; hasta ya da donörün cihaza bağlı kalma süresini belirleyerek, işlemlerin gereğinden fazla uzatılmasını engellemekte ve işlem süresini ve işlem gören kan miktarını azaltarak komplikasyonları en aza indirmektir. Bu nedenle algoritma hasta güvenliği ve konforu açısından avantaj sağlayan bir öngörüdür. Ayrıca kriyoprezervasyon işlemi için kullanılacak malzemenin etkin kullanımı ve iş gücü kaybını önleyen malzeme etkin bir yöntemdir. Kök hücrelerin uzun süre saklanacağı düşünülürse hasta için gereğinden fazla hücre dondurularak yıllarca saklanması merkez ve kuruma maddi yük getirecektir.

TE değerleri, literatürde %30-85 gibi oldukça geniş bir aralıktadır. Bununla birlikte, TE, çok çeşitli prosedür faktörlerinden ve verici özelliklerinden etkilenmekte ve klinik ortamda çok değişkenlik göstermektedir. Ortalama TE değeri, merkezler arasında bile farklılık göstermektedir. Donör/hasta özelliklerinin yanı sıra, toplama cihazının tipi, hücre ayırma mekanizması, program ve operatör ayarları, bu değişkenliğe katkıda bulunmaktadır.

Hedefimiz algoritma kullanarak bu değişkenleri ekarte ederek minimum sürede maksimum CD 34+ hücre toplamak için standart bir prosedür oluşturmaktır.

Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda algoritma kullanarak TE oranlarında anlamlı bir artış sağlayarak başarılı sonuçlar elde ettik. Değişkenliğe neden olan pek çok parametre ekarte edilerek ürün ve hizmet kalitemizi arttırarak hasta ve işlem güvenlik standardı oluşturmak istiyoruz.

Hedef hücre miktarına ulaşmak için PKH prosedürlerinin sayısı en aza indirgenerek optimum düzeyde hücre elde etmek için algoritmaların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

TİROTOKSİKOZDA TERAPÖTİK PLAZMAFEREZ DENEYİMİ

Nur Soyer, Ayser Mesut, Fahri Şahin, Filiz Vural, Murat Tombuloğlu, Ayhan Dönmez, Güray Saydam, Mahmut Töbü

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Giriş: Tirotoksikozda terapötik plazmaferez Amerikan aferez derneği endikasyonlarına göre kategori III olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmamızda merkezimizde 13 yıl içinde tirotoksikoz nedeniyle yapılan terapötik plazmaferezleri değerlendirdik.

Materyal Metod: 2005- 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Aferez ünitesinde 49 hastaya 261 plazmaferez işlemi yapılmıştır. Bu hastalara ait veriler geriye dönük olarak toplanmıştır.

Sonuçlar:

Kırk dokuz hastanın 34'ü kadın 15'i erkek ve ortanca yaş 55 (19- 76) idi. Hastaların 2'sinde toksik multinoduler guatr, 41'inde Graves, 4'ünde amiodorona bağlı tirotoksikoz ve 2'sinde iyota bağlı tirotoksikoz mevcuttu. Hastalara ortanca 8,5 (1- 24) plazmaferez işlemi yapıldı. Yirmi bir hastada antitiroid ilaçların etkisizliği, 18 hastada antitiroid ilaç yan etkisi, 6 hastada hızlı yanıt elde edilmesi gerekliliği ve 4 hastada hem hızlı yanıt gerekliliği hem de yan etki nedeniyle plazmaferez yapılmıştı. Otuz dokuz hastada taze donmuş plazma ile işlem yapılırken 6 hastada albümin ve 4 hastada hem albümin hem de plazma ile işlem yapılmıştır. İşlem öncesi fT3 değeri ortancası 4,36 pg/mL (2,46 -27), fT4 değeri ortancası 4.88 ng/dL (1,23- 12), işlem sonrası fT3 ortancası 2.43 pg/mL (0,59- 8,47) ve fT4 ortancası 2.31 ng/dL (0,68- 3,84) saptandı. İşlem öncesi ve işlem sonrası fT3 ve fT4 değerleri arasındaki fark anlamlıydı.

Plazmaferez ilişkili yan etkiler değerlendirildiğinde 45 hastada yan etki izlenmezken, 2 hastada enfeksiyon, 1 hastada derin ven trombozu ve 1 hastada hipokalsemi ve kaşıntı gelişmişti.

Tartışma:

Terapötik plazmaferez, tirotoksikozlu hastalarda ablatif tedaviye hazırlık amacıyla kullanılacak alternatif bir yöntemdir. Bu konuda deneyimli merkezlerde uygulandığında etkili ve güvenli bir tedavi olduğu ortaya konmuştur.

ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ OLGULARINDA TEDAVİ

Zafer Şalcıoğlu

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Kliniği

Amaç: Familial hiperkolesterolemi (FH) yüksek kolesterol ve LDL (low density lipoprotein) değerleri ile seyreden otosomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Homozigot olgular diyet ve ilaç tedavileri ile yeterince tedavi edilemezse erken koroner kalp hastalığı ve ölümlle sonuçlanabilir. Terapötik LDL aferezi kolesterol ve LDL değerlerinin kontrol edilmesinde seçkin bir tedavi yöntemidir ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasını hedefler. Son yıllarda karaciğer nakli de tedavi seçenekleri arasında yer almakta ve sınırlı da olsa olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Bildirimizde merkezimize lipit aferezi yapılması için 2012-2018 yılları arasında gönderilen 18 FH olgusuna ilişkin bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: On sekiz homozigot FH olgusunun özellikleri, sorunları, aferez deneyimi ve tedavi süreçleri geçmişe dönük değerlendirildi. Hasta bilgileri dosyalarından ve elektronik bilgi işlem ortamındaki verilerden hazırlandı. Merkezimizdeki LDL aferezleri 71 işlemde poliakrilamid DALI®-Sistem (Fresenius HemoCare Adsorber Teknoloji, Almanya), 200 işlemde dekstran sülfat selüloz Liposorber D®-Sistem (Kaneka, Japonya) kolonları kullanılarak doğrudan kandan adsorbsiyon yöntemi ile 92 işlemde ise doubl filtrasyon yöntemi (Liposorber-Kaneka) ile gerçekleştirildi. Tüm işlemler kalıcı hemodializ katateri kullanılarak yapıldı

Bulgular: Yaşları 4-20 arasında değişen 11'i erkek 7'si kız hasta endokrin ve kardiyoloji kliniklerinden sevk edilmişti. Hepsi uygun diyet ve antilipit tedavi almaktaydı. Hastaların 8'ine 363 kez LDL aferez işlemi uygulandı. Diğer on hasta değişik nedenlerle aferez programına girmedi. Hastalarda ortalama tanı yaşı 3,5 yaş (1-6 yaş), afereze başlama yaşı 8,5 yaş (6-11 yaş) idi. Hastalara daha önce farklı bir merkezde tam kandan 483 LDL aferezi uygulanmıştı. İşlem süresi 1-8 yıl, işlem sıklığı 1-3 hafta ve işlem sayısı 1-125 arasında değişiyordu. Her üç yöntemle de 1,5 hacim kan işlendi. Ortalama LDL düşüşü 63 ± 10 olarak bulundu. İzlem sırasında üç hasta myokart infarktüsü geçirdi. Üç hastaya stent uygulanırken, üç hastaya by pass yapıldı. Karaciğer nakli yapılan beş hastamızdan üçü ve ilerleyici kalp hastalığı nedeniyle iki hasta eksitus oldu. On hasta endokrin ve kardiyoloji kliniklerinde diyet ve antilipit tedavi ile izlemine sürdürmektedir.

Tartışma ve sonuç: LDL aferezi güvenli ve kolay uygulanabilir bir işlemdir. Küçük çocuklarda ekstrakorporeal volüm ve damar yolu sorun oluşturabilir. Sosyoekonomik nedenlerle aferez programı aksayabilmektedir. Aferez programı uygulanırken de kardiyolojik sorunlar ortaya çıkmakta ya da ilerleyebilmektedir. Metabolizma ve kardiyoloji bölümlerince izlemin uygun olması önemlidir. Tedavide takım çalışmasının gerçekleştirilememesi hastalar için şu an en önemli sorun olarak görünmektedir. Karaciğer nakli yeni bir seçenek olarak mutlaka tartışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Familial hiperkolesterolemi, LDL aferezi, karaciğer nakli

Kronik Faz Kronik Myeloid Lösemide Hedefe Yönelik Tedavinin Gerçek Hayatta Uzun Dönem İzlem Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Sinem Namdaroğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML), myeloid seri hücrelerinde aşırı ve kontrolsüz çoğalmayla karakterize olan bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile KML tedavisinde başarı yüksek oranda artmıştır. Bu hastaların uzun dönem takibinde hedefe yönelik tedavinin yan etki yönetimi, yanıt kaybı ve ilaca direnç mekanizmalarının yakından izlemi klinik pratikte önem kazanmıştır. Bu çalışmada da ünitemizde tedavi alan ve takip altında olan kronik faz KML hastalarının klinik seyirlerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Haziran 2001 - Aralık 2016 tarihleri arasında tanı almış, TKİ ile tedavi edilen 72 kronik faz KML olgusunun sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya tanı anı medyan yaşı 40 (16-66) olan 36 (%50)'sı kadın ve 36 (%50)'sı erkek toplam 72 olgu dahil edildi. Tanı sonrası takip süresi medyan 88 (20-207) ay, toplam sağ kalım ise medyan 92,5 (21-207) ay idi. İlk basamak tedavide kullanılan imatinib ile TSY 62 (%86,1) olguda elde edilirken 10 (%13,9) olguda TSY sağlanamadı. İmatinib tedavisi ile MMY'a 49 (%68,1) olguda ulaşılmışken, 23 (%31,9) olguda ise hedef yanıtı ulaşılamadı. İmatinib 400 mg/gün tedavisi altında iken tedavi değişikliği ihtiyacı 35 (%48,6) olguda gözlemlendi. Bu olgularda T315I mutasyon analizi yapıldı ve pozitif saptanan olgu saptanmadı. Bu tedavi değişikliğinin nedenleri; 6 (%8,3) olguda TSY sağlanamaması, 10 (%13,9) olguda TSY kaybı, 8 (%11,2) olguda MMY sağlanamaması, 6 (%8,3) olguda MMY kaybı ve 5 (%6,9) olguda ise imatinib intoleransı nedeniyledi. Tedavi değişikliği yapılan 35 olgunun 12'sine (%34,3) nilotinib, 16'sına (%45,7) dasatinib başlanırken, 7 (%20) olguda ise imatinib 600 mg/gün uygulamasına geçildi. İmatinib 400 mg/gün tedavisi altında iken tedavi değişikliği ihtiyacı olan olgularda yanıtları Tablo 1. 'de verilmiştir. Halen takipte olan 68 olgunun 65 (%95,6)'inin majör moleküler yanıt ile ve 3 (%4,4) olgunun ise tam sitogenetik yanıt ile takip edildiği gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuçlar: Kronik faz KML olgularında prognoz, son 20 yılda TKİ'lerinin klinik pratiğe girmesiyle dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve yaşam beklentisi genel sağlıklı popülasyona yaklaşmıştır. KML hastalarının günlük pratik izleminde, kılavuzlarda ki önerilere azami düzeyde uyulmalıdır.

Tablo 1. İmatinib 400 mg/gün tedavisi altında iken tedavi değişikliği ihtiyacı olan olgularda yanıtlar

	n(%)	n(%)
İmatinib 600 mg/gün	7 (%20)	MMY: 5 (%71,4) MMY başarısızlığı: 2 (%28,6) Evre 3-4 yan etki: 0 (%0)
Dasatinib 100 mg/gün	16 (%45,7)	MMY: 10 (%62,5) MMY başarısızlığı: 3 (%18,8) Evre 3-4 yan etki: 3 (%18,8)
Nilotinib 800 mg/gün	12 (%34,3)	MMY: 11 (%91,7) MMY başarısızlığı: 1 (%8,3) Evre 3-4 yan etki: 0 (%0)

MMY: Majör moleküler yanıt

Demir eksikliği anemisinde intravenöz demir karboksimaltoz uygulamasının tedavi etkinliği ve güvenilirliği değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyimi

Ali Hakan Kaya

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Son yıllarda demir eksikliği anemisi tedavisinde kullanılan intravenöz demir karboksimaltoz; kullanım kolaylığı, yan etki yönetimi avantajı ve tedavi etkinliği açısından sıkça başvurulmuş bir uygulama olarak günlük pratik hayata girmiştir. Biz bu çalışmamızda demir karboksimaltoz tedavisinde 1000 mg/gün tek doz ile 2000 mg/gün çift doz (bir hafta ara ile uygulanan) uygulanmasının etkinliği ve yan etki bakımından farklarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: 2016 ve 2018 yılları arasında demir eksikliği anemisi nedeni ile hematoloji polikliniğinde değerlendirilip tedavide demir karboksimaltoz uygulanan hastaların verileri retrospektif dosya taraması ile tıbbi kayıtlar üzerinden yapıldı. Tedavi yanıtları uygulamadan 4-6 hafta sonraki tetkik parametreleri üzerinden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya verilerine ulaşılabilen toplam 516 hasta dahil edildi. Uygulanan demir karboksimaltoz tedavi dozuna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I (n=367; %71,1) 1000 mg olacak şekilde tek doz, Grup II (n=149, %28,9) ise bir hafta arayla tekrarlanan iki doz olacak şekilde toplam 2000 mg demir karboksimaltoz tedavisi verilen hastalar olarak sınıflandırıldı. 2 grubun anemi etiyolojisi, tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), ortalama korpusküler volüm (MCV), ferritin ve transferrin saturasyonu (TS) karşılaştırıldı. Tedavi sonrası karşılaştırmada sonuçlar Grup II olgularında Grup I'e göre Hgb, Hct, MCV, ferritin ve TS düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$,

$p=0,012$ ve $p=0,007$ saptandı. Her iki grupta da yan etki profili açısından fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuçlar: Demir karboksimaltoz 1000 mg/gün tek doz uygulamasına göre 2000 mg/gün çift doz (bir hafta ara ile uygulanan) uygulanmasının demir depolarını restore etmekte ve tedaviden yaklaşık dört hafta sonra hedef seviyelere ulaşmakta daha etkili olduğu belirlendi. Uygulama kolaylığı ve yan etki profili göz önüne alındığında demir eksikliği anemisinde demir karboksimaltoz 2000 mg/gün çift doz intravenöz kullanımı uygulanabilir bir yöntemdir.

15-16
ARALIK
2018
SHERATON HOTEL
ATAKÖY, İSTABUL

13.

ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

POSTER SUNUMLARI



**TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
KEMİK İLİĞİ NAKİL ÜNİTESİ
2014-2018 YILLARI FOTOFEREZ DENEYİMİ**

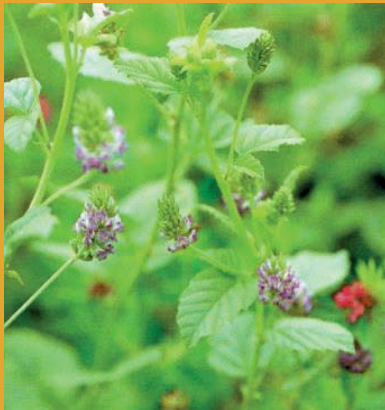


**Dr. H. Gözde GÜL
Prof. Dr.M. Ali ERKURT
Prof.Dr. İrfan KUKU
Prof. Dr. Emin KAYA
Mustafa ÖZGÜL**



**Fotoferez;
Ekstrakorporeal fotokemoterapi,
Fotoimmunoterapi**

Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A (UVA) ile ışınlanmasıdır



Psoralea corylifolia

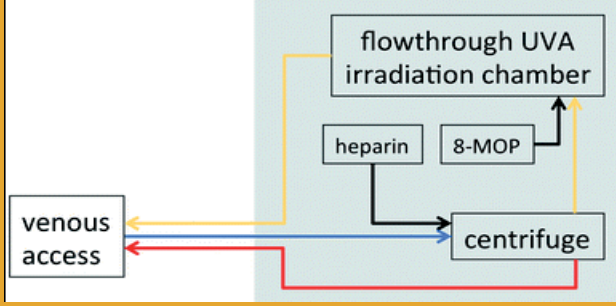
PSÖRALEN PREPARATLARI

Oral kullanım için 8-metoksipsöralen (8-MOP) ve topikal kullanım için 4,5'-8 trimetilpsöralendir.

Fotokemoterapide en çok kullanılan psöralen 8-MOP'dur

FOTOFEREZ TEDAVİ TEKNİĞİ

Periferik kan mononükleer hücrelerinin toplanması , ışıkla aktive olabilen bir molekül varlığında bu hücrelerin uzun dalga boyunda ultraviyole (UVA) ışığıyla karşılaştırılmasını ve takiben aynı işlemde bu hücrelerin reinfüzyonundan oluşur.



Fotoferezi oluşturan üç ana element;

Hedef hücreler (T-lenfositler ve dendritik hücreler)

Işıklı aktive olabilen bir ilaç (8-MOP)

UV-A'dır

ETKİ MEKANİZMASI:

8-MOP + UVA

Hücre zarında hasar

8-MOP hücre çekirdeğinin içine girer

Çapraz bağlarla primidin bazlarına bağlanır

DNA çift zincirinde açılma sağlar

Böylece DNA'nın kendisini eşlemesini engeller

Hücresel çoğalmayı yavaşlatır ve hücrenin ölümüne neden olur.

- *Fotoferez ile aktivasyona uğrayan olgunlaşmamış dentritik hücreler; apoptotik hücreleri fagosite eder .*
- *Oluşan antijenlerle sınıf I ve sınıf II temel doku uyum kompleks (MHC) moleküllerinin sentezi arttırılır.*
- *Sınıf II MHC ile birleşen peptitler, CD4+ yardımcı T (Th) ve CD8- T hücrelerini uyarırlar .*
- *Tümoral hücrelere karşı oluşturulan sitotoksik immün cavaba neden olur.*

SONUÇTA ,

- *T hücrelerinde antijenik değişim*
- *Lenfositlerle beraber işlenen monositlerden TNF-a salınımı*
- *Dendritik hücre modifikasyonu gerçekleşir.*

FOTOFEREZ ,

- *Kütanöz T hücreli lenfoma ,*
- *GVHD tedavi ve profilaksisinde ,*
- *Solid organ transplantasyonunda rejeksiyon önlenmesinde*
- *T hücre ilişkili sistemik hastalıkların tedavisinde*

kullanılmaktadır

- **GVHD, allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası sık gelişen bir komplikasyondur ve önemli bir mortalite nedenidir.**
- **Verici kökenli alloreaktif T-lenfositlerin, alıcı kökenli APC hücreler ile etkileşimi sonucu gelişir.**
- **Cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem hücrelerinde hasar oluşumu ile karakterizedir.**
- **Akut ve kronik form**

- **Steroidler grade 2-3-4 akut ve kronik GVHD tedavisinde 1. sıra tedavilerdir.**
- **2. sıra tedavide ,
immunosupresif ajanlar
fotoferaz
monoklonal antitadiler yer almaktadır. ¹**

1

[Ther Adv Hematol](#). 2018 Jan;9(1):21-46. doi: 10.1177/2040620717741860. Epub 2017 Nov 28.

New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease.

Hill L¹, Alousi A², Kebriaei P², Mehta R², Rezvani K², Shpall E³.

- **Fotoferez, hem akut hem de kronik GVHD tedavisinde steroidle beraber birinci basamak tedavide yer almaya başlamıştır.**
- **İmmunosupresiflerden farkı immunmodülasyon yapmasıdır. ¹**
- **Bu da daha az yan etkiye neden olmaktadır. ¹**

FOTOFEREZ TEDAVİSİ YAN ETKİLERİ:

- Kateter ilişkili enfeksiyonlar
- Üşüme-titreme
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Geçici hipotansiyon
- Aktinik dejenerasyon
- Bazal hücreli karsinom
- Cilt yanığı
- katarakt

KİMLERDE UYGUN DEĞİL ?

- Psörolen allerjisi
- Kreatinin >1.5 mg /dl
- Gebelik-laktasyon
- Survey beklentisi 6 aydan az olanlar
- Işığa duyarlılık
- Afaki

Çalışmamızda, allojenik kemik iliği nakli yapılan ve akut -kronik GVHD gelişen hastalarda fotoferezin GVHD kontrolüne etkisini incelemek amaçlandı.

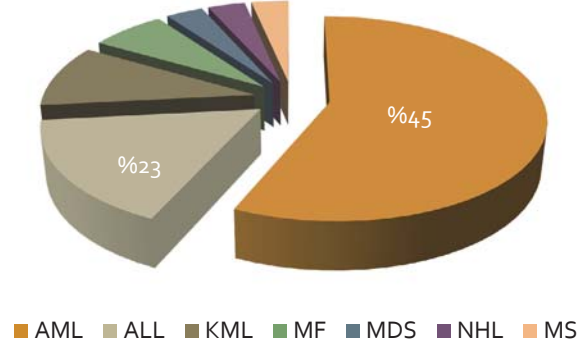
Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik İliği Nakil Ünitesine 2014-2017 yılları arasında başvuran ve allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Fotoferez yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.³

³ M.Ali Erkurt ve ark.

- **Toplam 40 hasta fotoferez tedavisi aldı.**
- **Hastaların 19'ü kadın 21 'si erkekti.**
- **Yaş ortalaması 37,7 idi. (min.: 19 max.: 60) .**

Hastaların:

18'si AML ,
9'u ALL
4'ü KML
3'ü MF
1'i MDS
2'si NHL
1'i MS
1'i MM idi.



- Ortalama fotoferez seans sayısı 14,5 idi. (min: 2 max: 34)
- Toplam 551 seans fotoferez yapılmıştır.

- Hastaların 6 tanesi akut GVHD 34 'ü kronik GVHD idi .
- 33 hastamızın GVHD 'si fotoferez tedavisi ile tam veya kısmi olarak kontrol altına alınmıştır.
- 7 hastamız hastalık progresyonu nedeni ile exitus olmuştur.

Fotofereze ek olarak ,

- 5 hastamız imatinib
- 10 hastamız mikofenolat mofetil
- 2 hastamız ibrutinib
- 2 hastamız rüksolitinib tedavileri aldı.

LİTERATÜRDE...

A Critical Appraisal of Extracorporeal Photopheresis as a Treatment Modality for Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease.

Rafei H¹, Kharfan-Dabaja MA², Nishihori T³.

⊕ Author information

Abstract

Although significant advances have been made in the biologic understanding of graft-versus-host disease (GVHD) and its treatment options, GVHD remains the single most challenging obstacle to the success of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) due to high risk of disabling morbidity and mortality. Extracorporeal photopheresis (ECP) has promising effects in controlling steroid-refractory GVHD, both acute and chronic, and it has been studied extensively. Its putative immunomodulatory mechanisms, while not immunosuppressive, position ECP as an attractive treatment strategy for GVHD patients who are already receiving global immunosuppression. However, ECP is relatively underutilized due in part to limited access and time commitment. Here, we review the recent findings on the ECP efficacy in both acute and chronic GVHD, primarily for steroid-refractory status, and we critically appraise its benefits. We also explore salient considerations on the optimal use of ECP in the treatment of refractory GVHD.

Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis.

Sarmiento Maldonado M¹, Ramírez Villanueva P², Bertín Cortes-Monroy P¹, Jara Arias V¹, Soto Donoso K¹, Uribe Gonzalez P¹, Ocqueteau Tachini M¹, Perez-Simón JA³.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Ruxolitinib is a potent inhibitor of JAK1/2 with proven efficacy in myelofibrosis. In recent years, research in graft versus host disease (GVHD) has revealed the role of activation of JAK pathways in alloreactive lymphocytes. Some reports have shown significant responses in refractory GVHD patients.

CASES PRESENTATION: In this report we present our experience in 8 patients with acute or chronic GVHD with refractoriness to steroids and extracorporeal photopheresis treated with ruxolitinib. Three patients had acute GVHD (1 pulmonary, 2 cutaneous, 1 multi-systemic) and 5 had chronic GVHD (3 cutaneous); 85% obtained an overall response and 50% a complete response with a tolerable toxicity profile.

Immunotherapy. 2018 Apr;10(5):391-402. doi: 10.2217/imt-2017-0156. Epub 2018 Jan 10.

CONCLUSION: Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials.

Jagasia M¹, Zeiser R², Arbushites M³, Delaite P³, Gadbow B⁴, Bubnoff NV².

• *Fotoferez tedavisi deneyimli merkezlerde uygulandığı zaman yan etkisi çok az olup hastanın hayat kalitesini belirgin olarak düzeltmektedir.*

• *Fotoferez tedavisi hem akut hem de kronik GVHD'nin birinci ve ikinci basamak tedavisinde steroidle beraber kullanıldığında etkili bir tedavidir.*

Özetle :

Erken dönemde başlanan fotoferez tedavisi grade 0-1 akut GVHD 'de steroidle beraber en etkili tedavi yöntemidir.



AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDEN ÖNCE KAN SAYIMI İYİLEŞMESİ İLE TAM REMİSYONDA OLAN (CR) VE KAN SAYIMINDA EKSİK İYİLEŞME İLE TAM REMİSYONDA (CRi) OLAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Rafiye Çiftçiler¹, Hakan Göker¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

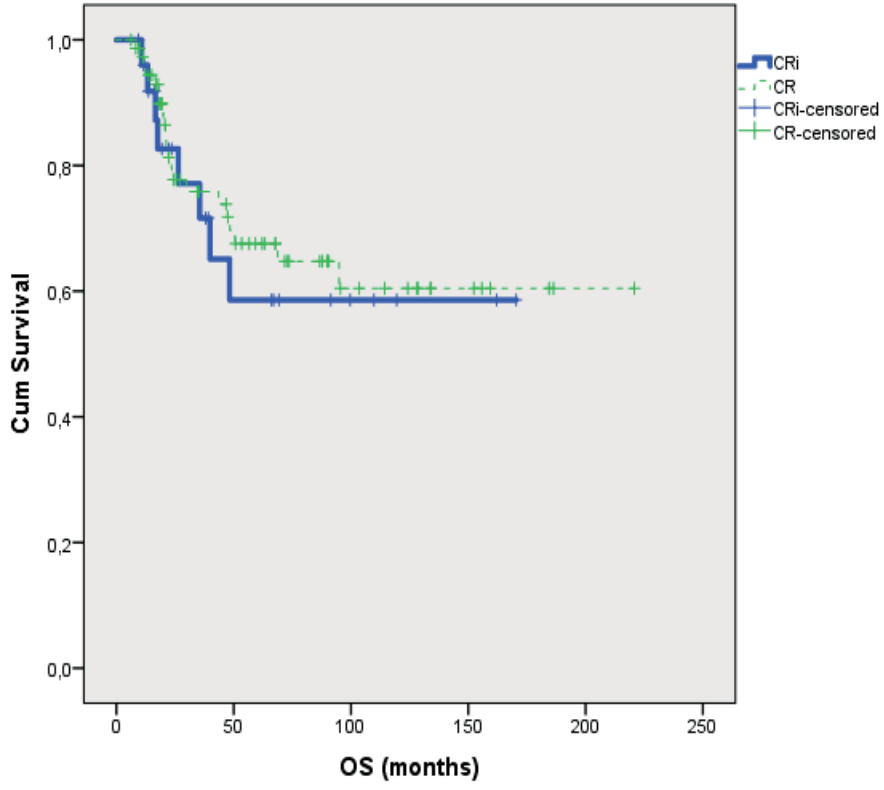
Amaç: Akut miyeloid lösemide (AML) allojenik kök hücre nakli öncesi trombositleri <100.000 ve/veya nötrofil<1000 (CRi) olup remisyonda olan hastalar, kan sayımında tam iyileşme olan hastalara göre daha düşük genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) gösterirler. Ayrıca, allojenik kök hücre nakli (AKHN) öncesi remisyon durumu, transplantasyon sonuçlarının önemli bir göstergesidir. Bu çalışmanın amacı, AKHN öncesi kan sayımı ve kemik iliğine dayalı tam remisyonun AML'li hastalarda sağkalım üzerine etkisini göstermektir.

Gereç ve yöntem: Hacettepe Üniversitesi kemik iliği transplantasyon merkezinde 2001-2018 yılları arasında AKHN olan 101 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. CRi, mutlak nötrofil sayısı <1,000 / mm³ ve/veya trombosit sayısı <100,000 / mm³ olup kemik iliği biyopsisinde <%5 blast olan hastalar olarak tanımlandı. CR ise kan sayımında tam iyileşme ile birlikte kemik iliğinde <%5'in altında blast olan hastalar olarak tanımlandı. CR ve CRi durumu hastaların kemik iliği ve periferik kan sonuçlarına göre AKHN'den önce doğrulandı.

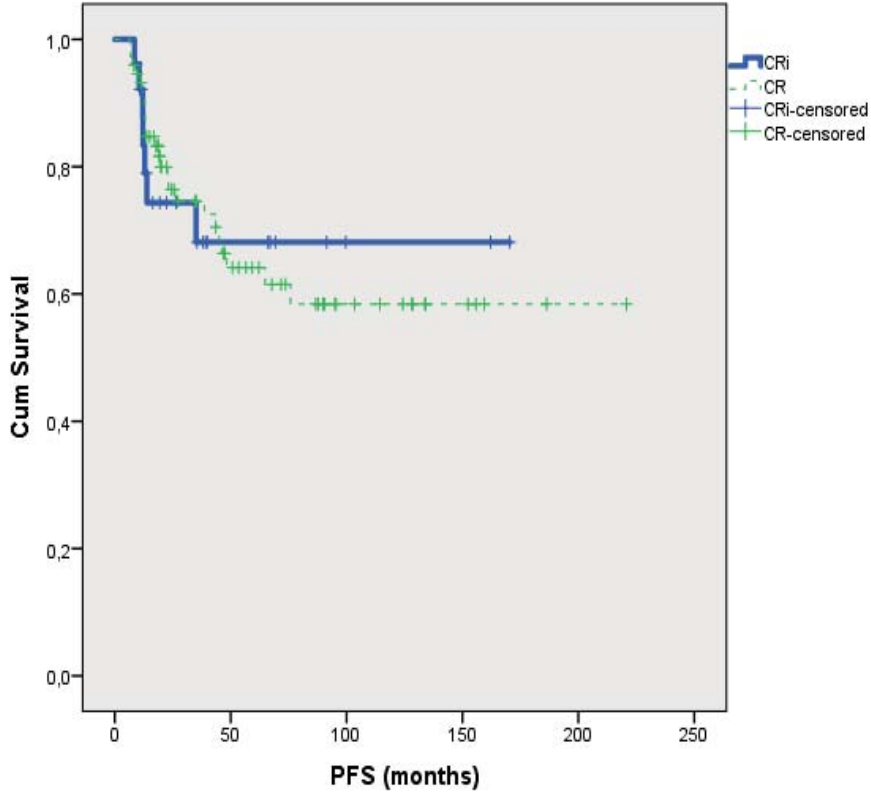
Bulgular: 2001 ve 2018 yılları arasında AKHN yapılan toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. 101 hastanın 26'sı (% 25.7) CRi, 75'i (% 74.3) transplantasyon öncesi CR idi. Tüm grupta ortanca takip süresi 38 (6-220) aydı. Nakilden önce CRi olan hastalar ve CR olan hastalar için 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla % 58 ve% 67 idi (p = 0.68). Nakilden önce CRi olan hastalar ve CR olan hastalar için 5 yıllık PS, sırasıyla% 68 ve% 64 idi (p = 0,99). GS ve PS açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Non-relaps mortalite hızı CRi olan grupta daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel anlamlı değildi (p=0.09). Relaps hızı her iki grup arasında benzer saptandı (p=0.99).

Tartışma ve sonuçlar: Sonuç olarak, AKHN'den önce CR'de olan hastalarla ve CRi'de olan hastalar arasında nakil sonrası sağkalım açısından sonuçlar benzerdi. Bu bulgular klinisyenlerin kan sayımında tam iyileşmeyi beklemek için AKHN'i ertelemek zorunda olmadıklarını göstermektedir. Ayrıca bu sonuçlarla AKHN'nin transplantasyon öncesi kan sayımı düzeylerinin olumsuz etkisini ortadan kaldırdığını söyleyebiliriz. Bu bulgular daha geniş çalışmalar ile doğrulanıp değer kazanmalıdır.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi; allojenik kök hücre nakli; tam remisyon



Şekil 1. Transplantasyon öncesi CRi'de ve CR'de olan hastalar için genel sağkalım ($p = 0.68$).



Şekil 2. Transplantasyon öncesi CRi'de ve CR'de olan hastalarda progresyonsuz sağkalım ($p = 0.99$).

HEPARİN GCSF+/- KEMOTERAPİ SONRASINDA TOPLANAN CD34 + KÖK HÜCRE MİKTARINI ARTIRMAKTADIR

MUSTAFA ÖZGÜL¹, HACER GÖZDE GÜL¹, MEHMET ALİ ERKURT¹, İRFAN KUKU¹, EMİN KAYA¹, MUSTAFA MERTER²

¹ İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ

² FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İletişim: Hacer Gözde GÜL , gozdegul44@hotmail.com , 05376681110, İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları ABD. Malatya

AMAÇ:

Plerixafor ve GCSF kök hücre mobilizasyon rejimlerinde CD34 + ürün miktarını artırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada amacımız etki mekanizmaları benzer olan heparin ve plerixaforu etkinlik ve maliyet açısından kıyaslamak ve kök hücre aferezi öncesinde heparin uygulamasını değerlendirmektir.

GİRİŞ:

Transplantasyon pratiğinde , GCSf ve plerixafor CXCR4/SDF1 ekseninde CXCL12/CXCR4 ilişkisini kuvvetli olarak inhibe eder ve kök hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu uyandırır.

Heparin, yüksek miktarda sülfatlanmış GAG yapısıyla heparin sulfat proteoglikanının kompetitif inhibitörüdür. Bunun sonucunda heparin , plerixafora olduğu gibi CXCR4/SDF1 eksenini bozmaktadır.

Çalışmamızda kök hücre mobilizasyonu öncesinde heparin uygulaması sonrası elde edilen ürünlerin özellikleri incelenmiştir.

SONUÇ:

2017-2018 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik iliği nakil ünitesinde kök hücre mobilizasyonu yapılacak hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara işlemden 30 dk önce 150 cc izotonik mayi içinde 5000 ünite fraksiyone heparin uygulanmıştır.

Toplam 30 hastanın 18'i (%60) erkek , 12'si (%40) kadındır. Yaş ortalaması 57,3'tür. (min: 29 , max: 76) Kan grubu dağılımı ise şöyledir :12 hasta A Rh + , 7 hasta O Rh + ,6 hasta B Rh + , 2 hasta AB Rh + , 2'si O Rh - , 1'i B Rh - 'tir.

Tablo 1:

İşlem öncesi hasta değerleri

Hb: 10.6 g/dL

Hct: % 34.4

WBC:20.9 µl

Plt: 122.000 µl

Tablo 2:

Ürün değerleri :
WBC: 125 µl
RBC: 0,2 µl
PLT: 1079 µl
CD34 x10⁶ /kg : 9,1
Ürün CD 34 + : 1846,6 µl
Volüm: 467,6 ml

TARTIŞMA:

GCSF ve plerixafor gibi SDF ve CXCR4 yolu üzerinden etki ederek hematopoietik niş yapısı değiştiren maddeler kök hücre mobilizasyonunun esasını oluşturmaktadır. Çalışmamızda 30 hastada kök hücre toplama işlemi öncesinde uygulanan 5000 ünite fraksiyone heparinin plerixafor veya başka bir yardımcıya gerek kalmadan başarı ile kök hücre aferezi sağlandığı gösterilmiştir.

Maliyet etkin oluşu ve heparinin aferez sonrasında oluşabilecek olası trombotik komplikasyonlara karşı dolaylı yoldan koruyucu etkisi nedeniyle kök hücre mobilizasyon rejimlerine yenilik getirecektir. Çalışmamız Merter ve ark. Çalışmasını destekler nitelikte sonuçlanmıştır.

KAYNAKLAR:

1: Mobilization of Hematopoietic Progenitor Cells for Autologous Transplantation Using Pegfilgrastim and Plerixafor: Efficacy and Cost Implications. Wats et al.

2: Hematopoietik Kök Hücre Mobilizasyonu ve Koleksiyonu selami koçak toprak

3: merter ve ark. Heparin enhances CD34 content of stem cells collected following gcsf +/- chemotherapy

TOTM KEMİK İLİĞİ NAKİL ÜNİTESİ 2014-2018 YILLARI FOTOFERAZ DENEYİMİ

HACER GÖZDE GÜL¹, MEHMET ALİ ERKURT¹, İRFAN KUKU¹, EMİN KAYA¹, MUSTAFA ÖZGÜL¹

¹ İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ

İletişim: Hacer Gözde GÜL, gozdegul44@hotmail.com, 05376681110, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları ABD. Malatya

AMAÇ:

Bu çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik iliği Nakil Ünitesinde 2014-2018 yılları arasında allojenik kemik iliği nakli yapılan hastalarda graft-versus host hastalığı (GVHD) gelişen hastalarımızda uygulanan fotoferez tedavisinin sonuçları değerlendirildi.

GİRİŞ:

GVHD, allojenik kemik iliği nakli yapılan hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. GVHD'in önlenmesi ve tedavisi prognozu önemli ölçüde iyileştirmektedir. Fotoferez, hem akut hem de kronik GVHD tedavisinde steroidle beraber birinci basamak tedavide yer almaya başlamıştır.

Fotoferez; bir başka tanımla ekstrakorporeal fotokemoterapi (fotoimmunoterapi) son zamanlarda sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir. Basit olarak psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A (UVA) ile ışınlanmasıdır.

Fotoferez, kütanöz T hücreli lenfoma, GVHD tedavi ve profilaksisinde, solid organ transplantasyonunda rejeksiyon önlenmesinde T hücre ilişkili sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.. (2)

SONUÇ:

2014-2018 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik iliği nakil ünitesinde allojenik kemik iliği nakli yapılan hastalardan akut ve kronik GVHD gelişenlerin 1. basamak tedavilerinde steroidle birlikte fotoferez uygulaması incelendi. Toplam 40 hasta fotoferez tedavisi aldı. Hastaların 19'u kadın 14'ü erkekti. Yaş ortalaması 37,7 idi. (min.: 19 max.: 60). Hastaların 18'i AML, 9'u ALL, 4'ü KML, 3'ü MF, 1'i MDS, 2'si NHL 1'i MS 1'i MM idi. Ortalama fotoferez seans sayısı 14,5 idi.(min: 2 max: 34) Toplam 551 seans fotoferez yapılmıştır.

Hastaların 6 tanesi akut GVHD 34'ü kronik GVHD idi. 33 hastamızın GVHD 'si fotoferez tedavisi ile kontrol altına alınmıştır. 7 hastamız hastalık progresyonu nedeni ile exitus olmuştur.

TARTIŞMA:

Fotoferez tedavisi deneyimli merkezlerde uygulandığı zaman yan etkisi çok az olup hastanın hayat kalitesini belirgin olarak düzeltmektedir.

Fotoferez tedavisi hem akut hem de kronik GVHD'nin birinci basamak tedavisinde steroidle beraber özellikle grade 0-1 hastalarda erken dönemde başlandığında çok etkili bir tedavidir.

KAYNAKLAR:

- 1)2014-2018 yılları arasından TOTM KİT merkezinde allojenik nakil yapılan hastal kayıtları
- 2) Türk hematoloji derneği/ erişkin hematolojide aferez /çnder aslan
- 3)Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. Transfus Apher Sci 2003;28:51-61.



HEPARİN GCSF+/- KEMOTERAPİ SONRASINDA TOPLANAN CD34 + KÖK HÜCRE MİKTARINI ARTIRMAKTADIR

MUSTAFA ÖZGÜL¹, HACER GÖZDE GÜL¹, MEHMET ALİ ERKURT¹, İRFAN KUKU¹, EMİN KAYA¹, MUSTAFA MERTER²,
¹ İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
² FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



AMAÇ:

Plerixafor ve GCSF kök hücre mobilizasyon rejimlerinde CD34 + ürün miktarını artırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada amacımız etki mekanizmaları benzer olan heparin ve plerixaforu etkinlik ve maliyet açısından kıyaslamak ve kök hücre aferezi öncesinde heparin uygulamasını değerlendirmektir.

GİRİŞ:

Transplantasyon pratiğinde , GCSf ve plerixafor CXCR4/SDF1 ekseninde CXCL12/CXCR4 ilişkisini kuvvetli olarak inhibe eder ve kök hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu uyandır.

Heparin, yüksek miktarda sülfatlanmış GAG yapısıyla heparin sulfat proteoglikanının kompetitif inhibitörüdür. Bunun sonucunda heparin , plerixafora olduğu gibi CXCR4/SDF1 eksenini bozmaktadır.

Çalışmamızda kök hücre mobilizasyonu öncesinde heparin uygulaması sonrası elde edilen ürünlerin özellikleri incelenmiştir.

SONUÇ:

2017-2018 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kemik iliği nakil ünitesinde kök hücre mobilizasyonu yapılacak hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara işlemden 30 dk önce 150 cc izotonik mayi içinde 5000 ünite fraksiyone heparin uygulanmıştır.

Toplam 30 hastanın 18'i (%60) erkek , 12'si (%40) kadındır. Yaş ortalaması 57,3'tür. (min: 29 , max: 76) Kan grubu dağılımı ise şöyledir : 12 hasta A Rh + , 7 O Rh + , 6 B Rh + , 2 AB Rh + , 2 O Rh - , 1'i B Rh - .

Tablo 1

İşlem öncesi hasta değerleri
Hb: 10.6 g/dL
Hct: % 34.4
WBC:20.9 µl
Plt: 122.000 µl

Tablo 2

Ürün değerleri :
WBC: 125 µl
RBC: 0,2 µl
PLT: 1079 µl
CD34 x10 ⁶ /kg : 9,1
Ürün CD 34 + : 1846,6 µl
Volüm: 467,6 ml

TARTIŞMA :

GCSF ve plerixafor gibi SDF ve CXCR4 yolu üzerinden etki ederek hematopoietik niş yapısı değiştiren maddeler kök hücre mobilizasyonunun esasını oluşturmaktadır. Çalışmamızda 30 hastada kök hücre toplama işlemi öncesinde uygulanan 5000 ünite fraksiyone heparinin plerixafor veya başka bir yardımcıya gerek kalmadan başarı ile kök hücre aferezi sağlandığı gösterilmiştir. Maliyet etkin oluşu ve heparinin aferez sonrasında oluşabilecek olası trombotik komplikasyonlara karşı dolaylı yoldan koruyucu etkisi nedeniyle kök hücre mobilizasyon rejimlerine yenilik getirecektir. Çalışmamız Merter ve ark. Çalışmasını destekler nitelikte sonuçlanmıştır.

Kaynaklar

1: Mobilization of Hematopoietic Progenitor Cells for Autologous Transplantation Using Pegfilgrastim and Plerixafor: Efficacy and Cost Implications. Watss et al.

2: Hematopoietik Kök Hücre Mobilizasyonu ve Koleksiyonu selami koçak toprak

3: merter ve ark. Heparin enhances CD34 content of stem cells collected following gcsf +/- chemotherapy

EGE ÜNİVERSİTESİ TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ 15 YILLIK DENEYİMİ**Nur Soyer, Bahar Kubilay, Fahri Şahin, Mahmut Töbü, Murat Tombuloğlu, Filiz Vural, Güray Saydam****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, Bornova, İzmir**

Amaç: Terapötik aferez, hasta kanından hastalığa yol açan maddelerin uzaklaştırılarak temizlenmiş kanın tekrar hastaya verilmesi işlemidir. Biz merkezimizde 15 yıl içinde yapılan terapötik aferez işlemlerini geriye dönük olarak inceledik.

Materyal ve metod:

Ocak 2003- Eylül 2018 arasında merkezimizde yapılan terapötik aferez işlemleri hasta kayıtlarına dayanarak değerlendirildi.

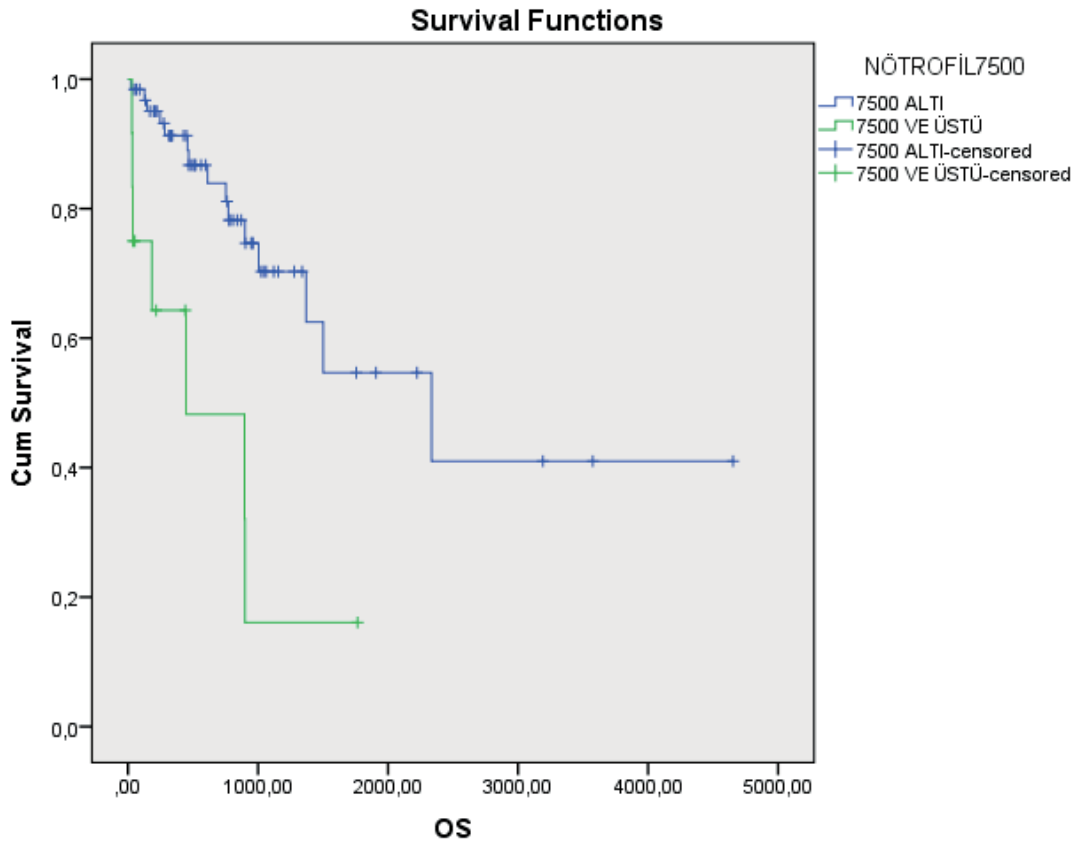
Bulgular:

Merkezimizde 3704 (1745 erkek ve 1959 kadın) hastaya 11839 seans terapötik aferez işlemi yapılmıştır. Bu hastaların ortanca yaşı 22 (2- 78)'tur. Terapötik aferez en sık hematolojik (2306 hasta) nedenlerle yapılırken, 349 hastaya nefrolojik, 144 hastaya romatolojik, 167 hastaya nörolojik, 544 hastaya endokrinolojik, 117 hastaya gastroenterolojik ve 34 hastaya diğer nedenlerle yapılmıştır. Bin ikiyüz doksan hastaya 5868 seans plazmaferez, 1850 hastaya 4596 seans kök hücre aferezi, 18 hastaya 313 seans LDL aferezi, 18 hastaya 124 seans eritrosit aferezi, 43 hastaya 670 seans fotoferez, 7 hastaya 18 seans granulosit aferezi, 76 hastaya 156 seans lökoferez, 25 hastaya 61 seans tromboferez yapılmış ve 8 hastaya donör lenfosit toplanmıştır. Beş hastaya 25 seans double filtrasyon ve immün absorpsiyon uygulanmıştır. Damar yolu olarak 2538 hastada santral venöz kateter (2234 femoral, 141 juguler, 163 subklavian kateter), 208 hastada fistül ve 522 hastada periferik damar kullanılmıştır. Fotoferez işlemlerinde sadece 4 hastada periferik damar yolu kullanılmıştır kalan 39 hastada kateter vardır. Fotoferez işlemlerinde Therakos ve Uvapit cihazı kullanılırken, aferezde Cobe Spectra, Fresenius, Amicus, CS3000, Dideco ve Optia cihazları kullanılmıştır. LDL aferezi işlemleri ise Dali, Medica ve Infomed cihazları ile yapılmıştır. Tablo 1'de yıllara göre yapılan terapötik aferez işlemlerinin sayıları verilmiştir.

Tablo 1: 2003- 2018 yılları arasında terapötik aferez uygulanan hastaların dağılımı

	Kök hücre	Terapötik plazma değişimi	Lökoferez	Donör lenfosit	Trombosit aferezi	Granulosit aferezi	Toplam hasta
2003	67	15	2	-	-	-	84
2004	109	23	8	1	1	1	143
2005	131	25	7	-	-	1	164
2006	111	30	6	-	1	2	150
2007	116	39	3	1	1	1	161
2008	123	28	11	1	-	-	163
2009	102	48	7	-	-	2	159
2010	94	45	1	1	-	-	141
2011	145	46	7	1	3	-	202
2012	145	71	12	-	3	-	231
2013	152	120	1	-	6	-	279
2014	129	135	-	-	1	-	265
2015	108	157	6	1	6	-	278
2016	116	234	2	-	1	-	353
2017	134	162	3	-	2	-	301
2018	68	112	-	2	-	-	182
Toplam	1850	1290	76	8	25	7	3256

Sonuç: Terapötik aferez işlemlerinin sayısı son yıllarda önekilere kıyasla artmıştır. Sadece hematolojik değil diğer alanları da ilgilendiren endikasyonlar artmaktadır. Bu endikasyonların göz önünde tutulması bu tedavilerden faydalanan hasta sayısını arttıracaktır.



Figür 1. Nötrofil sayı gruplarına göre genel sağkalım analizi.

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ: 2017 YILI TEK MERKEZ DENEYİMİ

Zeliha Aksoy¹, Güneş Yiğit¹, Sibel Kırtlar¹, Hatice Kuş¹, Emine Atmaca Güğül¹, O. Alphan Küpesiz³, Ozan Salim², Levent Ünder²

¹ Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Terapötik Aferez Merkezi

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Terapötik Plazma Değişimi (TPD) genellikle destek tedavisi olarak kullanılmakla beraber birçok nefrolojik, nörolojik ve hematolojik hastalıkta primer tedavi seçeneği haline gelmiştir. TPD tedavileri antikörlerin hızla uzaklaştırılmasını sağladığından, diğer tedavileri için köprü görevi görmektedir.

TDP ile monoklonal oto-alloantikörler, immün kompleksler, kriyoglobulinler, lipoproteinler, makromoleküller, metabolik ya da fiziksel sorunlara yol açabilen proteine bağlı toksinler plazmadan uzaklaştırılır.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi'nde son 1 yılda (2017) TPD tedavisi uygulanan hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve TPD etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

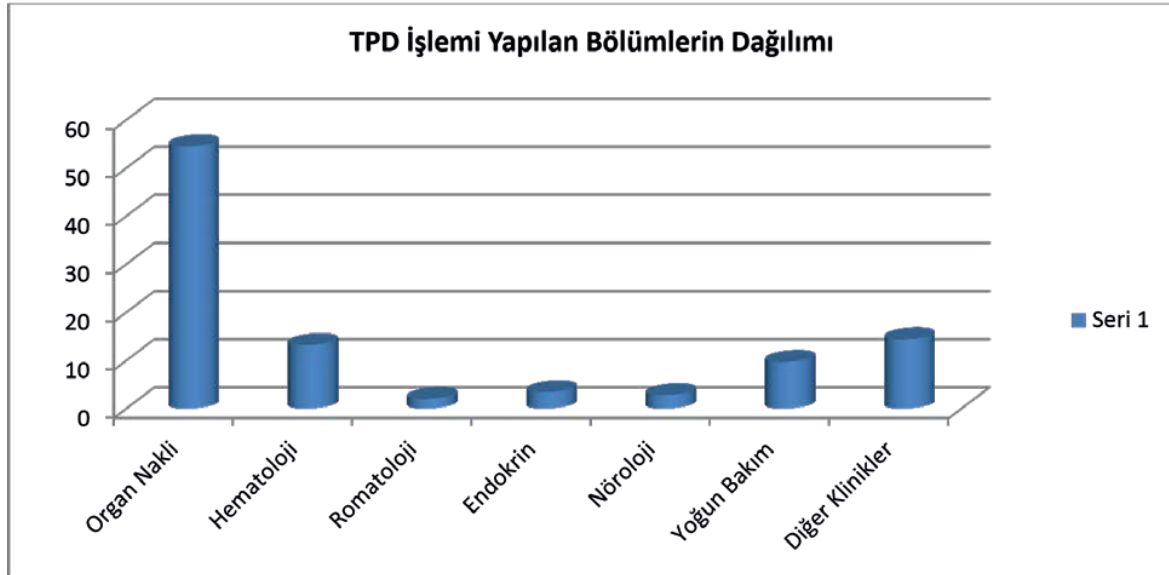
Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi'nde 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasında "American Society for Apheresis" (ASFA) kılavuzu rehber alınarak uygulanan TPD işlemleri retrospektif olarak incelendi. Tüm işlemlerde Spectra Optia aferez cihazı kullanıldı.

Bulgular

2017 yılında merkezimizde 143 hastaya toplam 1298 TPD işlemi yapılmıştır. Olguların 87 'si (%60,8) erkek, 56'sı (%39,2)kadındır. İşlem yapılan hastaların 125'i erişkin (%87,4) 18'i pediatrik (12,6) hasta idi. Hastaların yaş ortalaması 39,1 (min:1,5-max:86).

Yapılan işlemlerin bölümlere göre dağılımı tablo 1 de verilmiştir.



TPD yapılan hastalıkların yüzdeler dağılımı tablo 2 de verilmiştir.



İşlemlerde replasman sıvısı olarak %94,3 taze donmuş plazma (TDP), % 4,3 %4-5'lik Human Albumin ve % 1,4 TDP + Albumin solüsyonları kullanıldı. Tüm işlemlerde antikoagülan olarak ACD-A (Asit Citrat- Dekstroz) kullanıldı.

1298 TPD işleminde %89,4 santral venöz kateter, %7 sinde arteriyovenöz fistül ve %3,5 periferik damar yolu kullanıldı. TDP ile yapılan işlemlerde hastalara antihistaminik rutin olarak uygulanmasına rağmen en sık görülen komplikasyon alerjik reaksiyonlar %3,7 diğer komplikasyonlarda %1,3 olarak gözlemlendi.

Sonuç

TPD işlemi bilindiği gibi pek çok hastalığın tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olması nedeni ile birçok hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Merkezimizde TPD halen en sık uygulanan terapötik aferez işlemi olmakla beraber işlem sayısı yıllar içinde giderek artış göstermiştir.

Tedavi modalitesinde Ulusal Terapötik Aferez Rehberi ve "American Society for Apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: practical, concise, evidencebased recommendations for the apheresis practitioner" rehberleri referans olarak alınarak yapılan işlemlerde komplikasyon oranlarının oldukça düşük olması tedavi seçeneği olarak cazip hale getirmiştir. Yüksek işlem sayısına sahip analizlerimizin bu konudaki kısıtlı literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Sonuç olarak TPD seçkin ve etkili bir tedavi seçeneğidir.

EGE ÜNİVERSİTESİ TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ FOTOFEREZ DENEYİMİ

Nur Soyer, Nazife Karaküçük, Hale Bülbül, Mahmut Töbü, Fahri Şahin, Murat Tombuloğlu, Filiz Vural, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, Bornova, İzmir

Amaç: Ekstrakorporeal fotoferez (EKF), Kutanöz T hücreli Lenfoma (KTHL), Pemfigus Vulgaris gibi otoimmün büllöz hastalıklar ve allojeneik kök hücre nakli sonrası gelişen ve steroide dirençli olan Graft Versus Host Hastalığında (GVHH) uygulanan bir tedavi yöntemidir. Biz merkezimizde yapılan EKF uygulamalarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Aferez Merkezinde Ocak 2006- Eylül 2018 arasında 43 hastaya yapılan EKF işlemleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca yaş 32.5 (21- 66) olup hastaların 24'ü (% 55.8) erkektir. Kırk bir hastaya GVHH ve 2 hastaya KTHL nedeniyle EKF uygulanmıştır. Graft versus host hastalığı nedeniyle EKF yapılan 41 hastanın 18'i akut (10 akut ve 8 akut geç/ rekürrent) ve 21'i kronik GVHH tanısı almıştır. Fotoferez yapılan hastaların 4'ünde Uvapit ve 39'unda Therakos cihazı kullanılmıştır. Damar yolu olarak 2 hastada periferik damar kullanılırken diğerlerinde santral venöz kateter kullanılmıştır. GVHH nedeniyle EKF yapılan 41 hastanın ortanca seans sayısı 13.5 (2- 42) iken KTHL nedeniyle EKF yapılan 2 hastadan birinde 24 seans (tam yanıt) diğerinde 4 seans (yanıt yok) uygulanmıştır. Fotoferez işlemleri sırasında yan etki gözlenmemiştir ve işlem hastalar tarafından kolay tolere edilmiştir.

Sonuç: EKF başta kutanöz T hücreli lenfoma olmak üzere hem akut hem de kronik GVHH tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. ASFA kriterlerine göre kutanöz T hücreli lenfomanın eritrodermik tipinde kategori I, non-eritrodermik tipinde kategori III, akut- kronik GVHH'da cilt tutulumunda kategori II ve cilt dışı tutulumunda kategori III düzeyinde önerilmektedir. Hem akut hem de kronik GVHH'da steroid/diğer immunsupresif dozunu azaltmaya yardımcı olan bu terapötik aferez yöntemi hastalarda etkili ve güvenli olarak kullanılabilir.

HOMOZİGOT AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİ TEDAVİSİNDE DOUBLE FİLTRASYON PLAZMAFEREZİN ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Murat Albayrak¹, **Abdulkerim Yıldız¹**, Neşe Ateş², Çiğdem Pala¹

1Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi, Ankara, TÜRKİYE

2Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Terapötik Aferez Ünitesi, Ankara, TÜRKİYE

Giriş: Lipoprotein aferezi (LA), Ailevi Hiperkolesterolemi (FH) hastalarını tedavi etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, FH olguları için Double Filtrasyon Plazmaferesi (DFPP) yönteminin etkinliğini değerlendirmek ve mevcut literatüre dayanarak lipoprotein aferez tekniklerini, laboratuvar sonuçlarını ve yan etkileri tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, Ocak 2016 ile Ocak 2018 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği ve Terapötik Aferez Ünitesi'nde yapıldı. Çalışmaya homozigot FH tanısı olan 5 hasta dahil edildi. 2 yıllık izlem boyunca her bir hasta için ayda iki kez (15 günde bir) olmak üzere toplam 288 DFPP işlemi gerçekleştirildi.

Bulgular: Toplam 5 hasta ve 288 işlemin analizine göre, Lipoprotein A, Total Kolesterol, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-C, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-C ve Trigliserit düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla; % 84, % 69.2, % 69.8, % 58.8 ve % 50.1 (5 olgu, n = 288) olarak bulundu (Şekil 1). Tüm hastalarda işlem sonrası tüm parametrelerde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir düşüş sağlandı (p <0.05). DFPP ile aferez işlemi başlangıcından itibaren hiçbir kardiyak olay gelişmedi.

Tartışma ve Sonuçlar: LA, diyet ve statin tedavisine yanıt vermeyen homozigot FH olgularında altın standart tedavi modalitesidir. Bu çalışmada, 5 homozigot FH olgusunda DFPP yönteminin etkinliği değerlendirilmiş ve literatürde bildirilen diğer teknikler ile karşılaştırılmıştır. Bu 5 olguda DFPP yöntemiyle etkin bir LA elde edilmiştir. Sonuç olarak; LA yöntemleri arasında etkinlik açısından bir fark olmamasına rağmen, DFPP yöntemi, daha az yan etki profili ve anlamlı etkinliği nedeniyle FH hastalarında etkili ve güvenli bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Double Filtrasyon Aferez; Ailevi hiperkolesterolemi; Lipoprotein aferezi

Orak Hücre Anemili Hastalarda Dirençli Kronik Ayak Yaralarının Tedavisinde Eritrosit Değişimi İşlemi Etkili Bir Seçenek Olabilir Mi?

Nurhılal Büyükkurt¹, Güllü Solmaz², İlknur Kozanoğlu¹, Hüseyin Eker³, Serdar Esen³

¹Başkant Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Ege Hospital, Plastik ve Rekonsriktif Cerrahi, Bakü, Azerbaycan

³Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Adana, Türkiye

Giriş:

Orak Hücreli Anemi (OHA) kalıtsal geçiş özelliği olan ve hayatı tehdit edici inflamatuvar bir hastalıktır. Hemoglobinin beta globülin zincirinde meydana gelen nokta mutasyonu sonucu oluşan anormal hemoglobin S; kronik anemi, hemoliz atakları, ağırlı vazookluzif olaylar ve tromboza yatkınlık şeklinde kliniğe yansımaktadır. Hastalarda kronik vaskülopatinin en önemli göstergesi bacak ülserlerinin oluşmasıdır. Lokal ve sistemik nedenlerle gelişen tekrarlayan bacak ülserleri, hastaların hayat kalitesinin bozulmasında ek bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Orak hücreli anemide eritrosit değişim işlemi (EDİ) açısından ASFA tarafından belirlenmiş akut ve kronik olaylar arasında bacak ülserleri bulunmamaktadır. Merkezimizde 2003 yılından bu yana EDİ işlemi uygulanmaktadır ve ASFA'da yer alan nedenlerle EDİ yapılan eş zamanlı kronik bacak ülserleri olan hastaların işlem sürecinde yaralarının hızla kapandığı gözlenmiş olup verilerimizin sunulması amaçlanmıştır.

Vaka sunumları:

Merkezimizde 2003-2011 yılları arasında düzenli EDİ işlemi uygulanan OHA hastalarındaki eşlik eden bacak ülserleri olanların yaş, cinsiyet, eşlik eden diğer komplikasyonları ve aldığı tedavileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Hasta	Yaş(yıl)	Cinsiyet	Eşlik eden komplikasyonları	Tedaviler (lokal ve sistemik)
1	40	Erkek	Pulmoner HT, nefropati	Fitokrem, Fusidin,SF/ zinco-folbiol-HÜ
2	36	Kadın	SVO	Furasin, Silverdin, Hiperbarik oksijen/HÜ
3	43	Kadın	Yok	Fucidin,Suprasorb,pharmafoam comfort/HÜ
4	30	Erkek	Osteonekroz	Furasin, SF, M-furo krem, Dermovat
5	36	Kadın	Nefropati	Rifasin, Silverdin , Granüflex, epidermal bariyer restorasyon

SVO:serobrovasküler hastalık, HT: hipertansiyon, HÜ: hidroksiüre

Hastalardan 3. vakanın 17 yaşında varisler nedeniyle skleroterapi öyküsü var. Vakaların el dopleri ve fizik muayene ile değerlendirmede arteryal sistemlerinin açık olduğu sadece birinci vakada aterosklerotik değişiklikler ve 4. vakada trifazik akımın kaybı olduğu gözlenmişti.

Hastaların düzenli Exchange programı sonrası takiplerinde; birinci vakanın EDİ'ne rağmen devam eden ancak gerileme gözlenen yaraları, ikinci vakada greftleme işleminin de yapıldığı ve EDİ sürecinde tekrar yara açılması olmadığı, 3. Vakada yaklaşık 3 yılda bir yara açıldığı ancak bir ay içinde iyileştiği, 4. vakanın EDİ işlemine devam etmediği ancak EDİ sürecinde yararında gerilemesinin olduğu, 5. vakanın EDİ işlemleri sonrası yarasının iyileştiği saptanmıştır.

Tartışma ve sonuçlar:

Merkezimizdeki gözlemler, yukarıda sunulduğu üzere oldukça dirençli vakalarda lokal medikal ve cerrahi işlemlere rağmen devam eden ve hiperbarik oksijen tedavisinden de yararlanamayan hastalarda düzenli eritrosit değişim işlemleri ile fayda sağlanabileceğini düşündürmektedir

İKİ MERKEZ SONUÇLARI: MANTLE HÜCRELİ LENFOMALARDA TEDAVİ TERCİHLERİMİZ VE PROGNOZA KATKISI OLAN BELİRTEÇLER

Mufide OKAY¹, Mehmet TURGUT², Hakan GOKER¹.

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

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, SAMSUN.

ÖZET

AMAÇ

Mantle hücreli lenfoma (MCL), translokasyon (11;14)(q13;q32) ile karakterize Non-Hodgkin lenfomaların bir alt grubudur. Genellikle ileri yaşlarda görülür. Bütün Non-Hodgkin lenfomalar arasında %3-6 oranında görülmektedir. Bu çalışmada iki referans merkezde MCL tanılı hastaların verileri geriye doğru incelenmiş olup, tedavi seçimleri, genel sağkalım, hastalısız sağkalım oranlarının saptanması ve prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İki merkezden toplam 78 hasta çalışmada incelenmiştir. Kategorik ve sürekli değişkenler yüzde (%) ve ortanca olarak verilmiş, Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır. Genel sağkalım tanı anından herhangi bir nedenden dolayı ölüm olarak tanımlanmıştır. Sağkalıma etki eden faktörleri belirlemek için, univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların ortanca yaşı 62 yıl (34-86) olarak saptandı. %78.2 hasta erkekti. Tanı anında sırasıyla nötrofil, lenfosit, monosit sayıları ortanca değerleri $3.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $45.1 \times 10^3/\mu\text{L}$), $3.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $91.6 \times 10^3/\mu\text{L}$), $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $47.1 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak bulundu. Hastaların %83.3'ünde ektranodal tutulum mevcuttu. En sık dalak, kemik iliği ve gastrointestinal sistem tutulumu saptandı. Tedavide 1 hasta tedavisiz izlenmişti. İlk basamak tedavideki rejimlerin; %42.3 RCHOP, %26.9 R-Bendamustin, %9 HyperCVAD, %7.7 oranında RCHOP/RDHAP alterne olduğu görüldü. 13 hastaya mitoksantron ve melfalan hazırlama rejimi otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Başlangıç tedavilerine tam yanıt oranı %55.3 olarak bulundu.

Genel sağkalım (OS) ve hastalısız sağkalım (DFS) süresi sırasıyla 77.8±24 ay ve 20.6 ay (14.2-26.9) olarak bulundu. Univaryant analizde OS'a MIPI skoru ve tanı anındaki nötrofil sayısının etkili olduğu saptandı (p=0.047, p=0.001) (Figür 1). Multivaryant analizde tanı anındaki nötrofil sayısı bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı (p=0.005). Ayrıca DFS'yi yaşı <65 olması univaryant ve multivaryant analizde etkilediği saptandı (p=0.074).

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

MCL'nın tedavi seçenekleri yaş, performans ve komorbidite durumuna göre belirlenmektedir. Altmışbeş yaşın altındaki hastalarda yüksek doz sitarabin bazlı rejimler ve otolog kök hücre nakli standart yaklaşım haline gelmişken, 65 yaşın üstündeki hastalarda rituksimab, bendamustin ve yeni nesil diğer kemoterapi seçenekleri hastanın performans durumuna göre seçilmektedir. Çalışmamızda, literature göre kısmen genç bir populasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmada her ne kadar yaş gruplarına göre en çok tercih edilen rejim R-CHOP gibi görülse de genel sağkalım süresinin düşük olmadığı saptanmıştır. Tanı anındaki nötrofil sayısının hastaların genel sağkalımına etkili olduğu görülmüştür. Farklı kemoterapi seçenekleri ile tedavi edilen mantle hücreli lenfomalarda daha fazla hasta sayısı ile ulusal çalışmalar yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *British journal of haematology*. 2005;131(1):29-38.
3. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H-W, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European mantle cell lymphoma network. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-94.
4. Hoster E, Dreyling M, Unterhalt M, Hasford J, Hiddemann W. A New Prognostic Index (MIPI) for Patients with Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. *Am Soc Hematology*; 2006.
5. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
6. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ AFEREZ MERKEZİ TÜRKÖK KÖK HÜCRE TOPLAMA VERİLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

Zeliha Aksoy¹, Güneş Yiğit¹, Sibel Kırtlar¹, Hatice Kuş¹, Emine Atmaca Güğül¹, Turgay Ulaş², Ozan Salim², Levent Üdar², O. Alphan Küpesiz³

¹ Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Terapötik Aferez Merkezi

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Kemik iliği ve kök hücre transplantasyonu sürecinde en zor kısım kuşkusuz uygun donörün bulunmasıdır. Tedavisinin kemik iliği ya da kök hücre nakli ile devam edilmesine karar verilen hastalar için kendi akrabaları arasında uygun bir verici adayı bulunamadığı takdirde hastanın dokusuna uyumlu bağışçılar, öncelikle ulusal ve uluslararası veri tabanlarında uyumlu bir bağışçı bulmak için ülkemizde Kızılay bünyesinde faaliyet gösteren Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK) yapmaktadır. Gönüllü bağışçılardan alınan kan örneklerinden doku tipinin tespit edilip bir havuzda saklanması, o doku tipiyle uyum gösteren bir hasta olması halinde tüm organizasyonu TÜRKÖK yapmaktadır. Bu çalışma ile Mart 2016-Temmuz 2018 tarihleri arasında TÜRKÖK tarafından merkezimize yönlendirilen 71 bağışçıdan toplanan kök hücre verileri sunulmuştur.

BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Terapötik Aferez Merkezi Mart 2016-Temmuz 2018 tarihleri arasında 52 (%73,3) erkek, 19 (%26,7) kadın olmak üzere toplam 71 kök hücre bağışçının sağlık değerlendirmeleri yapıldı. Hücre bağışı için uygun bulunarak onay verilen toplam 53 (%74,6) bağışçıdan 52'sine periferik kök hücre toplama işlemi 1'ine Donör Lenfosit İnfüzyonu işlemi yapıldı. Kök hücre toplama işlemleri Spectra Optia (Terumo BCT, USA), cihazı ile yapıldı.

Çalışmaya alınan bağışçı ve işlem verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Yaş(yıl)	30[19-50]
Donörün ağırlığı (kg)	84[50- 115]
CD34 ön sayımı (/µL)	130[7- 346]
Kiloya düşen CD34+ (x10 ⁶)	13,8[3.45- 34]
Ürün MNC (x10 ⁸)	2,9[0,9- 21,9]
TNC (x10 ⁸)	10,6[2,9- 95,4]
CD3 (10 ⁶)	76[56- 85]
CD19(%)	17[5- 37]
Viabilite (%)	99[98- 100]

Veriler ortanca [minimum-maksimum] şeklinde sunulmuştur.

Vasküler girişim yeri olarak 50 (%94,3), işlemde perifer, 3 işlemde hemodiyaliz kateteri (%5,7) kullanıldı.3 bağışçıya bir aferez işleminde yeterli ürün toplanamadığı için ardışık iki işlem yapıldı.

Laboratuvarında incelenen 53 kök hücre kültür örneğinin 1'inde (%1,8) paenibacillus urinalis ile mikrobiyal kontaminasyon saptandı. Sonuçlarımıza göre ürün kültürlerinde görülmesi, kontaminasyon nedeninin laboratuvar kaynaklı olduğunu düşündürdü. Diğer tüm hücre kültürleri (%98,2) sterilildi.

Yapılan işlemlerde bağışçılarda herhangi bir komplikasyon olmadı.

Aferez işlemi yapılamayan 18 bağışçının 4'ü bağış yapmaktan vazgeçti (%5,6). 9'u onay için nakil merkezine bırakıldı ve nakil merkezi tarafından hastanın sağlık durumundan dolayı onay verilmedi(%12,6). 5 bağışçının yapılan dönör muayenelerinde bağışçı olmasına engel sağlık sorunu (favizm, orak hücre anemi taşıyıcısı, lökopeni, toxoplazma IgG ve IgM pozitifliği, polistemia vera) olması nedeni ile onay verilmedi(%7).

SONUÇ

Günümüzde birçok hematolojik kanser türü, kalıtsal anemiler, immün yetersizlikler ve kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılan kök hücre ve kemik iliği transplantasyonu, nakil bekleyen hastalar için umut ışığı olmaya devam etmektedir. Önümüzdeki yıllarda gittikçe büyüyen bir bağışçı ailesi ile TÜRKÖK pek çok hasta ve hastalığa umut olacaktır. Projenin uygulamasının başlamasının ardından kısa bir süre geçmesine karşın merkezimizde gittikçe artan sayıda kök hücre toplama işlemi gerçekleştirildi. Bu işlemler sırasında %7 oranında bağışçının sağlık kontrollerinde farklı hastalıklar tespit edilmesi bağışçılar içinde erken tanı ve tedavi açısından fayda sağlamıştır.

Aferez işlemi yapılamayan 18 bağışçının 4'ünün (%5,6) bağış sürecinde uygunluk verildikten sonra bağıştan vazgeçmesi azımsanmayacak kadar yüksek bir orandır. Bu durum hazırlama rejimi verilmiş olan hastada ciddi hayati sorunlara neden olmaktadır. Son safhada karar değişikliklerinin önüne geçebilmenin yolu bağışçıların süreç ile ilgili tam olarak bilgilendirilmeleri, sürecin tüm basamaklarının iyi anlatılması, uzun soluklu bir süreç olduğunun vurgulanması ile mümkündür. Ayrıca bağışçının fizik muayenesinin yanı sıra psikolojik değerlendirmesinin yapılması ve karar vermek için bağışçıya zaman verilmesi gerekmektedir. Kaliteli bir hizmet için Toplama ve nakil merkezi çalışanlarına özellikle bu tür durumlarda nasıl davranılması gerektiği konusunda eğitim verilmesi ve merkezlerin standartlarının belirlenmesi, ulusal ve uluslararası kuruluşlar ve devlet yetkililerince denetlenmesi önemlidir.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ BİR YILLIK TERAPÖTİK AFEREZ MERKEZİ AKTİVİTESİ

Emine Atmaca Güğül¹, Güneş Yiğit¹, Sibel Kırtlar¹, Zeliha Aksoy¹, Hatice Kuş¹, Turgay Ulaş², Ozan Salim², Levent Ündar², O. Alphan Küpesiz³ ¹ Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Terapötik Aferez Merkezi ² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Terapötik aferez işlemleri çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir modalitedir. Günümüzde terapötik aferez işlemleri hematolojik ve non-hematolojik hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta ya esas tedavi yöntemi, ya da esas tedavi modelinin tamamlayıcısı olarak uygulanmaktadır. Merkezimizde American Society for Apheresis (ASFA) kılavuzu rehber alınarak Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi 2017 yılı aktivitesi değerlendirildi.

Materyal-Metod:

Merkezimizde 1 Ocak - 31Aralık 2017 tarihleri aralığında 1876 terapötik aferez işlemi gerçekleştirildi. Veriler aferez ünitesi kayıtlarına göre retrospektif olarak değerlendirildi. Aferez işlemlerinde Spectra Optia , Ashai-Kasei ve Therakos Cellex, Macopharma , Pit-Kit cihazları kullanıldı.

Bulgular:

Çalışmada 1 Ocak - 31Aralık 2017 tarihleri arasındaki 1 yıllık dönemdeki klinik verileri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1

İşlem adı	Sayısı	%
TPD	1298	%69,2
PBSC Otolog	96	%5,1
PBSC Allojenik	30 (TÜRKÖK donör 16)	%1,5
Kriyoprezervasyon	121	%6,4
Kök hücre nakli	60	%3,2
İmmunadsorbsiyon	5	%0,2
Donör Lenfosit Aferezi	3	%0,1
Lökoferez	18	%0,9
Eritrosit Exchange	20	%1
Fotoferez	216	%11,5
Trombositaferez	3	%0,1
Double Filtrasyon	6	%0,3
Toplam	1876	%100

Merkezimizde bir yılda TPD en çok yapılan terapötik aferez işlemi olurken, fotoferez ve kök hücre aferezi işlemleride giderek artma göstermektedir.Yapılan TPD işleminin çoğunluğunu renal transplantasyon hastaları oluşturmaktadır. Otolog ve allojenik Periferik kök hücre aferezi hastanemiz Çocuk ve erişkin Kök Hücre Nakil Ünitesi, TÜRKÖK donörleri için gerçekleşmiştir. Extracorporeal fotoferez işlemleri kök hücre nakli yapılmış akut veya kronik graft versus host hastalığı gelişmiş dirençli hastalar için uygulandı. Double Filtrasyon işlemi renal transplantasyon sonrası akut rejeksiyon ve ANCA ilişkili Hızlı İlerleyen Glomerülo nefrit (Wegener Granulomatoz) vakalarına uygulanmıştır. Lökoferez,hiperlökositoz kliniği ile başvuran lösemi hastalarına yapılmıştır. İmmün absorsiyon, multiple skleroz hastalığı gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde, eritrosit-exchange işlemi orak hücreli anemideki ağrılı krizlerde uygulanmıştır.

Yapılan işlemlerde hasta yaş aralığı (1,5-86), vücut ağırlığı aralığı (10-107) idi. 25 işlemde (%2,01) alerjik reaksiyon, 4 işlemde (% 0,3) damar yolu problemi ve 3 işlemde (% 0,2) sitrat toksisitesi, 2 işlemde (%0,16) hipotansiyon nedeniyle toplam 34 işlem (%2,7) etkin bir şekilde tamamlanamamıştır.

Sonuç

Merkezimizde yapılan 1876 işlem erişkin ve pediatrik hastaların tedavi modalitesinde Ulusal Terapötik Aferiz Rehberi ve "American Society for Apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: practical, concise, evidencebased recommendations for the apheresis practitioner" rehberleri referans alınarak etkin olarak kullanılmıştır

Terapötik Aferiz Merkezleri üçüncü basamak referans merkezlerinin en önemli tedavi merkezlerinden biridir. Aferiz teknolojilerindeki gelişmelere bağlı olarak endikasyon ve hasta popülasyonu işlem sayı ve çeşitliliğinde ciddi artışa neden olmuştur. Merkezler ve bilim dalları arasındaki multidisipliner yaklaşımlar; terapötik aferiz işlemlerinde artışa ve dolayısı ile hasta tedavilerinde olumlu sonuçlara yol açacaktır.

Merkezimizdeki tüm işlem verileri kayıt altına alınmasına rağmen ulusal bir veri bildirim bankası yoktur. Web tabanlı vaka ve işlem bildiriminin geliştirilmesi verilerin toplanması ve işlenmesini kolaylaştıracaktır. Ülkemizde ulusal bir terapötik aferiz veri tabanına gereksinim gün geçtikçe artmaktadır.

15-16
ARALIK
2018
SHERATON HOTEL
ATAKÖY, İSTABUL

13.

ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

OLGU SUNUMLARI

AKUT MYELOİD LÖSEMİ tanısı nedeniyle Aile İçi Haploidentik Kök Hücre Nakli sonrası trombosit engrafman kaybı gelişen hastada ELTROMBOPAG ilacının olumlu etkisi

Şebnem İZMİR GÜNER
ŞİŞLİ KOLAN INTERNATIONAL HOSPITAL İSTANBUL

GİRİŞ:

ELTROMBOPAG ilacı yeterli doz steroid tedavisi ve immünsüpresif tedavilere dirençli veya splenektomi sonrası nüksesip aynı tedavilere direnç gösteren kanama riski mevcut ITP hastalarının trombosit sayısının artırılmasında kullanılmaktadır. Eltrombopag ile tedavide amaç trombosit sayımlarının normale çekilmesi değil, trombosit sayımlarının hemoraji riski düzeyinin ($>50 \times 10^3/\text{ul}$) üstünde tutulmasıdır. Eltrombopag için önerilen başlangıç dozu 50 mg/gün. İlaç başlandıktan 1-2 hafta içerisinde hastada trombosit üzerinde olumlu etkiler gözlenmektedir. Trombosit sayısı normal düzeyine ulaşıldığında haftalık 25 mg olarak doz azaltılarak ilaç kesilmelidir. İlaç kullanıldığı süre zarfında haftalık böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

OLGU SUNUMU :

Halsizlik ve yüksek ateş nedeni ile sağlık kuruluşuna başvuran M.Ş isimli erkek hastada ; pansitopeni, LDH yüksekliği , periferik yayma da blastlar görülünce kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. C-KİT , t (8;21) pozitif AML M4 tanılı hastaya 3+7 tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde primer indüksiyon başarısızlığı saptandığından FLAG-İDA tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası remisyonda olan aile içi tam uygun vericisi olmayan hastaya yapılan yurt içi ve yurt dışı taramalarında uygun verici bulunamadığından hazırlama rejimi protokolü Siklofosfamide flakon 14,5 mg/kg/ gün İV D-7, D-6 , Fludarabine flakon 30 mg/m²/gün İV D-7, D-6, D-5, D-4, D-3, Busulfan 0,8 mg/kg/gün *4 İV D-2 uygulanarak 6/10 HLA uyumlu, kan grubu ve cinsiyet uyumlu kardeşinden haploidentik kök hücre nakli yapıldı. 6,5*10⁶/kg kök hücre infüze edildi. GVHD profilaksisi Siklosporin 3 mg /kg/gün D+5- D+180 arası , siklofosfamid flakon 50 mg/kg/gün 3+4, Mycophenolate Mofetil tablet 15 mg/kg/gün D+5 - D+35 arası kullanıldı. Nakil sonrası 14. Gününde nötrofil engrafmanı (1.6*10³/ul) 15. Gününde trombosit engrafmanı (43*10³/ul) gerçekleşti ve hasta taburcu edildi. Nakil sonrası periyodik kontrollerde yapılan tetkikler neticesinde lösemi infiltrasyonuna rastlanmadı, %100 Kimerizm olduğu tespit edildi. Nakil sonrası 125. gününde hastada trombositopeni gözlemlendi, nükses olma riski göz önünde bulundurularak kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı, tetkikler neticesinde %100 kimerizm devam ettiği lösemi infiltrasyonunda olmadığı tespit edildi. Bunun üzerine ELTROMBOPAG tablet 1*50 mg oral başlandı ve 1.5 aylık tedavi sürecinde trombositleri 150*10³/ul düzeyine ulaşan hastadan 25 mg haftalık doz azaltılarak 2 hafta içerisinde ilaç kesildi. 3 ay ara ile periyodik

kontrollere gelen hasta en son 13/03/2018 tarihinde (nakil sonrası 440 gününde) kontrole gelmiştir, hemotolojik değerlerinde herhangi bir olumsuzluk saptanmadığından 3 ay ara ile kontrolleri devam etmektedir.

TARTIŞMA:

6/10 HLA uyumlu,cinsiyet ve kan grubu uyumlu kardeş vericisinden Haploidentik nakil yapılan trombosit ve nötrofil engraftmanı gerçekleştirildikten 3 ay sonra trombosit engraftman kaybının olduğu tespit edilen olguda 50mg/gün şeklinde ELTROMBOPAG ile başarı sağlanabileceği tespit edilmiştir.

KAYNAKÇA

- Türk ilaç rehberi

Ahmet ŞEYHANLI¹, Burcu ÇOBAN², Sıla KALENDER², Rumeysa ÇOLAK², Öykü ÜNSAL², Ali YILMAZER², Ozan CENGİZ³ Özden PIŞKIN¹, Mehmet Ali ÖZCAN¹, İnci ALACACIOĞLU¹, Bülent ÜNDAR¹, Guner Hayri ÖZSAN¹, Fatih DEMİRKAN¹

¹Dokuz Eylül üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,Hematoloji Bilim Dalı

- i. ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
- ii. ³Dokuz Eylül üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

DİRENÇLİ TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ TANILI HASTALARDA KOMPLEMAN DÜZİYENLEYİCİ GENLERDE MUTASYON SAPTANMASI

GİRİŞ

Trombotik Mikroanjyopatiler (TMA), mikrodolaşımda oluşan trombüslerin sebep olduğu intravaskuler non-immun hemolitik anemi, trombositopeni ve birçok organ tutulumu ile karakterize hastalık grubudur. Günümüzde tedavi yaklaşımları farklı olan Trombotik Trombositopenik Purpur (TTP) ile Atipik HÜS (aHÜS) klinik bulgular ile kolayca ayrımı yapılmayan 2 farklı hastalıktır. Bizde,refrakter klinik ve laboratuvar özellikler ve tipik olarak aHÜS'te görülen genetik mutasyonlara sahip 2 TTP olgusunu sunuyoruz.

OLGU 1

18 yaşında bilinen ko-morbid hastalığı olmayan kadın hasta her iki kol ve bacaklarda morarma ve baş ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu.Bilinç açık,oryant, koopere olan hastanın ateş:36.5 nabız:85 arteriyel tansiyon:120-80 olarak ölçüldü.Yapılan fizik muayenede kollarda ve bacaklarda en büyüğü 4 cm olan ekimozlar görüldü ,patolojik lenfadenomegali ve organomegali saptanmadı. Laboratuvar testlerinde hemogramda :hgb:7,3g-dl ve trombositler 16,biyokimyasal olarak ldh 692 U/L indirek bilirubin 2,62 mg/dL ,kreatinin 0,59 mg/dl .retikülosit %6,01 coombs negatif ,koagulasyon parametreleri normal görüldü. Periferik yaymasında trombositopeni ve yaygın şistositler ,polikromazi ve sferositler saptanan hasta olası TMA açısından ADAMTS-13 testleri gönderilerek 1 plazma volümü ile plazmaferez tedavisine başlandı.Hastanın ADAMTS-13 AKTIVITE : < %2 (40-130), ADAMTS-13 ANTIJEN: <0.012 U/mL (0.190 - 0.810), ADAMTS-13 INHIBITOR : >90 U/mL (<12) olarak sonuçlandı ve TTP tanısı ile plazmaferez tedavisine devam edildi.Plazmaferez tedavisinin 18.gününde trombositopenisinin ve hemolizinin devam etmesi üzerine tedaviye dirençli TTP olarak değerlendirip kompleman gen mutasyonu testi gönderildi.1.5 plazma volümü ile plazmaferez tedavisine ek olarak 10 mg-kg-gün metilprednizolon 3 gün pulse steroid tedavisi başlandı ve rituksimab tedavisi planlandı.Hastanın NGS gen analizi sonucunda CFH geninde p.His402Tyr(c.1204 C>T)(Homozigot), CFH geninde pGlu936Asp(c.2808 G>T)(Heterozigot) olarak sonuçlandı.Tedavisinin 60 gününde her gün plazmaferez tedavisi olan hastanın hemolizi ve trombositopenisi düzelmiş ancak plazmaferez bağımlılığı devam etmesi nedeni ile Anti-C5b Eculizumab tedavisi planlandı.Eculizumab tedavisi için gerekli izinler beklenmektedir.

OLGU-2

61 yaşında bilinen ko-morbid hastalığı olmayan kadın hasta karın ağrısı ve kanlı ishal şikayeti ile acil servise başvurdu.Yapılan incelemede kan basıncı 175/131 mmHg, nabızı 125/dk ve ateşi 38.4 dereceydi. Fizik muayende: batında yaygın hassasiyeti olup defans ve rebound yok,diğer sistem muayeneesi olağandı.Laboratuvar değerlerinde; wbc:24.2 $10^3/uL$ hmg:10.7 g/dL MCV:73.3 fL plt:97 $10^3/uL$

,INR:0.9 BUN:33.2 mg/dL Kr:2.3 mg/dL Na:137 mmol/L K:4.1 mmol/L LDH:1101 U/L Total Bilirubin:1.89 mg/dL İndirek Bilirubin:1.65 mg/dL Hastanın endoskopi-kolonoskopisinde aktif gastrointestinal kanama bulgusuna rastlanmadı. Yapılan periferik yaymasında yaygın şistositler ,polikromazi ve sferositler görüldü. Direk Coombs negatif, Haptoglobin 10.9 mg/dL ,ve düzeltilmiş retikülosit %6 geldi. ADAMTS-13 testi gönderilerek plazmaferez tedavisine ve hemodiyaliz tedavisine başlandı. TTP kliğini ile başvuran hastanın ADAMTS-13 aktivitesi %72 ile normal gelmesi ile kompleman mutayon analizi gönderildi.CFH homozigot mutasyonu (aminoasit değişikliği: pHis402Tyr) ve CFB heterozigot mutasyonu (aminoasit değişikliği: pLeu9His) pozitif saptandı.Plazmaferez tedavisine dirençli seyretmesi sebebiyle hastaya Eculizimab tedavisi başlandı.Eculizumab tedavisinin 2.ayında hastanın hemodiyaliz ve plazmaferez ihtiyacı ortadan kalktı.Hastanın idame eculizumab tedavisi devam etmektedir.

SONUÇ:

TTP'nin tanı özelliklerini taşıyan aynı zamanda kompleman disregülasyonu ile uyumlu genetik mutasyonları olan nadir vakalar olabilmektedir¹.Bizimde birinci olgumuz klinik ve laboratuvar olarak TTP ile tam uyumluyken NGS ile genetik mutasyonları saptanarak Ahüs tanısı konuldu.Özellikle inhibitör ile ilişkili ADAMTS13 eksikliği ve kompleman disregülasyonunun eşzamanlı varlığı aHUS ve TTP arasındaki ayrımı zorlaştırır². İkinci olgumuzada ise eculizumab tedavisi ile teröpatik plazma değişimi ve hemodiyaliz tedavisi ihtiyacı kalmayan hastayı sunduk. Tedaviye dirençli bu tür olgularda eculizumab tedavi önerilir ve eculizumab tedavisi öncesinde ADAMTS-13 inhibitör düzeylerinin plazmaferez ile temizlenmesi tedaviye yanıtı artırır.³

KAYNAKLAR:

1-Complement Regulatory Genetic Mutations in the Setting of Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Series Shebli Atrash, MD; Appalanaidu Sasapu, MD; Soumya Pandey, MD; Michele Cottler-Fox, MD; and Pooja Motwani, MD: Mayo Clin Proc Inn Qual Out n March 2018;2(1):69-73 n <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2017.11.004>

2-Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: Diagnosis and classification Boris Shenkman a, Yulia Einav b a National Hemophilia Center, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel Mathematical Biology Unit, Faculty of Sciences, Holon Institute of Technology, Holon, Israel:article info abstract Article history: Accepted 13 November 2013 Available online 11 January 2014

3- Combined study of ADAMTS13 and complement genes in the diagnosis of thrombotic microangiopathies using next-generation sequencing Teresa Fidalgo1 Patrícia Martinho1 Catarina S. Pinto1 Ana C. Oliveira1 Ramon Salvado1Nina Borràs2, Margarida Coucelo1 Licínio Manco4 Tabita Maia1 M. João Mendes1 Rafael Del Orbe Barreto5 Irene Corrales2,3 Francisco Vidal2,3 M. Letícia Ribeiro1 Received: 1 March 2017 Accepted: 15 May 2017 DOI: 10.1002/rth2.12016

TROMBOSİTOPENİK PURPURA NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK: KAPOSİ SARKOMU VE REFRAKTER TROMBOTİK

Osman Şahin, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Çiğdem Pala, Levent Aktaş, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk, Pınar Cömert
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

GİRİŞ

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), ADAMTS13'ün azalmış aktivitesinin neden olduğu trombotik mikroanjiyopatidir. TTP, tedavi edilmediğinde hemen her zaman ölümcül olan tıbbi bir acil durumdur. Bu hastalar için başlangıç tedavisi plazma değişimiyle (PD) birlikte steroidleri içermektedir. Ancak bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda Rituximab da dahil olmak üzere diğer immunsupresif tedaviler kullanılmaktadır. Kaposi sarkomu (KS) vasküler endotelyumun multifokal anjiyoproliferatif bir bozukluğudur(1). Literatürde, otoimmün hastalığı olup immunsupresif tedavi alan hastalarda KS geliştiği veya var olan KS'nin şiddetlendiği nadiren bildirilmiştir. Biz bu vakada, bilgilerimize göre Türkiye'de ilk defa olarak, yeni ajanlar da dahil olmak üzere tüm tedavi modalitelerine rağmen mortal seyreden ve aynı zamanda hastada var olan KS'nin şiddetlendiği refrakter bir TTP olgusunu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Başvurusundan kısa süre önce alt ekstremitelerinde varis tanısı alan ve varis tedavisine cevap alınamayan 70 yaşındaki erkek hasta bilateral alt ekstremitelerde ve koyu mor renkli lezyonların değerlendirilmesi için hastanemize başvurdu. Hastanemize kabul edildiğinde lökosit değeri 7750/mm³, hemoglobin 11,9 gr/dl ve trombosit değeri 33.000/mm³ idi. Hasta trombositopeni etyolojisi araştırılmak üzere hastaneye yatırıldı. Yatışının ikinci gününde nörolojik bulguları gelişti. Hastanın tetkiklerinde anemi, derin trombositopeni, LDH yüksekliliği, hiperbilirubinemi tespit edildi ve periferik yaymasında şistositler görüldü. Bu bulgularla TTP tanısı düşünüldü. ADAMTS13 seviyesi % 0,54 ve ADAMTS13 inhibitörü >%90 gelmesiyle TTP tanısı konuldu. Tedaviye steroid ve plazma değişimiyle başlandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastanın tedavisi rituximab haftalık 375 mg/m² dozunda 4 hafta olarak değiştirildi. Rituximab sonrası erken dönemde tedaviye PD ve steroid ile devam edildi. Rituximab tedavisi tamamlandıktan 17 gün sonra trombosit sayısı 100.000 üzerine çıktı ve klinik olarak düzelmeye gözlandı. Taburculuk sırasında döküntüler devam etti ve ayaktan dermatoloji polikliniğine yönlendirildi. Dermatolojik muayenede dirseklerinde, dorsal ellerde, distal bacaklarda, dorsal ayaklarda (**Resim 1**) ağrısız, keskin şekilde sınırlandırılmış, sert papüller lezyonlar görüldü. Lezyonundan yapılan punch biyopsi sonucu Kaposi Sarkomu olarak geldi. İleri kan tetkiklerinde HHV-8 ve HIV açısından negatifti. Poliklinik takiplerinde trombositopeni gelişen hasta TTP nüksü nedeniyle tekrar servise yatırıldı ve yeniden steroid ve PD tedavisi başlandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamadı ve TTP'ye yönelik kurtarma tedavisi olarak IVIG ve bortezomib tedavisi başlandı. Bortezomib tedavisine de yanıt vermeyen hastaya endikasyon dışı eculizimab tedavisi başlandı. Yapılan tüm tedavilere rağmen dirençli TTP'si olan hasta eculizimab tedavisinin ilk dozundan 4 gün sonra exitus oldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

TTP ve KS birlikteliği nadir görülmektedir. Bu vakada, literatürde nadir olan ve ülkemizde ilk defa olmak üzere, TTP ile KS birlikteliği sunulmaktadır. Vakada KS, TTP tanısından 2 hafta önce başlamış ve TTP'ye yönelik tedaviler sonrası izlemde şiddetlenmiştir. Bu noktada KS'nin şiddetlenmesine rituximab ve/veya kortikosteroidlerin neden olduğu düşünülebilir. Ayrıca TTP hastalarında geleneksel tedavilere ek olarak yeni nesil tedavi ajanlarına rağmen fatal olgular görüldüğünü göstermesi açısından önem arz etmektedir.

REFERANSLAR

1. Lynen L, Zolfo M, Huyst V, Louis F, Barnardt P, Van de Velde A, et al. Management of Kaposi's sarcoma in resource-limited settings in the era of HAART. AIDS Rev 2005;7 (1):13-21.
2. Geraminejad P.1, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tying SK. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. J Am Acad Dermatol. 2002 Nov;47(5):641-55; quiz 656-8.
3. Szajerka T, Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. AIDS Rev. 2007 Oct-Dec;9(4):230-6.



Resim 1. Hastada tanımlanan Kaposi Sarkomu lezyonları

Parvovirüs B19 Enfeksiyonuna Sekonder Trombotik Mikroanjiopati: Olgu Sunumu

Yağmur Başhan¹, Sami Uzun¹, Egemen Cebeci¹, Serhat Karadağ¹, Oktay Özkan¹, Mualla Kök², Hüseyin Bülent Mermer³, Mesut Ayer⁴, Savaş Öztürk¹

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kurum Hekimi, İstanbul, Türkiye

³Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş: Trombotik mikroanjiopati(TMA) konjenital ve edinsel birçok nedene bağlı gelişebilen mikroanjiopatik hemolitik anemi(MAHA) ve trombositopeni ile karakterize bir tablodur. Enfeksiyonlar sekonder TMA'nın önemli bir nedenidir. Parvovirus B19 enfeksiyonunda böbrek tutulumu sık değildir ve daha çok glomerülonefrit görülmekle birlikte nadiren TMA'ya da sebep olabilmektedir. Böbrek nakilli hastalarda parvovirus B19 enfeksiyonunun TMA yaptığı bildirilmiş olmasına rağmen, immun yetmezliği olmayan sadece birkaç vaka bildirilmiştir ve böbrek fonksiyonlarında tam düzelme olmamıştır. Burada MAHA, trombositopeni ve akut böbrek hasarı(ABH) ile başvurup plazmaferez ve kortikosteroid ile başarılı bir şekilde tedavi edilen akut parvovirus B19 enfeksiyonu vakası sunulmuştur.

Olgu: İki yıldır tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan 57 yaşında kadın hasta son 4 gündür olan halsizlik, güçsüzlük, baş ağrısı ve vücutta yaygın morluk şikayetiyle hastanemize başvurdu. İnsülin ve diklofenak harici ilaç veya bitkisel ürün kullanmadığı belirtilen hastanın fizik muayenesinde bilinç açık, kooperasyon kısıtlı, arteriyel tansiyon 145/95mmHg, nabız 95/dk, ateş 36.8 °C, bilateral ++ gode bırakan ödem ve ekstremitelerinde yaygın ekimoz saptandı, diğer sistem muayeneleri normaldi. Eşi hastanın 4 gündür aralıklı halüsinasyon gördüğünü belirtti. Tetkiklerde glukoz 150mg/dL, üre 170mg/dL, kreatinin 7.7mg/dL, ürik asit 7.7mg/dL, sodyum 124mEq/L, potasyum 5.7mEq/L, fosfor 6.4mg/dl, kalsiyum 7.9mg/dL, albümin 3g/dL, protein 5.3g/dL, LDH 841U/L, AST 20U/L, ALT 18U/L, CK 108U/L(N<170), total bilirubin 1mg/dL, direkt bilirubin 0.2mg/dL, hemoglobin 8.5g/dL, trombosit 70.000/mm³, lökosit 15bin/uL, pH 7.17, bikarbonat 14mmol/L, idrar tahlilinde 3 eritrosit saptandı.

Üriner sistem ultrasonu normal saptandı. Hastanın üç ay önceki tetkiklerinde böbrek fonksiyonlarının, LDH, hemoglobin ve trombosit sayılarının normal olduğu görüldü. Hastanın diyaresi yoktu. Kinin tablet veya tonik su içmemişti. Beyin bilgisayarlı tomografisi ve göz dibi muayenesi normaldi. Periferik yaymada yaygın şistosit saptandı. Haptoglobin 112mg/dL(30-200), direkt coombs negatif, ADAMTS13 aktivitesi %90 saptandı. TMA düşünülen hastada üremik ensefalopati ekarte edilemediğinden hemodiyaliz tedavisi başlandı. MAHA, trombositopeni, ABH olan hastaya bir plazma volümü taze donmuş plazma(TDP) ile plazmaferez ve 1 mg/kg intravenöz metilprednizolon tedavisi başlandı. Otoantikolar, vaskülit markerleri ve hepatit testleri negatif, koagülasyon testleri normal saptandı. Torako-abdominal BT'de malignite saptanmadı. Plazmaferezin ikinci günü trombosit 189.000/mm³'e yükseldi, hastanın hemodiyaliz ihtiyacı kalmadı. Devamında gün aşırı plazmaferez toplam 7 defa uygulandı. Kontrol LDH 240U/L, kreatinin 3.4mg/dL, trombosit 280.000/mm³ saptandı. Tekrarlanan periferik yaymalarda şistosit azaldı ve kayboldu. Hastanın Parvovirus, Brucella, EBV, CMV serolojileri gönderildi. Parvovirus IgM 3.48 indeks pozitif(0.9-1.1) sonuçlandı. Parvovirus enfeksiyonuna sekonder TMA tanısı konuldu. Takibinin üçüncü haftasında serum kreatinini 0.9mg/dL, hemoglobin 12.5g/dL oldu.

Sonuç: Etiyolojisi aydınlatılmayan TMA'lı hastalara acil plazma değişimi uygulamak doğru yaklaşımdır. Ateş, artralji gibi tipik bulgular olmasa da parvovirus B19 enfeksiyonu, sekonder TMA nedenlerinden biri olarak akla gelmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Trombotik mikroanjiopati, Mikroanjiopatik hemolitik anemi, Akut böbrek hasarı, Parvovirus B19, Plazmaferez

BİLDİRİ SAHİBİ:ŞERİF ÖNER AYDIN

**KURUM:MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ ÇOCUK KİT ÜNİTESİ**

**GVHH HASTALIĞINDA HEMŞİRELİK BAKIMI VE EKSTARKORPOREAL
FOTOFEREZ İŞLEMİ:**





Amaç: Kök hücre tranplantasyonu sonrası görülen graft versus host hastalığında (GVHH), hastalık sürecinin değerlendirilmesi ve başarılı tedavi için tıbbi tedavi ile birlikte iyi hemşirelik bakımının önemini vurgulamaktır.

Gereç Ve Yöntem: Fanconi Aplastik Anemisi ile izlenen 8 yaşında kız hastaya 15.05.2015 tarihinde 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden periferik kök hücre kullanılarak (CD34: 6.7X10⁶/kg) allojenik kök hücre nakli yapıldı.

Bulgular: Hastada +16 günde nötrofil engrafmanı oldu. +13. günde cilt döküntüsü, +17. günde sulu dışkılama başladı. Cilt biyopsisi ve GİS endoskopik biyopsi bulguları akut GVHH ile uyumlu idi. Grade III akut GVHH tanısı alan hastanın immunsupresif tedavisi artırıldı, ardından hastaya 2 kez mezenkimal kök hücre tedavisi uygulandı ve ekstarkorporeal fotoferez başlandı.

Tartışma: Hastayla 24 saat beraber olan hemşirelerin iyi bir gözlemci olarak hastanın değişimlere verdiği tepkileri erken fark etmesi gerekir. M.T isimli hastanın ağır GVHH ‘da tedavinin yanında yapmış olduğumuz değerlendirmeler doğrultusunda uyguladığımız hemşirelik bakımıyla hastanın minimal düzeyde zarar görmesini sağladık.

Hemşirelik girişimleri olarak;

-  Koruyucu izolasyon önlemlerine dikkat edildi.
-  Hastaya ve hasta yakınına izolasyon ve hijyen eğitimi verildi.
-  Odadaki tüm yüzeyler günde en az bir kere, uygun dezenfektan solüsyon ve toz bırakmayan bez ile silindi.
-  Günlük olarak giysi ve yatak nevresimi değişimi yapıldı hastanın günlük vücut silme ve gün aşırı banyo yapması sağlandı.

- ✚ Hastaya ağız ve diş bakımı konusunda eğitim verildi.
- ✚ Hasta çarpma düşme gibi travmalardan korundu.
- ✚ Hastaya lavman,fitil kullanımı,rektal muayene uygulanmadı.
- ✚ Kateterden kan alınırken uygun aseptik teknik kullanıldı.
- ✚ Hastanın kateter bakımı hastane enfeksiyon kontrol komitesi yönetmeliğince yapıldı.
- ✚ Hastanın günlük deri muayenesi yapıldı.
- ✚ Hastanın aldığı-çıkardığı takibi sık aralıklarla hesaplandı,sık kilo takibi yapıldı.
- ✚ Günlük elektrolit ve kan gazı bakıldı,pulmoner ödem ve kalp yetersizliği açısından belirtileri takib edildi.
- ✚ Günlük gaita miktar,renk,mukus yönünden takip edildi,değişikliklere göre hastanın aGVHH tedavisi şekil aldı.Yüksek doz steroide bağlı oluşabilecek komplikasyonlar yönünden hasta takip edildi.
- ✚ Hastaya mezankimal kök hücre verilmeden önce premedikasyon uygulandı. Transfüzyon öncesi ve sonrası vital bulgular yakın takip edildi.
- ✚ Fotoferez öncesi ve sonrası vital bulgu takibi takibi alındı,komplikasyonlar yönünden takip edildi,fotoferez işlemi öncesi ve sonrası dikkat etmesi gerekenler hakkında eğitim verildi. Fotoferez işlemi sonrası güneş gözlüğü takması sağlandı.(18-19).07.16'te fotofereze başlama,(23-24).08.16'te birinci ay,(12-13).01.17'te altıncı ay değerlendirmeleri yapıldı, kayıt edildi.(14-15).10.16'teki üçüncü ay fotoferez işleminden sonra kollarda başlayan ciltteki lekelerin renginde açılma ve azalma kayıt edildi.

Sonuç:GVHH'da medikal tedavi kadar hemşirelik gözlem ve bakımı iyileşme sürecinde önemli yer tutmaktadır. Sonuç olarak; yönetimi zor olan bu tip hastalarda hasta değerlendirmesi, takibi ve tedavisinde kanıta dayalı çalışmalarla harmanlanmış bakım rehberlerinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

KURUM:MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK KİT ÜNİTESİ

UNVAN:ÜNİTE SORUMLU HEMŞİRESİ

Yazar Dizini

Leylagül KAYNAR	S1	H. Gözde GÜL	P1
Serpil BAYSAL	S1	Mehmet Ali ERKURT	P1, P3, P4, P5
Mehmet ÖZTEKİN	S1	İrfan KUKU	P1
Sinan KÜTÜK	S1	Emin KAYA	P1, P3, P4, P5
Ruşen EREZ	S1	Mustafa ÖZGÜL	P1
M.Yavuz KÖKER	S1	Rafiye ÇİFTÇİLER	P2
Güneş YİĞİT	S2, P7, P12, P13	Hakan GÖKER	P2, P11
Sibel KIRTLAR	S2, P7, P12, P13	Mustafa ÖZGÜL	P3
Zeliha AKSOY	S2, P7, P12, P13	Hacer Gözde GÜL	P3, P4, P5
Hatice KUŞ	S2, P7, P12, P13	İrfan KUKU	P3, P4, P5
Emine ATMACA GÜGÜL	S2, P7, P12, P13	Mustafa MERTER	P3, P4, P5
Turgay ULAŞ	S2, P12, P13	Bahar KUBİLAY	P6
Ozan SALİM	S2, P7, P12, P13	Levent ÜNDAR	P7, P12, P13
O. Alphan KÜPESİZ	S2, P7, P12, P13	Nazife KARAKÜÇÜK	P8
Nur SOYER	S3, P6, P8	Hale BÜLBÜL	P8
Ayser MESUT	S3	Murat ALBAYRAK	P9
Fahri ŞAHİN	S3, P6, P8	Abdulkerim YILDIZ	P9
Filiz VURAL	S3, P6, P8	Neşe ATEŞ	P9
Murat TOMBULOĞLU	S3, P6, P8	Çiğdem PALA	P9
Ayhan DÖNMEZ	S3	Nurhilal BÜYÜKKURT	P10
Güray SAYDAM	S3, P6, P8	Güllü SOLMAZ	P10
Mahmut TÖBÜ	S3, P8	İlknur KOZANOĞLU	P10
Zafer ŞALCIOĞLU	S4	Hüseyin EKER	P10
Sinem NAMDAROĞLU	S5	Serdar ESEN	P10
Ali Hakan KAYA	S6	Müfide OKAY	P11
Şebnem İZMİR GÜNER	O1	Mehmet TURGUT	P11
Ahmet ŞEYHANLI	O2	Abdulkerim YILDIZ	O3
Burcu ÇOBAN	O2	Çiğdem PALA	O3
Sıla KALENDER	O2	Levent AKTAŞ	O3
Rumeysa ÇOLAK	O2	Senem MARAL	O3
Öykü ÜNSAL	O2	Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK	O3
Ali YILMAZER	O2	Pınar CÖMERT	O3
Ozan CENGİZ	O2	Yağmur BAŞHAN	O4
Özden PIŞKİN	O2	Sami UZUN	O4
Mehmet Ali ÖZCAN	O2	Egemen CEBECİ	O4
İnci ALACACIOĞLU	O2	Serhat KARADAĞ	O4
Bülent ÜNDAR	O2	Oktay ÖZKAN	O4
Guner Hayri ÖZSAN	O2	Mualla KÖK	O4
Fatih DEMİRKAN	O2	Hüseyin Bülent MERMER	O4
Osman ŞAHİN	O3	Mesut AYER	O4
Murat ALBAYRAK	O3	Savaş ÖZTÜRK	O4
		Şerife ÖNER AYDIN	O5

