

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. Yirmi beş yaşındaki erkek hasta; ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve bulanık görme ile acil servise başvuruyor. Hastanın anamnezinden akut promiyelositik lösemi tedavisi altında olduğu öğreniliyor. **Bu hastanın mevcut klinik durumunu açıklayan en olası patolojik süreç aşağıdakilerden hangisidir?**

- A) Niasin toksisitesi
- B) A vitamini toksisitesi
- C) Piridoksin toksisitesi
- D) D vitamini toksisitesi
- E) Pantotenik asit toksisitesi

Doğru Cevap: B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

283

Lösemiler ve Miyeloid Neoplaziler

- Lösemiler hemapoetik kök hücrenin malign neoplazmalarıdır.
- **Akut ve kronik** olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Akut lösemiler kemik iliğinin çok immatür tümöral hücreler ile infiltrasyonudur. Tedavi uygulanmaz ise kısa sürede fatal gidişlidir. Kronik lösemiler ise rölatif olarak daha matür hücrelerden köken alır ve sinsi bir seyir izlenir.
- Bu temel doğrultusunda 4 büyük grupta incenir. **Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik lenfositik lösemi (KLL), akut miyeloblastik lösemi (AML) ve kronik miyelositik lösemi (KML).**

Lösemiler

- Bol blast az matür hücre içeren kemik iliği ile karakterizedir. **Lenfoid seri baskın ise ALL, miyeloid seri baskın ise AML** söz konusudur.
- Akut lösemi hızla gelişen bir tablodur, 3 ay içinde klinik tablo oturur.
- Semptomlar **kemik iliğinin depresyonu** (anemi, trombositopeni, ve matür lökosit bulunmaması), iliğin genişleyip subperiosta ulaşması sonucu **kemik ağrısı** ve hassasiyet, **generalize LAP, splenomegali, hepatomegali** (lösemi yayılımı), **MSS bulguları** (baş ağrısı kusma, sinir felçleri-bu bulgu çocuklarda erişkinlere göre, ve ALL de AML' ye göre daha siktir-). Anemi sıklıkla bulunur. Dolayan kanda immatür hücreler, blastlar izlenir. Kemik iliğinin %60-100'ü bu blastlar ile doludur. Trombosit sayısı 100.000'in altındadır.
- Sık izlenmeyen özel bir klinik tablo kanda çok az blastın bulunup kemik iliğinin dolu olması ve pansitopeninin bulunuşudur. Bu **lösemik lösemi** olarak adlandırılır.

ALL

- Bak. Non – Hodgkin lenfomalar

Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)

- Ortalama yaş 50'dir. Tümöral hücreler **miyeloblastlardır**. Bunların

Temel Bilimler 91. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 283

- Bazı olgularda sıklıkla da promiyelositik varyantta sitoplazmada kırmızıya boyanan çubuklar (**Auer çubukları**) izlenir. Auer body'ler iğne şeklinde azurofilik granüllerdir. Çoğu AML' de gözlenirse de özellikle **AML t(15;17)**'de görülürler. Monositoid farklılaşma (M4, M5 gibi) lizozomal nonspesifik esterase bulunması ile bir aradadır. TdT %5 olguda bulunur.
- AML' de tanı için kemik iliğinin en az %20'sinin miyeloid blastlardan oluşması gerekir. AML de periferik kanda blastlar genellikle 100.000'in üzerindedir. Çok az bir oranda 10000'in altında bulunur. Bazen ise periferde hiç blast bulunmayabilir. Buna **alösemik lösemi** denir. Bu yüzden pansitopenik hastalarda kemik iliğine bakmak gerekir.
- **Klinik**
 - o Pansitopeniden kaynaklanır. Özellikle **ginjiva ve deri tutulumu (lösemi kutis) monositik tipte siktir**. SSS tutulumu ALL'ye göre daha azdır.
 - o Nadiren **AML lokalize yumuşak doku kitlesi** olarak gelebilir (**miyeloblastoma, granülositik sarkom, kloroma**).
- **Prognoz:**
 - o Tedavi edilmesi zor olan bir hastalıktır.

Temel Bilimler 91. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 283

- o **ATRA tedavisi t(15;17)**'de uygulanmakta iken kemoterapi ve arsenik tuzları ile PML-RAR alfa azaltılabilmektedir. FLT3 ve c-KIT antagonistleride kullanıma girmiştir.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soruya referans vermeyen bölümümüz yok neredeyse... (patoloji, farmakoloji, biyokimya, dahiliye, pediatri vb)

- Üriner sistem ve mesanede epitelyal bütünlüğün bozulması, piyüri ve hematüriye neden olur.
- Ciltteki epitelyal değişiklikler **kuru, soyulmuş ve hiperkeratotik yama tarzında cilt lezyonlarına** neden olur. Cilt bulguları genellikle omuzlarda, gluteal bölgelerde ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülür.
- **A vitamini eksikliğinin en karakteristik ve spesifik bulguları, göze ait bulgulardır ve 2 yaşından önce nadiren görülürler.**
- Önce **karanlığa adaptasyon gecikir** ve ileride **gece körlüğü** ortaya çıkar. İleri dönemde körlük gelişebilir.
- **Fotofobi** sık görülen bir diğer bulgudur.
- A vitamini eksikliğinin erken evrelerinde korneal keratinizasyon ve kuruluk (**Kseroftalmi**) görülür. Ardından konjunktival keratinizasyon ve kuruluk (**Kserozis konjunktiva**) ve geç evrede de korneal enfeksiyonlar ve geri dönüşsüz lezyonlar olan korneada incelme ve ülserasyonlar (**Keratomalazi**) ortaya çıkar.
- Bulber konjunktivada kuruluk ve keratinizasyon, gümüş grisi plaklara neden olur (**Bitot lekeleri**).
- Kemiklerde aşırı büyümeye bağlı optik sinire baskı da, görme problemlerine yol açabilir.
- **A vitamini eksikliğinin diğer klinik bulguları;** mental retardasyon, büyümenin bozulması, ishal, enfeksiyonlara yatkınlıkta artış, anemi, apati ve intrakraniyal basınç artışı ve buna bağlı kraniyal sütürlerde ayrılma görülebilir.
- Epifizyal kemik gelişiminde bozukluk
- Diş enamel yapısında bozukluk

Tanı

- **Karanlığa adaptasyon testi** erken dönem tanıda yardımcıdır.
- **Biyomikroskop** ile muayenede gözde kserosis konjunktiva, kseroftalmi ve Bitot lekeleri görülebilir.
- **Plazma retinol düzeyi tayini** (Erken evre A vitamini eksikliğinde doğru sonuç

Temel Bilimler 91. soru
Tusdata Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 193

A vitamininin Tedavide Kullanıldığı Durumlar

- A vitamini eksikliğinde günlük 1.500 mcg A vitamini verilmesi, tedavi için yeterlidir.
- Kızamık benzeri viral enfeksiyonlarda mortalite ve morbiditeyi azaltır.
- Kseroftalmi, A vitamini tedavisine yanıt verir.
- Prematüre bebeklerde kronik AC hastalığında solunum fonksiyonlarını artırır.
- Akut miyelositer lösemi M3 tipi ve akne tedavisinde A vitamini de kullanılır.

A Vitamini Fazlalığının (Hipervitaminozis A) Klinik Bulguları

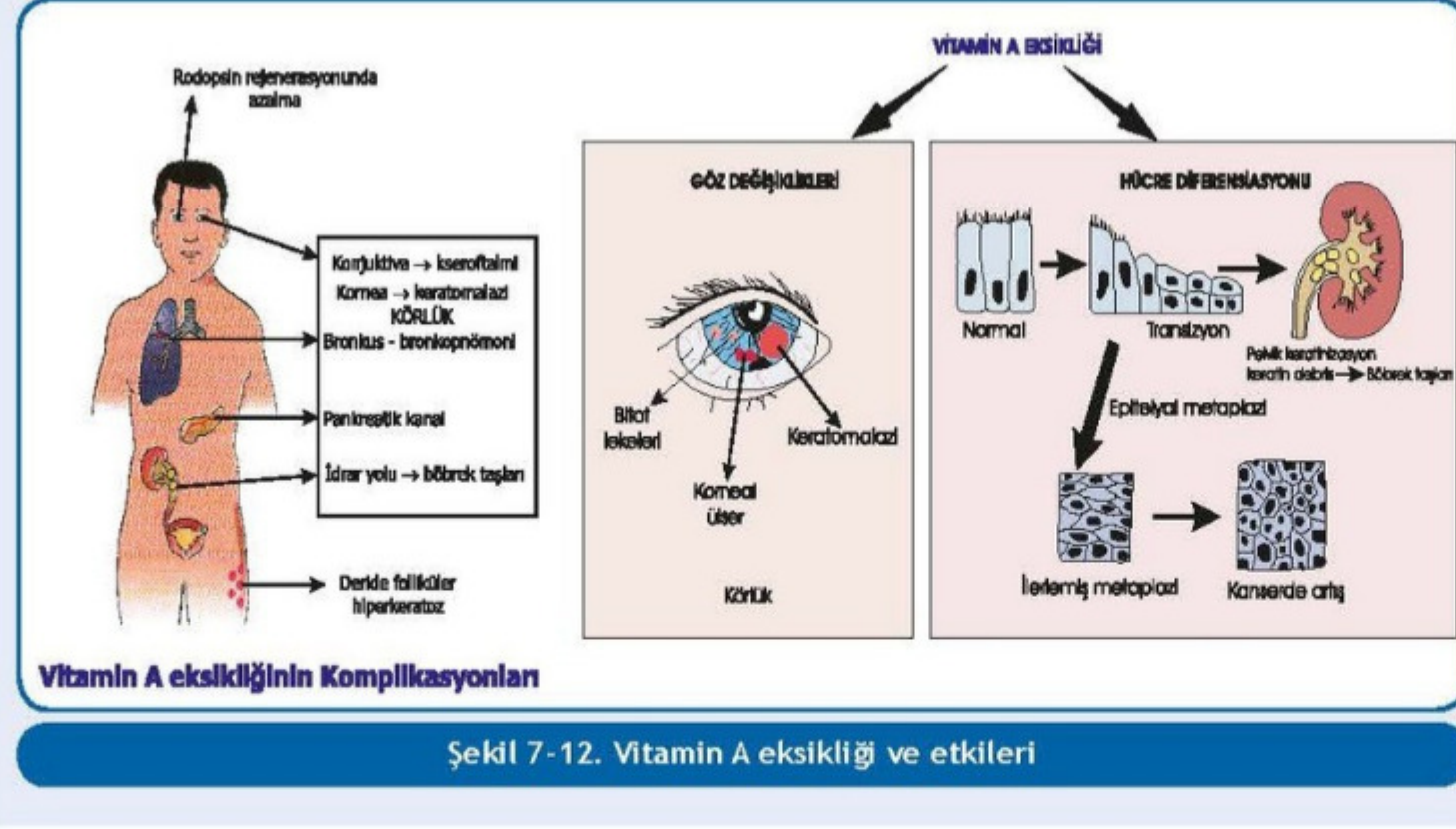
- Günde erişkinlerde 15.000 mcg ve çocuklarda 6000 mcg'dan fazla uzun süre kullanımı, toksisiteye neden olur. Antidotu yoktur, tedavi vitamin alımının kesilmesidir.
- **Aşırı miktarda alımı ölüme neden olabilir.**
- **Semptomlar;** Baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kuru, soyulmuş cilt, seboreik cilt lezyonları, ağız kenarında çatlama, alopesi ve saçta kalınlaşma, kemik bozuklukları, kemiklerde şişlikler, KC ve dalakta büyüme, diplopi, intrakraniyal basınç artışı, iritabilite, stupor, hareketlerde kısıtlılık, muköz membranlarda kuruluk, avuç içi ve ayak tabanında soyulmalar.
- **KC enzimlerinde yükselme**
- **Hiperkalsemi ve/veya KC sirozu** gelişebilir.
- Küçük çocuklarda iştahsızlık, kaşıntı, tartı alımında yetersizlik ve artmış BOS basıncına bağlı kusma ve ön fontanelde kabarıklık görülebilir (**KİBAS belirtileri**). Bu bulgular "Pseudotümör serebri" denilen toksik tabloya aittir.

Epitel hücrelerinin sağlamlığı:

Temel Bilimler 91. soru
Tusdata Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 454

KLİNİK KORELASYON III

- Bu ilaç aynı zamanda akut promiyelositer lösemi tedavisinde verilebilir.

**İzotretinoin:**

- **Teratojen** bir ilaçtır.
- Standart tedaviye cevap vermeyen şekil bozucu, ciddi kistik akne durumu olmadıkça doğurganlık çağındaki kadınlarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Tedaviye başlanmadan önce **gebe olmadığı saptanmalı** ve tedavi sırasında etkin bir doğum kontrolü yapılmalıdır.

Beta-karoten:

- Diyetlerinde bol miktarda β -karoten bulunan toplumlarda akciğer ve deri kanseri, kalp hastalığı görülme sıklığı daha azdır.
- β -karoten bakımından zengin gıdaların tüketilmesi, katarakt ve makula dejenerasyonu riskinde azalmayla birlikte.
- β -karotenin koruyucu etkisi **antioksidan** özelliğinden veya bağışıklık fonksiyonunu artırması gibi başka **etkilerinden** dolayı olabilir. A vitamininden farklı olarak, β -karoten uzun süre **yüksek dozda** alınsa da **toksik etkiler yaratmaz**.

VİTAMİN D

- D vitaminleri, **hormon benzeri** fonksiyonlara sahip olan bir grup sterollerdir.
 - ✓ Aktif molekül olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25\text{-diOHD}_3$) hücre içi reseptör proteinlere bağlanır.
 - ✓ **1,25-dihidroksikolekalsiferol-reseptör kompleksi** hedef hücrelerin çekirdeğindeki DNA ile etkileşerek ya seçici olarak gen ifadesini uyarır ya da özgün olarak gen transkripsiyonunu baskılar.
- $1,25\text{-di-OH D}_3$ 'in en önemli etkisi, **plazma kalsiyum** ve **fosfor düzeylerini** düzenlemektir.

☑ ALL Tedavisi

- Tedavide standart bir protokol olmamak ile birlikte tedavi basamakları şunlardır:
 - ✓ Remisyon indüksiyonu
 - ✓ Konsolidasyon
 - ✓ İdame
 - ✓ Santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi
- **Remisyon indüksiyonunda** sık kullanılan ajanlar; Vinkristin, L-asparajinaz, Antrasiklin türevleri, Steroidlerdir
 - ✓ **L-asparaginazın yan etkileri:** Pankreatit, hiperglisemi, tromboz/kanama
 - ✓ **Vinkristinin yan etkileri:** Uygunsuz ADH sendromu, Periferik nöropati
- **İdame tedavide** 2-3 yıl merkaptopürin, metotreksat, vinkristin verilir.
- **SSS profilaksisi** için intratekal metotreksat, ARA-C, kraniyal ışınlama uygulanabilir.

ALL'de hedefe yönelik tedaviler

- t(9;22) Ph kromozomu varlığında **imatinib**, **dasatinib**, **nilotinib** vb TKI verilir.
- **Ritüksimab**, **ofatumumab**: Anti CD20 etkili monoklonal antikorlardır.
- **İnotuzumab**, **epratuzumab**: Anti CD22 etkili monoklonal antikorlardır.
- **Blinatumomab**: Anti CD3/CD19 bispesifik monoklonal antikorudur.

☑ AML Tedavisi

- İki aşamalıdır: **İndüksiyon ve postremisyon tedavi**
 - ✓ **İndüksiyonda** 3+7 protokolü olarak bilinen **Antrasiklin + sitozin arabinozid (ARA-C)** verilir.
 - ✓ **Postremisyon tedavi**
 - İyi risk grubunda **yüksek doz sitozin arabinozid (ARA-C)** verilir.

Temel Bilimler 91. soru

Tusdata Dahiliye Ders Notu Fasikül 1 1. Fasikül Sayfa 052

- ✓ Klasik olarak **ATRA (retinoik asit, tretinoin) ve antrasiklin** kombinasyonu verilir. Düşük riskli hastada (başlangıçta lökosit sayısı düşük) ise **ATRA ve arsenik trioksit** kombinasyonu kullanılabilir.
- ✓ ATRA **sitogenetik ve klinik remisyon** sağlar. Hemorajik komplikasyonları (DİK) **azaltıcı etkisi** vardır.
- ✓ ATRA, promiyelosit aşamasında farklılaşması duran hücrelerin farklılaşmasını uyarak lökosit sayısında artışa neden olabilir (**ATRA sendromu/diferansiyasyon sendromu**). Bu nedenle hastalarda günlük lökosit sayısı izlenir.
- ✓ **ATRA sendromu**, tedavinin ilk üç haftasında ortaya çıkar ve hastalarda ateş, sıvı retansiyonu, nefes darlığı, göğüs ağrısı, pulmoner infiltrasyon, plevral efüzyon ve hipoksi ile karakterizedir.
- ✓ **ATRA sendromunun** tedavisinde steroid verilir.

AML'de hedefe yönelik tedaviler

- Anti CD33 monoklonal antikor: **Gemtuzumab**
- FLT3 inhibitörü: **Midostaurin**
- İzositrat dehidrogenaz 1 inhibitörü: **İvosidenib**
- İzositrat dehidrogenaz 2 inhibitörü: **Enasidenib**

☑ Akut lösemilerde remisyon kriterleri

- Hastanın klinik olarak herhangi bir sorununun olmaması
- Hemoglobin, lökosit ve trombosit sayısının normal olması
- Periferde blast olmaması
- Kemik iliğinde blast sayısının **< %5** olması

☑ Akut lösemilerde tedaviye bağlı geç komplikasyonlar

- **Gliomalar** gibi SSS tümörleri kraniyal radyoterapi uygulananlarda görülebilir.
- Radyoterapi ve ilaçlara sekonder **non-Hodgkin lenfoma** ve **MDS** riski artar.

KOLO-REKTAL KANSER TEDAVİSİ

- **5-Fluorourasil, Kapesitabin ve TAS-102** (pirimidin antimetabolitleri)
- **Oksaliplatin** (alkilleyici)
- **İrinotekan** (topoizomeraz 1 inhibisyonu)
- **Anti-EGFR:** Setuksimab, Panitumumab (K-RAS mutasyonu olmayanlarda (wild tip) kullanılırlar).
- **Anti-VEGF:** Bevacizumab, Ramucirumab. (K-RAS mutasyonu hem olan da hem de olmayanda (wild tip) kullanılırlar).
- **Rekombinan füzyon proteini yapısında anti VEGF:** Ziv-Aflibercept, Aflibersept
- **Multikinaz inhibitörü:** Regorafenib

METASTATİK MELANOMA TEDAVİSİ

- **Oral BRAF serin threonin kinaz inhibitörü: Vemurafenib, dabrefanib enkorafenib Braf (V600E)** mutasyonu olan **metastatik melanomalı** hastalarda kullanılır. MEK kinaz inhibitörleri (trametinib...) ile kombine kullanılır.
- **T hücre immün yanıt artırıcı: İpilimumab,** CTLA-4 ile CD80/86 ilişkisini bozar.
- **Mitojen-activated extracellular signal regulated kinase (MEK) inhibitörü:** Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib
- **Anti PD-1'ler:** Nivolumab, Pembrolizumab
- **İnterferon-α**
- **Kanser aşısı:** T- Vec

MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİ

- Talidomid / lenalidomid / pomalidomid
- **Proteozom inhibitörleri: Bortezomib / carfilzomib / iksazomib:** Memeli hücrelerinde kimotripsin benzeri **26S proteozom aktivitesini baskılar** ve hücre içi sinyal iletimini baskılar.
- **Anti CD38:** Daratumumab
- **Anti CD319 (SLAMF7)** (sinyal lenfosit aktivasyon molekülü): Elotuzumab
- **Histon deasetilaz inhibitörü:** Panobinostat
- Melfalan

ALL (AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ) TEDAVİSİ

- **Vinkristin** (mikrotübül inhibitörü)
- **Prednizon**
- **L-asparajinaz**
- **İntratekal uygulama: Metotreksat**
- **Dirençli vakalarda: Blinatumomab** (CD19 ve CD3'e karşı geliştirilmiş bispesifik antikordur)

Temel Bilimler 91. soru
Tusdata Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 551

AML (AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ)

- **Klasik AML: İdarubisin (antrasiklin türevi) + Sitozin arabinozid (Sitarabin)**
- **AML M3: ATRA (Retinoik asit, Tretinoin)**
- **Enasidenib / Ivosidenib:** İzositrat dehidrogenaz 2 (IDH2) inhibisyonu yapan ilaçlardır.
- **Midastaurin:** FLT3 tirozin kinaz inhibitörüdür. Dirençli AML'de verilir.
- **Glasdegib:** Hedgehog sinyal yolağı inhibitörü
- **Gemtuzumab:** Anti-CD33 monoklonal antikordur. Dirençli AML'de verilir.