Türk Hematoloji Derneği
www.thd.org.tr

Sözel Bildiriler

SS-01

Referans Numarası: 298

ÇOCUKLUK ÇAĞI T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA ARTMIŞ TUBB2A ANLATIMI TEDAVİ YANITINI BELİRLER

Khusan Khodzhaev[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Deniz Tuğcu[2], Yücel Erbilgin[1], Tiraje Çelkan[3], Zeynep Karakaş[2], Nazan Sarper[4], Emine Zengin[4], Gönül Aydoğan[5], Didem Atay[6], Çetin Timur[7], Uğur Özbek[8], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı
[3]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[6]Acıbadem Üniversitesi Çocuk Hematolojisi
[7]Medeniyet Üniversitesi Çocuk Hematoloji
[8]Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Mikrotübüller, önemli hücre iskeleti bileşenleri olup hücre yapısı, hareketi ve hücre içi transport gibi önemli hücresel işlevlere sahiptir. Mikrotübüller, bölünmekte olan hücrelerde mitotik iğ ipliklerini oluşturdukları için kanser tedavisinde kullanılan bazı anti-mitotik ilaçların hedefleri arasındadır. Mikrotübül yapısına katılan α- ve β-tubulin proteinleri farklı isotipler şeklinde kodlanmaktadır. Çalışmamızda, pediatrik T-ALL hastalarında ekspresyon array veri analizi sonucu dikkati çeken β-tubulin anlatımının validasyonu ve tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal/Metod: Gen anlatımı kat değişimi analizleri için ekibimizin gerçekleştirmiş olduğu T-ALL mikroarray verisi kullanılmıştır (GSE46170, T-ALL n= 31, timosit subsetleri n= 7). Ham verinin normalizasyonu, gen anlatımı kat değişimi ve *düzeltilmiş p* değerlerinin hesaplanması için R yazılımı kullanılmıştır. Toplam 48 (11 kız ve 37 erkek) çocukluk çağı T-ALL hastası validasyon amaçlı kullanılmıştır. Hastaların medyan yaşı 9 yıl (minimum 22 gün, maksimum 16 yaş), medyan WBC 124 000 adet/mcL (minimim 1090 adet/mcL, maksimum 430 000 adet/mcL) ve ortalama sağkalımları 60 aydır. Tubulin β izotiplerinden olan *TUBB2A* geninin anlatım seviyesi gerçek zamanlı kantitatif PCR (qRT-PCR) ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS ve GraphPad yazılımları kullanılmıştır.

Bulgular: Gen anlatımı kat değişimleri analizleri sonucunda α- ve β-tubulin izotiplerinin arasında sadece *TUBB2A* geninin anlatımı seviyesi timosit subsetleri ve T-ALL hastaları arasında anlamlı kat değişimi gösterdiği saptanmıştır (*düzeltilmiş* $p < 0.05$). qPCR validasyonu için seçilmiş olan T-ALL ve kontrol grupta yapılan çalışma sonuçları, *TUBB2A* anlatımının T-ALL hastalarındaki artmış anlatımını doğrulamıştır ($p < 0.05$).

Tanı anında beyaz kan hücreleri 50 000 (adet/mcL) adetin üzerinde olan hastalardaki *TUBB2A* gen anlatımı seviyesinin daha yüksek olduğu ($p = 0.035$), yüksek risk grubu T-ALL hastalarındaki *TUBB2A* gen anlatımın standart risk grubu hastalarına göre daha yüksek olduğu ($p = 0.026$) ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber nüks geçiren hastaların tanı anındaki *TUBB2A* geni anlatımının daha yüksek olduğu ($p = 0.12$) tespit edilmiştir.

Sağ kalım analizleri sonuçlarına göre, hastaların genel sağ kalım sürelerinin *TUBB2A* anlatımının yüksek olması, 33. gün tedaviye yanıtsızlık ($p = 0.007$) ile, hastalıksız sağ kalım süresinin de nüks etme ($p = 0.02$) ve 33. gün tedaviye yanıtsızlık ($p = 0.001$) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma: Kanser tedavisinde kullanılan anti-mitotik ajanların çoğu hücre iskeleti yapısına katılan tubulinleri hedef almaktadır. Yaptığımız çalışmada, T-ALL hastalarındaki *TUBB2A* geninin artmış anlatım gösterdiği ve bu genin yüksek anlatımının kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı tubulin izotiplerinin tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Solid tümörlerde tubulin β genlerinin anlatımındaki baskılanmanın kanser hücrelerini vincristine karşı dirençli hale getirdiği gösterilmiştir. Yine *TUBB2A* geninin yüksek anlatımının, lenfoblastoid hücre hatlarında paclitaxele karşı daha dirençli kıldığı gösterilmiştir. Akut lösemi hastalarındaki yüksek *TUBB2A* anlatımı bugüne kadar bildirilmemiştir ve elde ettiğimiz bulgular T-ALL hastalarının nüks etmesi ve tedaviye yanıtsızlığı ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu genin yüksek anlatımının fonskiyonel öneminin ve farklı ilaçlara olan yanıtının araştırılması gerekmektedir.

Bu çalışma TÜBİTAK (Proje No: 109S395 ve 111S484) ve İstanbul Üniversitesi (BAP TYL-2016-21490) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akût lenfoblastik lösemi, mikroarray, qPCR

SS-02

Referans Numarası:187

ÇOCUKLUK ÇAĞI B-ALL GELİŞİMİNDE KANONİK OLMAYAN WNT YOLAĞI PROGNOZ VE SAĞ KALIM İLE İLİŞKİLİ OLABİLİR

Özden Hatırnaz NG[1], Sinem Fırtına[1], Eda Akgün[2], Elhan Taka[2], Yücel Erbilgin[1], Tülin Tiraje Celkan[3], Zeynep Karakaş[4], Deniz Tuğcu[4], Nazan Sarper[5], Emine Zengin[5], Gönül Aydoğan[6], Didem Atay[7], Çetin Timur[8], Yuk Yin Ng[2], Uğur Özbek[9], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü
[3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[6]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[7]Acıbadem Sağlık Grubu, Atakent Hastanesi
[8]Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[9]Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

WNT sinyal ileti yolağı, hematopoetik kök hücrelerinin homeostazında önemli bir role sahiptir ve bozukluğu lösemik dönüşümle ilişkilendirilmiştir. Hematopoez, özellikle T ve B hücre gelişimi, WNT sinyalleri ile sıkı şekilde düzenlenmektedir. WNT yolakları hücre içinde kanonik (beta-katenin bağımlı) ve kanonik olmayan (planar hücre polaritesi, Ca+2 bağımlı) şekillerde düzenlenmektedir. Grubumuz daha önce çocukluk çağı T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL) hastalarında kanonik WNT yolağının bozulduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ise B-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemideki (B-ALL) rolünü belirlemek amacıyla kanonik ve kanonik olmayan WNT yolaklarının çocukluk çağı B-ALL hastalarında incelemesi amaçlandı.

Yöntem ve Bulgular: Toplam 50 B-ALL hastası ve 10 sağlıklı kemik iliği örneğinde WNT yolağı üyelerinin gen anlatımları kantitatif PCR ile incelendi. Protein analizleri için Western blot ve akım sitometrisi yöntemleri kullanıldı.

Sonuçlar: WNT10B, WNT1 ve WNT4 ligandları, FZ4, FZ5 ve FZ7 reseptörleri mRNA anlatımları hastalarda anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu. CTNNB1 gen/protein anlatımının kantitatif PCR akım sitometrisi ve western blot analizleri ile değişmediği belirlendi. AXIN2 geni anlatımının ise başta olgunlaşmamış evre (immatür) B-ALL hastaları olmak üzere tüm gruplarda kontrollere göre anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Kanonik olmayan yolak üyeleri arasında DVL1 ve DVL2 genlerinin anlatımlarının arttığı (p=0,005) gözlense de RAC1, RAC2 ve RHOA genlerinin anlatımlarının kontrollere oranla anlamlı şekilde azaldığı (sırasıyla p=0.002, p=0.0001, p=0.0001) belirlendi. Sağ kalım analizlerinde ise AXIN2 anlatımı yüksek olan hastaların sağ kalım beklentisinin daha düşük olduğu gözlenirken (p=0,04), RAC1, RAC2 ve RHOA genlerinin düşük anlatımının, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha kısa süreli sağ kalım beklentisine neden olduğu belirlendi. Ayrıca nüks gözlenen hastalarda RAC1, RAC2 ve RHOA gen düzeylerinin nüks gözlenmeyen hastalara göre daha düşük olduğu belirlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yorum: Kanonik olmayan WNT aktivasyonlarının kanser sürecindeki rolleri hakkında literatürde fazla bilgi ve çalışma bulunmamaktadır. Kanonik olmayan WNT ligandı *WNT5A'*nın öncül B-hücrelerini myeloid seri hücre gelişimine yönlendirdiği belirtilmektedir. Bu çalışmada kanonik WNT yolağının, çocukluk çağı B-ALL hastalarında normal şekilde işlev gösterdiği ancak kanonik olmayan yolağın işlevinin bozulduğu görülmüştür. Ayrıca bu anormal aktivasyon hem hastalık prognozu hem de sağ kalım ile ilişkili gözükmektedir. Ancak sonuçların daha doğru yorumlanabilmesi için daha geniş kapsamlı ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir Proje No: 106S112

Anahtar Kelimeler: B-ALL, WNT, Sağ kalım

SS-03

Referans Numarası:189

ÇOCUKLUK ÇAĞI B-ALL HASTALARINDA TANI VE NÜKS ANINDAKİ MOLEKÜLER DEĞİŞİMLERİN DİNAMİĞİ

Sinem Fırtına[1], Yücel Erbilgin[1], Orçun Taşar[1], Sevcan Mercan[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Sinem Şişko[1], Fulya Küçükcankurt[1], Tiraje Celkan[2], Zeynep Karakaş[3], Deniz Tuğcu[3], Nazan Sarper[4], Emine Zengin[4], Gönül Aydoğan[5], Didem Atay[6], Çetin Timur[7], Uğur Özbek[8], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[4]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli
[5]İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul
[6]Acıbadem Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Birimi, İstanbul
[7]Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul
[8]Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Çocukluk çağı B-ALL'de 5 yıllık sağ kalım oranı %80'lere ulaşmasına karşın, özellikle erken nüks eden olgular kötü prognoz ile seyretmektedir. Hastaların %30'undan fazlasında translokasyonlar, somatik mutasyonlar ya da gen kopya sayısı kazanım/kayıpları biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Tanı ve nüks döneminde meydana gelen genetik değişimlerin belirlenmesi risk grubu tayini, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, hasta temelli tedavi seçimine ve buna bağlı sağ kalımın arttırılmasına imkan vermektedir. Yeni nesil teknolojiler ile düşük düzeydeki (<%5) gen varyasyonları saptanabilmekte ve klonal değişimler takip edilebilmektedir. Bu çalışmada 59 tanı ve 29 nüks (16 tanı-nüks eşlenik) olmak üzere toplam 88 çocukluk çağı B-ALL örneğinde, hedefe yönelik yeni nesil dizileme yöntemi ile *PAX5, LEF1, JAK2* genlerindeki sıcak nokta mutasyonları tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarda MLPA yöntemi ile *PAX5, RB1, CSF2RA, IL3RA, CRLF2, CDKN2A, CDKN2B, BTG1* ve *EBF1* genleri kopya sayısı değişiklikleri araştırılmıştır. On hastada *JAK2* (R683G, R683S,T514T), *PAX5* (D24W,L23R,L33F,N106S) *ve LEF1*(D85N) genlerinde toplam 13 patolojik varyasyon tespit edilmiştir. Bu varyasyonların beşi ilk defa bu çalışma ile gösterilmiştir. Mutasyonların tamamı tanı örneklerinde belirlenmiş olup, iki eşlenik tanı-erken nüks örneğinde *JAK2* (T514T) ve *LEF1* (D85N) klonal devamlılık göstermiştir. Bir hastada düşük düzeyde tespit edilen *PAX5* (G24W) (%3, 19/2911 okuma) varyantı hastanın nüks örneğinde kaybolmuştur. Hastalardaki kopya sayısı değişikliklerine (KSD) bakıldığında örneklerin 48'inde (%54) en az bir delesyon ya da duplikasyon görülmüştür. Tanı örneklerinin %60'ında kopya sayısı değişimleri belirlenirken, nüks hastalarında bu oran %44 olmuştur. En sık delesyon ya da duplikasyon görülen genler sırası ile *CDKN2A/2B, PAX5, CRLF2, IL3RA* ve *ETV6* genleridir. Üç tanı-nüks eşleniğinde tanı anında var olan KSD'lerinin nüks anında kaybolduğu, 3 eşlenikte ise tanı ve nüks anlarında farklı KSD'lerin olduğu tespit edilmiştir. Yaşam analizlerinde, *CRLF2* geni değişimleri taşıyan hastalarda artmış sağ kalımın (p=0.025) arttığı ve olaysız sağ kalım süresinin uzadığı (p=0.046) görülmüştür. *CDKN2A/2B* genlerindeki değişimlerin ise nüks hastalarında arttığı (p=0.01) ve buna paralel olarak hastalarda olaysız sağ kalım süresinin (p=0.041) anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma ile çocukluk çağı B-ALL hastaları ile ilişkili olduğu bilinen 11 gendeki değişimler incelenmiş ve hastaların %58'inde en az bir tek nokta varyasyonu, delesyon ya da duplikasyon saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda *CRLF2* ve *CDKN2A/B* gen düzenlenmelerinin lösemide yaygın olduğu ve hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise *CRLF2* geninin iyi prognoz, *CDKN2A/2B* değişimlerinin ise nüks ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tanı-nüks eşlenik örneklerinin ise dinamik bir yapıya sahip olduğu, olgularda tanı ve nüks anında farklı moleküler kazanım/kayıplar olabileceği görülmüştür. Sonuç olarak, çocukluk çağı B-ALL hastalarında prognostik öneme sahip belirteçlerin tedavi süresince bakılması ile hastalardaki değişen moleküler çeşitliliğin takibi ve buna bağlı kişiye özel tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve hastalığın seyrinin öngörülmesi mümkün olmaktadır. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri no: 48096 ve 20520, Türk Hematoloji Derneği Araştırma Projesi Desteği: 2012 yılı ile gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk Çağı B-ALL, Yeni Nesil Dizileme, MLPA,

SS-04

Referans Numarası:299

AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARININ ANALİZİ (TRANSFÜZYON HEMŞİRESİ ≈ HEMOVİJİLANS HEMŞİRESİ MODEL PROJESİ)

Eyüp Naci Tiftik[1], Meltem Olga Akay[2], Davut Albayrak[3], Fuat Erdem[4], Hava Üsküdar Teke[5], İrfan Yavaşoğlu[6], Mehmet Sönmez[7], Gökhan Özgür[8], İsmail Yaşar Avcı[8], Gülsüm Özet[9], İhsan Karadoğan[10], İsmet Aydoğdu[11], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[12], Harika Okutan[13], Nigar Ertuğrul[13], Mehmet Şencan[14], Güçhan Alanoğlu[15], Şehmuz Ertop[16], Güven Çetin[17], Fatih Demirkan[18], Yeşim Aydınok[19], Muzaffer Demir[20]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun
[4]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum
[5]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir
[6]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
[7]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon
[8]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
[9]Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
[10]Özel Medstar Hastanesi, Antalya
[11]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa
[12]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
[13]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
[14]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas
[15]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta
[16]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak
[17]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[18]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
[19]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
[20]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Giriş: İlk 24 saatte çıkan kan transfüzyon reaksiyonları erken dönem yada akut transfüzyon reaksiyonları (ATR) olarak adlandırılır. Sıklığı %1-3 oranındadır. Ülkemizde bu konuda retrospektif olarak yapılan bir çalışmada ya reaksiyonların hiç rapor edilmediği yada çok farklı oranlarda rapor edildiği anlaşılmıştı (%0,04 - %13). Çalışmanın neticesinde ATR tanım ve yaklaşımda bir standardizasyona ihtiyaç duyuldu. Kliniklerle koordinasyonu sağlayabilmek için de"*Transfüzyon Hemşiresi*" modelinin geliştirilmesine karar verildi.

Metod: Projenin nisan 2015-nisan 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmesi planlandı. Mart 2015'de ATR deki indikatörler belirlenerek epikriz.com üzerinden bir veri tabanı kuruldu. Proje için Türk Hematoloji Derneği (THD) web sitesinden duyuru yapıldı. Proje için 20 merkez seçildi.. Merkezlerden bir hematoloji uzmanı ve bir hemşire projeye dahil edildi. 20 model transfüzyon hemşiresine Ankara'da 1 günlük iş akış şeması eğitimi verildi. Proje dahilinde kanlar kan merkezinden çıktıktan ilk 24 saat içinde, hemşireler tarafından, kliniklerde gerek hasta, gerek hasta yakını, gerekse de servis hemşireleri ile görüşerek, kanların reaksiyona neden olup olmadığı araştırıldı. Ameliyathane, acil servis, ayaktan tedavi ve aferez ünitelerinde kullanılan kanlar izlemeye alınmadı. Haftasonu, tatil ve izinli olunan günlerdeki kayıtlar veri tabanına girilmedi. Hemşirelerden sadece gözleyebildiği transfüzyonların verilerini girmeleri istendi. Her hemşirenin girdiği veriler proje koordinatörlerinin onayına tabi tutuldu.

Sonuçlar: Toplam 273.037 kan izlendi. 1593 ATR rapor edildi. Verilerden ilişkilendirilme derecesine göre kesin, mümkün ve olası olanlar ATR (1566 ≈%0,57) olarak kabul edildi. Ciddi ATR oranı %0,034 (~1/3000) olarak saptanırken ölüm oranı ~1/150.000 idi. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının sıklığı ~1/10.000 iken, ATR lerin %1,4'ü oluşturmaktaydı. Bu reaksiyonların 1'i ölümle sonuçlanırken (~1/300.000), 3'ü ise 3. derece, yarısının da ciddi olmadığı anlaşıldı. Anaflaksi görülme sıklığı ~1/20.000 dir. Bu reaksiyonların 4'ü 3.derece halindeydi. Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı görülme sıklığı ise ~1/150.000, bunlar da 3. derece idi. Transfüzyon ile ilişkili dolaşım yüklenmesi ise ~1/5000 dir. Bunların 9'u 2. derecedir. Transfüzyon ile ilişkili sepsis rapor edilmemiştir.

ATR lerin geri bildirilme oranı %53 (2. derece ATR %74, 3. derece ATR %66 ve 4. derece %50) saptandı. Dolayısı ile transfüzyon hemşireleri geri bildirim yapılmadığı halde, %47 ATR'nunu kendi klinik vizitlerinde saptadı. Kan bileşenleri olarak ATR'lere bakıldığında aferez trombosit süspansiyonlarında ATR sıklığı diğer kan bileşenlerinden daha fazla idi (%1,1). ATR ler en sık olarak ilk 1 saatte meydana gelmekteydi (%61). Transfüzyon hemşireleri klinik vizitlerini ortalama 16. saatte yapmaktaydı.

Proje ulusal ATR verilerini gözlemsel olarak veren, çok merkezli ilk çalışmadır. Proje aynı zamanda THD'nin Transfüzyon Hemşiresi modeli geliştirilmesi için destek verdiği bir alt yapı projesidir. Mayıs 2017'de Sağlık Bakanlığı Ulusal Hemovijilans Rehberini yayınlamıştır. Rehberde hemşirelik, hemovijilans hemşiresi olarak tanımlandığı için, artık bu adla anılacaktır. THD nin destek verdiği hemovijilans hemşireleri, rehberin yayınlanması ile beraber ülkemizin donanımlı ilk 20 hemovijilans hemşireleri olmuşlardır.

Anahtar Kelimeler: Akut Transfüzyon Reaksiyonu, Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu, Anaflaksi, Transfüzyon İle İlişkili Akut Akciğer Hasarlanması

Tablo 1. Akut transfüzyon reaksiyonlarının dağılımı ve derecelendirilmesi

	ATR DERECESİ	*ATR DERECESİ*	*ATR DERECESİ*	*ATR DERECESİ*	
ATR	*1.*	*2. (ciddi)*	*3. (hayatı tehdit eden)*	*4. (ölüm)*	*TOPLAM*
Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu	11	8	3	1	23
Nonhemolitik febril transfüzyon reaksiyonu	591	28	-	-	619
Hafif allerjik reaksiyon	781	28	-	-	809
Anaflaktik reaksiyon	5	4	4	-	13
Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı	-	-	2	-	2
Transfüzyon ile ilişkili dolaşım yüklenmesi	37	9	-	-	46
Transfüzyon ile ilişkili dispne	8	2	-	-	10
Hipotansif transfüzyon reaksiyonu	6	-	-	-	6
Transfüzyon ile ilişkili sepsis	-	-	-	-	-
Hava embolisi	1	-	-	-	1
Hipokalsemi / sitrat toksisitesi	5	1	-	-	6
Hipotermi	-	-	-	-	-
Hiperkalemi	-	-	-	-	-
Akut tanımlanamayan transfüzyon reaksiyonu	28	2	-	1	31
TOPLAM	1473	82	9	2	1566

Tablo 2. Kan bileşenlerine göre akut transfüzyon reaksiyonlarının sıklığı

KAN BİLEŞENİ	*ATR*	*TAKİP EDİLEN TRANSFÜZYON*	*ORAN*
Tam kan	5	541	%0,92
Eritrosit süspansiyonu	659	129.036	%0,51
Random trombosit süspansiyonu	147	32.585	%0,45
Havuz trombosit süspansiyonu	22	3948	%0,55
Aferez trombosit süspansiyonu	256	23.240	%1,10
Taze donmuş plazma	471	80.995	%0,58
Kriopresipitat	6	2692	%0,22
TOPLAM	1566	273.037	%0,57

Tablo 3. Akut transfüzyon reaksiyonu bulgularının başlangıcı

	ATR derecesi	*ATR derecesi*	*ATR derecesi*	*ATR derecesi*	
Bulguların başlangıcı	1.	2.	3.	4.	TOPLAM
Transfüzyon sırası ilk 15 dakika	252	29	3	1	285 (%18)
Transfüzyon sırası 15-60 dakika	642	29	2	1	674 (%43)
Transfüzyon sırası 1-4 saat	323	14	2	-	339 (%21)
Transfüzyon sonrası ilk 4 saat	316	14	1	-	331 (%21
Transfüzyon sonrası 4-12 saat	27	-	1	-	28 (%1,7)
Transfüzyon sonrası 12-24 saat	6	-	-	-	6 (%0,3)

SS-05 *Referans Numarası:350*

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ: ULUSAL VERİLERİMİZ

Deniz Yılmaz Karapınar[1], Türkan Patıroğlu[2], Ayşe Metin[3], Ümran Çalışkan[4], Tiraje Celkan[5], Barış Yılmaz[6], Zeynep Karakaş[7], Tuba Hilkay Karapınar[8], Burcu Akıncı[1], Himmet Haluk Akar[2], Hüseyin Tokgöz[4], Gül Nihal Özdemir[5], Ayça Aslan Kıykım[9], Serap Karaman[7], Yurdanur Kılınç[10], Yeşim Oymak[8], Lale Olcay[11], Zuhal Keskin Yıldırım[12], Gönül Aydoğan[13], Müge Gökçe[13], Talia İleri[14], Yusuf Ziya Aral[15], Ali Bay[16], Berna Atabay[17], Zuhre Kaya[18], Murat Söker[19], Hüseyin Onay[20], Ferda Özkınay[20], Uğur Özbek[21], Bilge Özsait Selçuk[21], Gülsün Tezcan Karasu[22], Şebnem Yılmaz[22], Mehmet Akif Yeşilipek[23]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Kliniği
[3]Ankara Çocuk Hematoloji–onkoloji Hastanesi, Pediatrik Alerji -immünoloji Kliniği
[4]Konya Meram Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[5]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[7]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği
[8]Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[9]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji-immünoloji Kliniği
[10]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[11]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[12]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[13]Kanuni Sultan Süleyman Devlet Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[14]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[15]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[16]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[17]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanes, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[18]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[19]Dicle Ünivesitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği
[20]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı
[21]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp Arastirma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[22]Göztepe Medical Park Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Trans
[23]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji

Ağır konjenital nötropeni nadir görülen bir hastalıktır. Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde nötrofil elastaz genindeki (ELANE) mutasyonlar en sık neden olarak gösterilmiştir. Ancak, akraba evliliklerinin yoğun olarak yapıldığı ülkelerde farklı mutasyonların daha sık olarak görülme olasığı vardır. Bu nedenle Batı Avrupa, Doğu Avrupa ve Orta Doğu 'da da aynı genetik mutasyonların ağırlıkla görülüp görülmediği merak konusudur. Biz de, oldukça farklı etnik kökenleri barındıran ve çok yüksek oranda akraba evliliğinin görüldüğü ülkemizde, Ulusal Kemik İliği Yetmezlikleri Veri

Tabanını oluşturmayı planladık.

Bu çalışmada, Ulusal Kemik İliği Yetmezliği ve Ağır Konjenital Nötropeni veri tabanı kurulması hedeflendi. 192'si (%37.2) ağır konjenital nötropeni olmak üzere 516 kemik iliği yetmezliği olan hastanın verileri Ulusal Kemik İliği Yetmezliği veri tabanına kayıt edildi.

Konjenital Nötropeni tanısıyla izlenen hastalarımızın yaş ortalaması 13.3 idi (1-36 yaş arasında). Erkek/kız oranı 0.9 idi. Ortalama izlem süresi 9.9 yıldı (3 ay-36 yaş arası). Olguların %48.7 'sinin ebeveynleri arasında akraba evliliği vardı.

Ulusal veri tabanına girilmiş olan hastalar arasında en sık HAX1 mutasyonu saptandı (n=49, %25.5). HAX1 mutasyonu bulunan hastaların 45'ünde (%91.8) homozigot c130-131insA, p.W44X mutasyonu vardı. ELA2 mutasyonu 17 hastada (%8.8) saptandı ve ağır konjenital nötropeniler arasında ikinci en sık mutasyon olduğu görüldü. 7 hastada (3.6%) G6PC3 gen mutasyonu mevcuttu. CSF3R mutasyonu 4 (2.1%), JAGN1 mutasyonu ise 2 (1%) hastada saptandı. 46 hastada (%23.9) herhangi bir mutasyon tespit edilemedi (Bu hastaların tümünde ELANE ve

HAX1, 29'unda ise G6PC3 mutasyonuna bakılabilmişti). 28 hastaya (18.4%) ise ağır konjenital nötropeni açısından herhangi bir mutasyon bakılamamıştı. Hastaların %58.7'ine G-CSF tedavisi verilmişti. Ortalama uygulama dozu haftanın 5 günü, 5 mcg/ kg/gün şeklindeydi. Hastaların ikisi enfeksiyöz komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. 5 hastada ise izlemde MDS/ AML gelişti.

Türkiye'de, ağır konjenital nötropeninin en sık sebebinin HAX1 genindeki pW44X mutasyonu olduğu görülmüştür. Dolayısıyla mutasyon analizine HAX1 ile başlayıp, eğer negative çıkarsa ELANE ve G6PC3 mutasyonlarını kontrol etmek daha uygun olacaktır. Eğer bu mutasyonların üçü de negatif

saptanacak olursa akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeni ile daha nadir görülen mutasyonların da taranması önerilir.

Bu çalışma, TÜBİTAK ve Türk Pediatrik Hematoloji derneği tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Nötropeni, HAX1, ELA2, Türkiye Ulusal Verileri, Kronik Ağır Nötropeni

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-06

Referans Numarası:270

T-AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ'DE TRANSKRİPTOM DİZİLEME ANALİZLERİ

Eda Sun[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Sinem Fırtına[1], Yücel Erbilgin[1], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi, B ve T lenfosit gelişiminin erken safhasında meydana gelen somatik genetik değişiklikler ve gen anlatımlarındaki düzenlenmelerinin bozulması ile ortaya çıkan ve olgunlaşmamış lenfositlerin birikimi ile sonuçlanmaktadır. T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL) hastaları için prognostik öneme sahip ve hastalığın takibinde kullanılabilecek güvenilir bir genetik belirteç bulunmamakta, doğrudan tedavi protokolünü ve tedavide yararlanılacak yeni hedef proteinleri belirlemede esas olacak moleküler belirteç bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı tüm transkriptom dizileme ve ile T-ALL'de anlatımı değişen genler ile T-ALL'de anormal aktive gösteren sinyal iletim yollarından WNT yolağına özgü analizlerini gerçekleştirmek ve alternatif kırpılma ürünlerinin dokuya özgü anlatımlarını belirlemektir.

Yöntem: T-ALL hücre hatları ($4x10^6$ hücre için 240 µl 1M LiCl) LiCl ile aktive edilmiş ve edilmemiş Jurkat ve Molt4) RNA dizilemesine (Illumina HiSeq 2500, 35X) tabi tutulmuştur. Uygun kontroller (Timüs1 $CD3^+CD4^+CD8^-$; Timüs2 $CD4^+CD8^+$) ve açık veri tabanlarından elde edilen T-ALL hasta örnekleri (GSE49601) ile birlikte STAR (Illumina) aracı kullanılarak referans trankriptoma hizalanmış, R programlama dilinin aracı olan EBSeq kullanılarak gen anlatım profilleri belirlenmiş ve en az 2 kat değişim ve $p<0.05$ anlamlılığı gösteren gen anlatımları filtrelenip analiz edilmiştir.

Bulgular: Tüm transkriptom analizde anote edilen 26228 genden hem hasta ve hem de uyarılmış T-ALL hücre hatlarında ortak olarak değişen 426 tane gen tespit edilmiştir. Bu genler için yaptığımız yolak analizleri sonucunda elde ettiğimiz en anlamlı artış gösteren (p=4,91E+11) "splisozom" yolağı olarak karşımıza çıkmıştır. Bu yolak elde ettiğimiz gen listesindeki 15 geni (*TRA2B, SNRPD3, EFTUD2, SNRPD2, SF3A3, CTNNBL1, PRPF19, HNRNPK, DDX23, U2AF1, SNRPA, ACIN1, SNRNP70, HNRNPC, PRPF38B*) hedeflediğini tespit edilmiştir. WNT yolağı aktive edilmiş hücre hatları ve hastalarda WNT yolağı genleri (n=166) için gerçekleştirilen gen anlatım analizleri sonucunda ise 8 genin anlatımı değiştiği tespit edilmiştir. Be genlerden *PLCB2, DVL2, DVL3, CTBP1, CSNK1E, RAC2* ve *CACYBP*'in anlatımlarının arttığı, *GSK3B*'nın ise anlatımının azaldığını saptanmıştır. Bu genleri WNT yolağı üzerinde görselleştirdiğimizde, sinyalizasyon kanonik üzerinden uyarılıyormuş gibi görülse de aslında bu yol için kilit protein olan *β-Katenin* üzerinden devam eden bir sinyal görülmemekte; *CSNK1E* ve *DVL* aracılığı sinyalin ile kanonik olmayan hücre polaritesi yolağına aktarıldığı ve *RAC2* genini aktivasyonunun arttığı saptanmıştır.

Gen anlatım analizlerine ek olarak WNT yolağı için kritik öneme sahip olan *LEF1* ve *β-Katenin* için alternatif kırpılma ürünlerinin T-ALL hücre hatları ve hastalardaki anlatım düzeyleri saptanmıştır. *β-Katenin*'in farklı kırpılma ürünlerinin farklı dokulardaki (timüs, kemik iliği ve periferik kan) anlatım düzeylerinin değiştiğini, *LEF1*'in farklı işlev gösteren iki varyantından onkogenik nitelikte olan varyantın hastalarda ve uyarılmış hücre hatlarında arttığını, tümör baskılayıcı nitelikte olan varyantın ise hastalarda ve uyarılmış hücre hatlarında anlatımının azaldığı sağlıklı kontrol örneklerinde ise arttığı gösterilmiştir.

Yorum: Bu çalışma neticesinde literatürde daha evvel tanımlanmamış ve anormal faaliyet gösteren çok sayıda gen/yolak (örn: splisozom, aminoasit biyosentezi, lökosit transendotelyal göç yolakları) tespit edilmiş ve dokuya özgü gen anlatımlarının gösterilmesinde RNA dizilemenin bilgi verici bir yaklaşım olduğu görülmüştür. T-ALL'nin patogenezini aydınlatmak ve hedeflenebilecek yeni moleküler belirteçler için tüm transkriptom bulgularının farklı yaklaşımlarla ve daha geniş hasta grubunda validasyonlarının yapılması büyük önem arz etmektedir. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2016-20440.

Anahtar Kelimeler: RNA-Dizileme, Yeni nesil dizileme, Akut lenfoblastik lösemi, Wnt Yolağı.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-07

Referans Numarası:272

MULTİPL MİYELOMDA KILLER IMMUNOGLOBULIN-LIKE RESEPTÖRLERİ (KIR) VE LİGANDLARI İLE HLA- GRUP C1 VE C2'NİN SIKLIĞI

Meral Beksaç[1], Pınar Yurdakul[2], H. Yalım Akın[3], Gözde Aydın[3], Merve Bunsuz Şengün[3], Uğur Şahin[1], Mustafa Merter[1], Klara Dalva[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Tobb Etu Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Akraba Dışı Doku ve Kordon Kanı Bankası

Amaç: Multipl miyelom (MM), gelişimi poligenik kontrol altında olan bir hastalıktır. Kalıtsal temeline ait veriler kısa bir süre önce grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Beksac et al, Leukemia 2016:1-4). Bu raporda, HLA-C*07:02g (OR:1.27, $p=5.27x10^{-7}$) ve HLA-C*05:01 (0.85, p=0.039) lokusları sırasıyla MM gidişatına pozitif ve negatif etki eden lokuslar olarak belirtilmiştir. HLA-C*07:02g (Grup C1) ve HLA-C*05:01 (Grup C2) KIR ligandları olup; bu ligandlar sıklıkla inhibitor KIR'lar (iKIR) ile etkileşime girerken, aktivatör KIR'lara (aKIR) daha düşük bağlanma affinitesi göstermektedirler. KIR ve KIR ligandlarının MM'deki dağılımı henüz detaylı olarak çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı kontroller ve MM hastalarında KIR genotiplerinin ve ilişkili oldukları ligandların sıklığının saptanması ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: MM hastaları ve sağlıklı kontrol grubu: Çalışmaya Eylül 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve aydınlatılmış olur alınmış 117 MM hastası dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grup; yaşları 1-78 arasında değişen (ortanca: 44) 215 HKH vericisinden oluşmaktadır. Hastaların detaylı demografik özellikleri kongrede sunulacaktır.

KIR ve KIR ligand genotiplendirilmesi: Çalışmaya dahil edilen MM hastaları ve kontrol gruplarında HLA, KIR ve KIR ligand genotipleri sırasıyla Olerup SSP KIR Genotyping Kit / KIR HLA Ligand Detection Kit (Olerup, Stockholm, Sweden) ile araştırılmıştır.

İstatiksel analiz: Kategorik değişkenler için Pearson'ın ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler için, t-test uygulanmıştır. Her iki grubun tümünde pozitif bulunan değişkenler analiz dışı bırakılmıştır (SPSS 11.5).

Bulgular: Sağlıklı kontrol ve MM olgularına ait veriler Tablo-1'de özetlenmiştir. Toplamda 16 farklı KIR genotipi saptanmıştır: KIR2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5A/B, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DP1, 3DP1. Elde edilen HLA profilleri ise, HLA-A^{Bw4+}, HLA-$B^{Bw4+Thr80}$, HLA-$B^{Bw4+Ile80}$, HLA-$B^{Bw4+Asp77,Thr80}$, HLA-C^{Asn80} ve HLA-C^{Lys80} olarak belirlenmiştir. Tüm sağlıklı vericilerde de HLA ve KIR/KIR ligandları genotiplendirilmiş olup, henüz sadece 172'sinin HLA-C grup C1 ve C2 değerlendirilmesi tamamlanmıştır. iKIR'lar sağlıklı kontrol (%66-100) ve MM (%57.2-100) olgularında yaygın olarak ifade edilmektedir. Sağlıklı kontrol ve MM hasta grupları arasında iKIR (n:7) genleri aKIR (n:3) genlerinden daha fazla ifade edilmektedir. Ancak sağlıklı kontrollere göre, MM olgularının AA haplotipini daha az sıklıkta ifade ettiği (sırasıyla, %4.3 ve %12.6) saptanmıştır. iKIR'lardan sadece 2DL3'ün MM olgularında daha nadir görülmesi istatistiksel anlam taşımaktadır. Benzer şekilde, aKIR grubundan 2DS2 de MM olgularında daha az sıklıkta saptanmıştır. 2DL3 ve 2DS2'nin ligandları HLA-Grup C1'dir. Çalışmamızda elde etiğimiz bir başka veri de, MM hastalarında Grup C1/C2 heterozigotluğunun daha az sıklıkta olup, C1 veya C2 homozigotluğu sıklığının ise artma eğiliminde olduğudur. Ayrıca aKIR grubundan 2DS2 ve 3DS1 ile iKIR grubundan 2DL2 ve 2DL3'ün C1/C2 heterozigotluğu taşıyan MM olgularında daha az sıklıkta oldukları görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma bilgimiz dahilinde MM hastaları ve sağlıklı kontroller arasında KIR/KIR ligand genotip sıklıklarının kıyaslandığı ilk çalışmadır. MM hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki anlamlı farklılık, aKIR ve/veya iKIR'ların MM grubunda daha az sıklıkta gözlenmiş olmasıdır. İlaveten, MM hastalarında HLA grup C1 homozigotluğundaki artış eğilimi daha önceki HLA-MM çalışmamız ile uyumludur. Tek bir coğrafik bölgeyi kapsayan bu ön çalışmada KIR genotiplerinin ifadesi ve MM arasında güçlü bir korelasyon saptanamamıştır.

Teşekkür: Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK ödenek no: 115S579) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Miyelom, Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR), KIR Ligand, HLA C1/C2

Tablo 1. MM olguları ve sağlıklı kontroller arasında KIR ve KIR ligand genotip sıklığının karşılaştırılması

	Kontrol (n:215)	*p değeri*	*MM (n:117)*
Aktivatör KIR sayısı (ortanca)	673 (3)		380 (3)
2DS2	141 (%65,6)*	p=0,025	62 (%53)*
İnhibitör KIR sayısı (ortanca)	1563 (7)		819 (7)
2DL3	170 (%79,1)	p=0,008	77(%65,8)
Grup C1/C1	45 (%26,2)		42 (%35,9)
Grup C1/C2	93 (%54,1)*	p=0.006	44 (%37,6)
Grup C2/C2	34 (%19,8)		30 (%25,6)
2DS2 C1/C2	%36,6*	p=0,015	%23,1*
3DS1 C1/C2	%27,3*	p=0,017	%15,4*
2DL2 C1/C2	%37,2*	p=0,007	%22,2*
2DL3 C1/C2	%43,6*	p=0,008	%28,2*
Haplotip AA/BX	%12,6* / %87,4	p=0,015	%4,3* / %95,7
Haplotip AX/BB	%55,4 / %44,7		%51,3 / %48,7

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-08

Referans Numarası:288

ÇOCUKLUK ÇAĞI B-ALL HASTALARINDA IKZF1 DELESYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Yücel Erbilgin[1], Sinem Fırtına[1], Khusan Khodzhaev[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Zeynep Karakaş[2], Tiraje Celkan[3], Nazan Sarper[4], Ayşegül Ünüvar[2], Emine Zengin[4], Gönül Aydoğan[5], Yıldız Yıldırmak[6], Müge Sayitoğlu[1], Uğur Özbek[7]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı.
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]SB Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[6]Şişli Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Bir transkripsiyon faktörü olan Ikaros, lenfoid gelişimde önemli rollere sahiptir. Ikaros'un klinik önemi ise çocukluk çağı B-ALL hastalarının %15'inde görülmesi ve *IKZF1* delesyonlarının artmış nüks riski ve kısalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmesinden ileri gelmektedir. Risk temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde moleküler belirteçlerden yararlanılarak tedavilerin daha etkin kullanılması, hastalık tekrarının önlenmesi hedeflenmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızda, tanı ve nüks B-ALL örneklerinde *IKZF1* geninin hem kopya sayısı değişimlerini hem de mutasyonlarını tarayarak olası prognostik rolünü incelemek istedik. Çalışma, B-ALL tanısı almış, BFM tedavi protokolüne uygun olarak takip edilen çocukluk çağı 105 hasta ile gerçekleştirilmiştir. 78 tanı ve 44 nüks (17 hastanın tanı/nüks eşlenik) örneğinden elde edilen DNA'lar, *IKZF1* Δ2-7, Δ4-7 ve Δ4-8 delesyonları açısından yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile dizilenmiş (454 GS Junio platform, Roche) ardından IKZF1 geninin tüm ekzonları MLPA yöntemi ile taranmıştır (Multiple ligation dependent probe amplification, SALSA kit, MRC Holland). NGS analizlerinde AVA ve GENOMIZE programları, MLPA sonuçları ise Coffalyser v9.4 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. *IKZF1* delesyonları tanı B-ALL örneklerinin %13'ünde, ilk nüks örneklerinin ise %19'unda tespit edilmiştir (Tablo 1). Dominant-negatif IKAROS varyantının ekspresyonuna yol açan Δ4-7 tanı ve nüks anında en sık görülen delesyon olmuştur. P#15,16,17 kodlu hastalarda tanı anında *IKZF1* kopya sayısı değişimi gözlenmezken, nüks anında Δ4-7 delesyonu tespit edilmiştir. Bunun yanında P#3 kodlu hasta hem tanı hem de nüks anında Δ4-7 delesyonu taşımaktadır. Δ2-7 delesyonu tanı anında gözlenmezken iki nüks örneğinde tespit edilmiştir. P#12 kodlu hasta Δ2-7 ek olarak ikinci nüksünde Δ4-8 delesyonuda kazanmıştır. Tespit edilen tüm delesyonlar hem NGS hem de MLPA yöntemleri ile teyit edilmiştir. NGS sonuçlarına ek olarak, Δ1-6, Δ2-8, Δ2-3, exon1 ve exon3 delesyonu beş farklı hastada belirlenmiştir. Kopya sayısı değişimi belirlenen hiç bir hastada, taranan bölgeler açısından nokta mutasyonu tespit edilmemiştir. *IKZF1* delesyon varlığının klinik parametreler ile olan ilişkisi ve yaşam analizleri incelendiğinde istatistiksel olarak bir anlamlılık hesaplanmamıştır. Literatürde pediatrik B-ALL hastalarında *IKZF1* kayıpları %12-15 aralığında rapor edilmektedir. Kohortumuzda, *IKZF1* delesyonlarının sıklığı literature parallel olarak %13 olarak belirlenmiştir. *IKZF1* kayıplarının nüks dönemi B-ALL örneklerindeki sıklığı konusunda sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Çalışmamızda, nüks anında tanı hastalarına oranla *IKZF1* delesyonlarının daha sık olduğunu tespit ettik. Tanı anında var olan *IKZF1* delesyonlarını içeren klonlar, nüks döneminde de süreklilik gösterirken, tanı anında delesyon taşımayan örneklerin birinci ve ikinci nükslerinde *IKZF1* delesyonu içeren yeni klonların geliştiği görülmüştür. Böylece *IKZF1* delesyonlarının tanı anında ortaya çıkarak erken nükste devamlılık gösterebileceğinin yanı sıra nüks döneminde ikincil bir olay olarak ta karşımıza çıkabileceğini göstermiş olduk. *IKZF1* delesyonları literatürde artmış nüks riski ve düşük sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Nüks anında artmış *IKZF1* delesyonlarının varlığı, *IKZF1*'in tedavi direnci geliştirilmesinde olası katkısını düşündürmektedir. Ancak yaptığımız yaşam analizlerinde sağ kalım ve olaysız sağ kalım açısından delesyon taşıyan ve taşımayan hastalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bunun nedeni görece çalışılan hasta sayısının azlığından veya erken dönemde hastaların kemoterapi direnci dışındaki sebepler nedeni ile kaybedilmesinden kaynaklanabilir. Bu çalışma, TÜBİTAK (Proje no: 114S038) ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (Proje no: 35624 ve 20520) tarafından desteklenmektedir. *IKZF1* NGS plateleri IRONII çalışma konsorsiyumu tarafından dizayn edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: B-ALL, IKZF1, Yeni Nesil Dizileme, MLPA

Tablo 1. Çocukluk çağı B-ALL hastalarında IKZF1 delesyonları.

Hasta Kodu	*IKZF1_del (NGS)*	*IKZF1_del (MLPA)*
P#1D	Δ4-7	Δ4-7
P#2D	-	Δ1
P#3D	Δ4-7	Δ1, Δ4-7
P#3R	Δ4-7	Δ4-7
P#4D	Δ4-7	Δ4-7
P#5D	Δ4-7	Δ4-7
P#6D	Δ4-7	Δ4-7
P#7D	-	Δ1-6
P#8D	-	Δ2-8
P#9D	-	Δ2-3
P#10D	-	Δ3
P#11R	Δ2-7	Δ2-7
P#12R	Δ2-7	Δ2-7
P#12R_2	Δ2-7, Δ4-8	Δ1-7
P#13R	Δ4-7	Δ4-7
P#13R_2	Δ4-7	Δ4-7
P#14R	Δ4-7	Δ4-7
P#15D	wt	wt
P#15R	Δ4-7	NA
P#16D	wt	wt
P#16R	Δ4-7	Δ4-7
P#17D	wt	wt
P#17R	Δ4-7	Δ3-7

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-09

Referans Numarası: 94

TUBB1 P.T274M/R307H GENETİK VARYASYONUNUN MİKROTÜBÜL ORGANİZASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

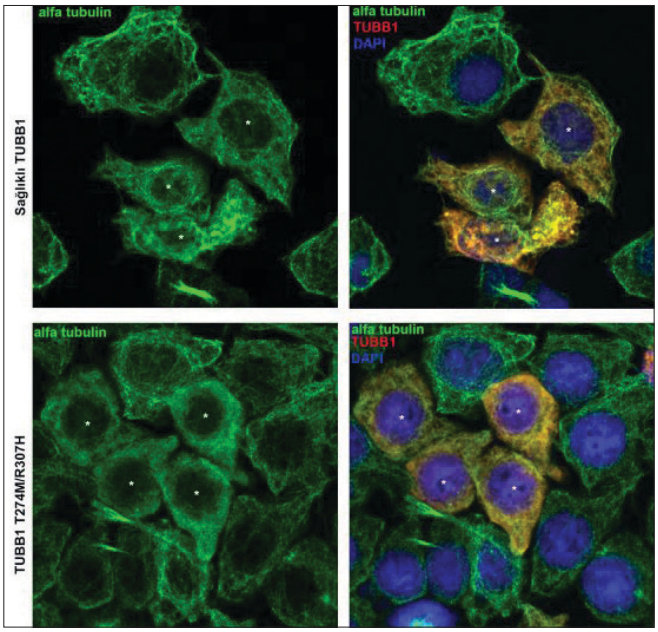
Zihni Onur Çalışkaner*[1], Didem Torun Özkan*[2], Merve Tuzlakoğlu Öztürk[1], Nejat Akar[3], Yeşim Oymak[4], Uygar Halis Tazebay[1], Ayten Kandilci[1]

[1]Gebze Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Gebze, Kocaeli
[2]Okan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul
[3]Tobb-etu Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[4]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir
*[5]*eşit Katkı*

Makrotrombositopeni, genetik açıdan heterojenite gösteren, trombositlerde sayıca azalma ve morfolojik bozulmaya yol açan, nadir görülen konjenital hastalıklar arasında yer almaktadır [Bolton-Maggs, 2006;

D'Andrea, 2009]. Hastalığın ortaya çıkışında özellikle mikrotübül yapısı ve hücre iskeleti ile ilgili genlerde meydana gelen mutasyonların etkili olduğu gösterilmiştir [Mhawech, 2000][Kunishima, 2009; Kunishima 2013]. Megakaryositlerin sitoplazmik uzantıları olan ve protrombosit adı verilen yapılar megakaryositlerden ayrılarak kan dolaşımına katılan diskoid yapıdaki trombositleri oluştururlar [Patel 2005; ItalianoJr, 2003]. Protrombosit gelişiminde ve trombositlerin özgün diskoid morfolojisinin korunmasını sağlayan marjinal bandın oluşmasında hücre içi mikrotübül ağının önemli rolü olduğu gösterilmiştir [Schulze, 2005; Patel-Hett, 2008]. Mikrotübüller α/β tubulin heterodimerlerinin bir araya gelmesiyle oluşan, hücre iskeleti, hücre hareketi, hücre içi trafik ve hücre bölünmesi gibi birçok süreçte rol oynayan dinamik yapılardır [Forges, 2012; Janke, 2014]. TUBB1, (Tubulin β1 Class VI) megakaryosit ve trombositlerde ifade edilen β-tubulin izoformudur [Leandro-Garcia, 2010; Schwer, 2001]. Yapılan çalışmalar, bu gende oluşan çeşitli genetik varyasyonların mikrotübül yapısında ve trombosit morfolojisinde hasara neden olduğunu ortaya koymuştur [Yang, 2011; Basciano, 2014] [Kunishima 2009; Kunishima 2014; Freson, 2005]. Daha önceki çalışmalarımızda, makrotrombositopeni hastalarında *TUBB1* geninde bulunan çeşitli genetik varyasyonları ilk defa Türk popülasyonunda tanımladık. Sunulan bu çalışmamızda, daha önce *TUBB1* geninde tanımladığımız p.T274M-p.R307H genetik değişikliğinin (TUBB1-T274M-R307H) fonksiyonel etkilerini incelemek amacıyla, TUBB1-T274M-R307H cDNA'sını, endojen TUBB1 içermeyen HeLa hücre hattında ektopik olarak ifade ettik ve hücre morfolojisini immunositokimyasal yöntemler ve konfokal mikroskop kullanarak analiz ettik. Bu analizler sonucunda, kontrol (sağlıklı-TUBB1 ile transfekte edilmiş) HeLa hücrelerine kıyasla, TUBB1-T274M-R307H proteini ifade eden interfaz aşamasındaki HeLa hücrelerinin mikrotübül yapısının daha diffüz bir görünümde olduğunu gözlemledik. T274M-R307H taşıyıcısı olan, ve aynı zamanda *MYH9* geni mutasyonu taşıyan, bir makrotrombositopeni hastasından izole ettiğimiz trombositlerde, gerçek zamanlı RT-qPCR ve Western blot analizleri sonucunda, *TUBB1* mRNA düzeyinin sağlıklı kontrole göre 2 katın üzerinde arttığını, ancak bu artışın protein düzeyinde görülmediğini tespit ettik. Alfa tubulin ve TUBB1 antikorları ile gerçekleştirdiğimiz immunositokimyasal inceleme sonucunda, aynı hastanın trombositelerinde marjinal-bant yapısının hasara uğradığını ve normalde içi boş halkasal görünümde olan trombosit yapısının hastada büyük sıklıkta kaybolduğunu tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar, ilk kez makrotrombositopenili hastalarda tanımladığımız TUBB1 p.T274M/R307H varyasyonunun, mikrotübül organizasyonunda bozulmaya neden olduğunu, dolayısıyla makrotrombositopeni patogenezinde fonksiyonel rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma TUBİTAK 3001-214S601 no'lu proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Makrotrombositopeni, TUBB1



Resim 1.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-10

Referans Numarası:547

CECR1 HOMOZIGOT YA DA BİLEŞİK HETEROZİGOT MUTASYONU OLAN HASTALARDA DIAMOND-BLACKFAN ANEMISI BENZERİ KLİNİK TABLO

Şule Ünal[1], Ekim Taşkıran[2], Naz Güleray[2], İkbal Ok Bozkaya[3], Müge Gökçe[4], Fatma Gümrük[1], Mualla Çetin[1], Nurten Akarsu[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Fanconi Anemisi ve Doğuştan Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi ve Araştırma Merkezi
[2]Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[4]Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: CECR1 gen mutasyonları ile karakterize olan ve ADA2 eksikliğine yol açan otozomal resesif hastalık çok geniş bir klinik heterojenite ile karşımıza çıkmaktadır. Tanı alan olguların daha büyük kısmı çocukluk çağı poliarteritis nodazası ile karşımıza çıkarken, yirmiden az olguda hastaların başvuru tablosu Diamond-Blackfan anemisi (DBA) benzeri bir fenotipte bildirilmiştir. Öte yandan hastalarda artmış inme riski ve hafif bir immün yetmezlik de tabloya eşlik etmektedir. Çalışmamızda DBA fenotipine sahip olgularda hastalıktan sorumlu etioloji olarak *CECR1* mutasyonu olma sıklığı ve bu mutasyona sahip hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde takipli ya da merkezimize genetik analiz için gönderilen hastalarda merkezimizde önce *RPS19* mutasyonu taranmış, negatif olan hastalar delesyonel DBA açısından tetkik edilmiş, bu da negatif olan hastalar yeni dizi sekanslama yöntemi ile genetik analize alınmıştır. Bu hastalardan *CECR1* gen mutasyonu saptanan hastalara Sanger sekanslama ile doğrulama yapılmıştır (TÜBİTAK destekli Euro-DBA projesi kapsamında). Çalışma için Etik Kurul onayı alınmıştır.

Bulgular: Diamond-Blackfan anemisi ön tanısı ile moleküler testleri yapılan 30 olgudan 5'inde (17%) *CECR1* mutasyonu saptanmıştır (E:K=3/2) Bu beş hastanın DBA tanısı aldıklarındaki ortanca yaşı 4 ay (1-6 ay), genetik çalışmalar yapıldığı sıradaki ortanca yaşı 4 yaştır (27 ay-23 yaş). Hastalardan birinde tekrarlayan pnömoni atakları şeklinde artmış enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Diğer üç hastada ise ağızda rekürren aftöz stomatit öyküsü vardır. Bir hastada öyküde inme de mevcuttur. Hastaların hiçbirinde vaskülit bulunmamaktadır. Üç hastada IgA ve IgG düzeyleri yaşa göre düşüktür. İki hastada ise CD19 yaşın normallerine göre düşük olarak bulunmuştur. Üç hasta steroid tedavisine dirençli olup kronik transfüzyon programındadır. IgG düşüklüğü olan bir hastaya IVIG başlanmış ancak transfüzyon gereksinimi buna rağmen devam etmiştir. İki hastaya hematopetik kök hücre nakli yapılmıştır ve hastaların tamamı şu anda hayattadır. Olguların üçünde serum ADA2 düzeyine bakılmış ve düşük bulunmuştur.

Sonuç: *CECR1* mutasyonu ile seyreden ADA2 eksikliği olan hastalarda fenotipik heterojenitenin nedeni bilinmemektedir. Ancak farklı fenotiplere pediatristlerin ve hematologların aşina olması hastaların doğru tanı alabilmesi bakımından önemlidir. Dünyada bildirilen vaka sayısının az olması da gözönüne alındığında farkındalık arttıkça tanı alacak hasta sayısının daha da artacağı düşünülebilir. Klasik DBA'lı hastalar sıklıkla 1 yaşından önce tanı alırken, *CECR1* mutasyonu olan DBA benzeri fenotipe yol açan durumda hastalar literatürde bildirilen vakalardan anlaşıldığı üzere 1 yaşından sonra da bu fenotiple başvurabilir. Ülkemizde ADA2 eksikliği ile giden DBA benzeri fenotip, tüm DBA fenotipinin %17'sinden sorumlu olarak bulunmuştur. Ülkemizde DBA kliniği ile gelen hastalarda *RPS19* mutasyonu negatif bulunduğunda, ikinci aşama olarak *CECR1* mutasyonu taranması maliyet etkinliği açısından uygun gözükmektedir. Öte yandan tarama amacıyla biyokimyasal olarak ADA2 bakılması da önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: DBA, CECR1

SS-11

Referans Numarası:302

PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ: 18 OLGU İLE İNTRAVENÖZ VE GÖZ DAMLASI OLARAK TAZE DONMUŞ PLAZMA DENEYİMİ

Hande Kızılocak[1], Gürcan Dikme[1], Güzin İskeleli[2], Tiraje Celkan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Oftalmoloji Anabilim Dalı

Plazminojen, intravasküler ve ekstravasküler fibrinolizde görevli bir plazma proteinidir. Aynı zamanda yara iyileşmesi, doku oluşumu, anjiyogenezis ve embriyogenezisten de sorumludur. Plazminojen eksikliğinde fibrin ve fibrinojen yıkımındaki bozukluğa bağlı olarak psödomembranlar oluşur ve en sık lignöz konjunktivit olarak konjunktivada görülür. Psödomembranlar diş etinde lignöz gingivite, santral sinir sisteminde hidrosefaliye, işitme yolunda tutulum ile işitme kaybına ve kadın genital sistem tutulumu ile infertiliteye sebep olabilir. Bu nedenle plazminojen eksikliği multidisipliner bir yaklaşım ve farkındalık gerektirir. Biz de bu nedenle plazminojen eksikliği ile takip ettiğimiz 18 olgumuzu sunmayı uygun gördük.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde Ocak 2006 – Ocak 2017 arası takip edilen 18 hastanın 10'u kız, 8'i erkekti. Hastaların tanısı plazminojen antijen düzeyi ve genetik test ile konuldu. İlk klinik semptomun saptandığı median yaş 5 ay (3 gün – 4 yıl) iken, tanıda median yaş 3 yıldı (4 ay – 24 yaş). On iki hastada semptomlar 1 yaşın altında başladı. Hastaların 13'ünde akraba evliliği vardı (%76). Olguların asemptomatik yakınlarında da (9) plazminojen düzeyi düşük bulundu. Hastalarda gerçek genetik mutasyonlarla beraber polimorfizmler de saptandı. Hastalarda saptanan gen mutasyonları Lys38Glu, Cys49Ter, Glu180Lys, Gly218Val, Gly420Asp ve Pro763Ser. iken, polimorfizimler: Asp472Asn, 330 C>T, 582 C>T, 771 T>C, 1083 A>G, 2286 T>G, c. *45 A>G olarak bulundu. On dört hastada lignöz konjunktivit, 11 hastada lignöz gingivit, 5 hastada hidrosefali, 2 hastada işitme kaybı, 2 hastada servikovajinit, 1 hastada böbrek taşı ve 1 hastada tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu saptandı. Tedavide intravenöz ve göz bulgularına lokal TDP uygulandı. Lokal TDP göz damlası 1 ünite TDP'ye 1 cc heparin katılarak hazırlandı ve karışım 5 cc'lik enjektörlere bölünerek -20 derecede saklandı. Her enjektör günlük olarak kullanıldı. İntravenöz TDP hastaların semptomlarına göre 2-4 hafta ara ile 10 cc/kg'dan verildi. Lignöz konjunktiviti olan 14 hastanın 11'ine cerrahi işlem uygulandı fakat hepsi tekrarladı. Tüm lignöz konjunktivitli hastalara hem iv hem lokal TDP kullanıldı. İki hastada alerjik reaksiyon nedeni ile tedaviye ara verildi. Bir hasta takip süresi kısa olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Tedaviye devam eden 11 hastanın 3'ünde tedavi, yanıt alınamadığı için kesildi. Kalan 8 hastada tedaviye yanıt alındı ve TDP yanıt oranı %72 idi (8/11). Hastaların hiçbirinde sistemik tromboz bulgusu saptanmadı.

Sonuç olarak konjenital plazminojen eksikliği nadir bir otozomal ressesif hastalıktır. Fibrinoliziste sorun olmasına rağmen tromboza yatkınlık olmazken, özellikle konjunktivada psödomembran oluşumu ile seyreder. Hematologlar kadar oftalmologlar, jinekologlar, beyin cerrahları ve diş hekimleri tarafından da farkındalık kazanılmalıdır. Plazminojen preparatı henüz onay almadığı için, iv ve lokal TDP kullanımı semptomlarda düzelme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: plazminojen, lignöz konjonktivit, lignöz gingivit

Resim 1.

SS-12

Referans Numarası:106

NÜKS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA VAKALARINDA BRENTUXİMAB VEDOTİN'İN UZUN DÖNEM SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE DENEYİMİ

Burhan Ferhanoğlu[1], Ayşe Salihoğlu[2], Murat Özbalak[3], Teoman Soysal[2], İhsan Karadoğan[4], Semra Paydaş[5], Evren Özdemir[6], Birol Yıldız[7], Nuri Karadurmuş[7], Leylagül Kaynar[8], Zeynep Arzu Yeğin[9], Ezgi Pınar Özbalak[10], Gülsan Sucak[9], Vildan Özkocaman[11], Pervin Topçuoğlu[12], Muhit Özcan[12], Elif Birtaş Ateşoğlu[13], Hakan Göker[14]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi ve V.k.v. Amerikan Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Bahçelievler Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü
[4]Antalya Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[5]Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı
[6]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Kemik İliği Nakli Ünitesi
[7]Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[8]Kayseri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[9]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[10]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[11]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[12]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[13]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[14]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Klasik Hodgkin lenfoma (HL) hastalarının yaklaşık üçte biri, ilk seri tedavinin ardından nükseder ve %15'lik kısmı ise hem ilk seri hem de ikinci seri tedaviye yanıt vermez. Bu hastalarda tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Nüks ve refrakter HL hastalarında brentuximab vedotinin (BV) etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Daha önce yayınladığımız sonuçlarımızda, erken erişim programı dahilinde BV almış 58 hastamızın objektif yanıt oranının %63.5 [Tam yanıt (CR) %26.5] olduğunu bildirmiştik (Salihoglu ve ark. Ann Hematol 2015). Bu çalışmada, aynı hasta grubunun uzun dönem sonuçlarını sunmaktayız.

Çalışma planı ve metod: Çok merkezli retrospektif çalışmamıza ülkemizden 11 merkez katıldı. Hastalar, performans ve organ işlevlerine ilişkin herhangi bir kısıtlama olmaksızın çalışmaya dahil edildi. BV erken erişim programı dahilinde alındı ve kabul edilmiş standart dozda uygulandı.

Sonuçlar: Mart 2011 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında erken erişim programına dahil olan 58 hasta (tablo 1) BV ile tedavi edildi ve Temmuz 2017'ye kadar, yani son hastanın katılımından 4 sene sonrasına kadar, takip edildi. On hasta, kök hücre nakli (KHN) dışı başka herhangi bir tedavi almaksızın remisyonda izlenmeye devam etti.Bu 10 hasta için median takip süresi 54.5 ay iken (10-64 ay), tüm hastalar için median takip süresi 18.5 ay olarak belirlendi (4-66 ay). Median progresyonsuz sağkalım (PFS) 5,5 ay (%95 CI 0.34-0.59) ve genel sağkalım (OS) 19 ay (%95 CI 0.37-0.63) olarak tespit edildi. 5 yıllık PFS oranı %12 (%95 CI 0.03-0.27) iken, OS oranı ise %25 (%95 CI 0.15-0.37) olarak hesaplandı (Tablo2; Şekil1 A&B).

Otuz altı hastamız hastamız (%62), BV sonrası ≥1 seri tedavi almıştır. Yirmi dört hastaya, BV sonrası KHN uygulanmış (3 otolog, 11 allogeneik, 8 haploidentik) ve 8 hastaya (2 otolog, 4 allogeneik, 2 haploidentik) KHN tedavisi, konsolidasyon olarak uygulanmıştır. Bir allogeneik ve 1 haploidentik KHN ise, BV sonrası ikinci seri tedavide yapılmıştır. KHN hazırlık rejimleri hariç tutulduğunda, BV sonrasında 14 hasta tek ilaçlı ve 10 hasta çoklu ilaçlı tedavi almıştır. Konsolidasyon amaçlı KHN haricinde, BV sonrası uygulanan median tedavi sayısı 1'dir (1-5).

Elli sekiz hastanın 18'inde (%31) takiplerinde CR elde edilmiş ve bu grupta daha iyi sağkalım sonuçları gözlenmiştir. Median yanıt devam süresi 42 ay (2-59 ay) iken, 5 yıllık PFS %34 (%95 CI:0.07-0.63) iken OS ise %59'dur (%95 CI:0.33-0.79). (Şekil1 C&D)

Veri değerlendirme sırasında remisyonda olan 15 hastanın 7'sinin hayatta takibi devam etmekteydi. Bu hastaların 3'üne konsolidasyon amaçlı KHN (1 otolog, 2 allogeneik) uygulanmıştı ve 4'ü ise BV sonrası herhangi bir tedavi almamıştı (Tüm CR hastalarının %22'si). Ayrıca bir hasta yine BV sonrası başka tedavi almamıştı, ancak lenfoması CR'da iken takibinin 41. ayında akciğer kanseri nedeniyle kaybedildi.

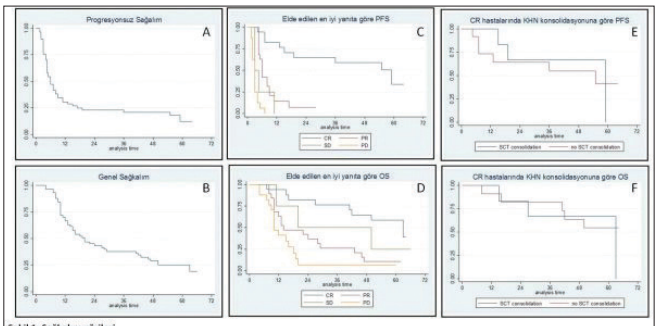
BV sonrası CR elde edilmiş 18 hastanın 6'sına konsolidasyon amaçlı KHN uygulandı (2 otolog, 3 allogeneik ve 1 haploidentik). Ayrıca 1 CR hastasına progresyon (PD) sonrasında haplo-KHN uygulandı. Konsolidasyon amaçlı KHN

uygulanmış 6 hastada 5 yılık hem PFS hem OS %67 (%95 CI 0.19-0.90) iken, diğer 12 hastada 5 yıllık PFS %41 (%95 CI 0.12-0.69) ve OS %55 (%95 CI 0.23-0.78) olarak tespit edildi. Konsolidasyon amaçlı KHN uygulanmış 6 hastanın 3'ü hayatta iken 3'ü nükseden lenfomalarına bağlı kaybedilmiştir. Konsolidasyon amaçlı KHN uygulanmamış 12 hastanın ise 5'i vefat etmiştir (Şekil 1 E&F)

Kırk dokuz hastada (%85) toplam 381 yan etki belirlenmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş, 8 hastada doz azaltımı gerekmiştir (3sitopeni, 1nötropeni, 1böbrek yetmezliği, 1periferik nöropati, 2bilinmeyen neden).

Hastalarımızın 10'unda (%17) uzun süreli yanıt elde edilmiş ve 5'inde (%8,6) ilave konsolidasyon tedavisi olmaksızın uzun dönem devam eden CR sağlanmıştır (median OS: 56 ay; aralık 41-64 ay). Sonuçlarımız, pivotal çalışmanın (Chen ve ark. Blood 2016) ve Fransız çalışmasının (Perrot ve ark. Haematologica 2016) sonuçlarına benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Brentuximab vedotin, Hodgkin lenfoma, Nüks hastalık, Refrakter hastalık



Şekil 1: Sağkalım eğrileri
A: Tüm hastalarda PFS B: Tüm hastalarda OS C: Elde edilen en iyi yanıta göre PFS D: Elde edilen en iyi yanıta göre OS
E: CR hastalarında KHN konsolidasyonuna göre PFS F: CR hastalarında KHN konsolidasyonuna göre OS
OS: Genel sağkalım PFS: Progresyonsuz sağkalım KHN: Kök hücre nakli

Tablo 1. Hastaların demografik yapısı ve hastalıklarının özellikleri (n=58)

Tanı anında median yaş, yıl (aralık)			***26 (13-62)***
Cinsiyet, erkek/kadın, n/n			37/21
			n (%)
Tanı sırasında sistemik belirtiler			46 (82)
Histolojik alttip	Nodüler sklerozan		46 (79)
	Miks selüler		6 (10)
	Lenfositten zengin		1 (2)
	Bilinmiyor		5 (9)
İlk seri Hodgkin lenfoma tedavisi olarak ABVD			57 (98)
Daha önce radyoterapi			45 (77.5)
Daha önce kök hücre nakli (N=49)	otolog		39 (79.6)
	allogeneik		1 (2.05)
	otolog+allogeneik		8 (16.3)
	Otolog+haploidentik		1 (2.05)
Daha önce alınan kemoterapi median sayısı			4 (2-7)
İlk seri tedaviye primer refrakter hastalık			28 (49)
Uygulanan son tedaviye refrakter hastalık			42/58 (72)
BV başlangıcında hastalık durumu	Evre III/IV		45 (77.5)
	B-semptomları		27 (47)
	Performans durumu	ECOG0	14 (24)
		ECOG1	32 (55)
		ECOG2	12 (21)

Tablo 2. Yanıt ve sağkalım özellikleri

	n=58
En iyi yanıt	
CR, n(%)	18 (31)
PR, n(%)	19 (33)
SD, n(%)	4 (7)
PD, n(%)	17 (29)
ORR, %	37 (64)
Hastalığın son durumu	
CR, n(%)	15 (27)
PR, n(%)	1 (2)
SD, n(%)	0
PD, n(%)	40 (71)
ORR, %	16 (29)
Median yanıt devam süresi (CR+PR), ay (aralık)	7 (2-59)
Median Cr devam süresi, ay (aralık)	42 (2-59)
5-yıllık OS, % (95% CI)	25 (0.15-0.37)
Median, ay (95% CI)	19 (0.37-0.63)
5-yıllık PFS, % (95% CI)	12 (0.03-0.27)
Median, ay (95% CI)	5.5 (0.33-0.59)
Devam eden CR / Toplam CR, n(%)	8/18 (44)
KHN konsolidasyonu ile	3/18 (17)
KHN konsolidasyonu olmaksızın	15/18 (83)

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-13 ***Referans Numarası:466***

ENDOTELYAL PROTEİN C RESEPTÖR (EPCR) DÜZEYLERİNİN VE EPCR GENİ A3 HAPLOTİPİNİN ORAK HÜCRELİ ANEMİDEKİ YERİ

Anıl Tombak[1], Ayşegül Görür[2], Lülüfer Tamer[2], Mutlu Kasar[3], Süheyl Asma[3], Emel Gürkan[4], Eyüp Naci Tiftik[1], Mehmet Ali Sungur[5]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: Endotelyal protein C reseptör (EPCR), endotelyal hücrelerden sentezlenen endotel hücresine özgü bir tip-I transmembran proteinidir. EPCR'nin hücre dışı parçasının bir metalloproteaz ile kesilmesi sonucunda çözülebilir EPCR (sEPCR) ortaya çıkar. EPCR, koagülasyonu ve inflamasyonu düzenleyici bir role sahiptir. sEPCR, aktive protein C'ye (APC) bağlanarak APC'nin antiinflamatuar, profibrinolitik ve antikoagülan etkilerini inhibe eder. Artmış sEPCR, tromboz için bir risk faktörüdür. Günümüzde, insan EPCR geninin >90 polimorfizmi ve 5 mutasyonu olduğu rapor edilmiştir. Ekzon4'teki EPCR A3 haplotipi, artmış plazma sEPCR düzeyi ve tromboz ile ilişkilidir. Orak hücreli anemili (SCA) hastalarda tromboza yatkınlık yaratan birçok faktör bildirilmekle birlikte tromboza yatkınlık yarattığı gösterilmiş sEPCR düzeyleri ve EPCR A3 haplotipi ile olan ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışmada, SCA'lı ve HbS-beta+ talasemili hastalarda, plazma sEPCR düzeyinin ve EPCR geni A3 haplotipinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntemler: Bu çok merkezli çalışmaya, 3 tıp fakültesinin erişkin hematoloji bölümlerinden, 45 HbS-beta+ talasemi (22 erkek), 35 SCA (21 erkek) hastası (toplam 80 hemoglobinopatili vaka; 43 erkek) ve 80 sağlıklı kontrol (36 erkek) alındı. DNA izolasyonunu takiben, RT-PCR aracılığıyla A3 haplotipi genotiplendirilmesi yapıldı ve ELISA aracılığıyla da sEPCR seviyeleri (ng/mL) saptandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 32,85 ± 11,56 (SCA'lı vakaların yaş ortalaması 30,34 ± 10,22, HbS-beta+ talasemili vakalarınki 34,80 ± 12,27,

p=0,087), kontrol grubununki 34,19 ± 8,84 idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş (p=0,412) ve cinsiyet dağılımları (p=0,268) benzerdi. Ortalama sEPCR düzeyi, hemoglobinopati grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (139,37±83,18'e karşılık 75,98±111,86, p<0,001) (tablo). sEPCR konsantrasyonu, SCA'lı ve HbS-beta+ talasemili vakalarda benzerdi (130,90±88,50'ye karşılık 145,95±79,18, p=0,425). Ağrılı kriz döneminde alınan vakaların (n=25) sEPCR düzeyleri, ağrısız dönemde alınanlardan (n=55) farklı değildi (115,58±81,49'ye karşılık 150,18±82,40, p=0,085). Hemoglobinopati grubundaki sEPCR seviyesinin; cinsiyete, HbS, HbF ve HbA2 düzeylerine, hemoglobin, platelet ve lökosit düzeylerine, CRP düzeyine göre farklılık göstermediği bulundu. Ayrıca hidroksiüre (n=47) ve antikoagülan (n=10) kullanımının da sEPCR seviyesini etkilemediği saptandı. Ek olarak hasta ve kontrol grubunda, EPCR geni, A3 haplotipinin AA, AG ve GG genotiplerinin dağılımı açısından fark saptanmadı (0,138) (Tablo 1.).

Sonuç: Bu çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla SCA'lı ve HbS-beta+ talasemili hastalarda plazma sEPCR, oldukça yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu sonuç, bu vakalardaki trombotik olayların gelişimi açısından sEPCR'nin olası bir risk etmeni olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: sEPCR, EPCR, A3, orak hücreli anemi, HbS-beta talasemi, tromboz

Tablo 1.

A3 haplotipi	*Hasta (n=80)*	*Kontrol (n=80)*	*P*
AA	62	59	
AG	11	20	
GG	0	1	
sEPCR düzeyi (ng/mL)	139,37 +_ ±83,18	75,98 +_ ±111,86	<0,001

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-14

Referans Numarası:555

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ SIRASINDA ECOLİ-ASPARAGİNAZ AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ

Gülce Sevdar Çeçen[1], Adalet Meral Güneş[2], Melike Sezgin Evim[2], Birol Baytan[2], Sinan Çavun[1]

[1]*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı*
[2]*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: L-asparajinaz akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Yayınlanmış çalışmalara göre; tedavinin etkin olabilmesi için hastaların kanında ilaç aktivasyon düzeyinin > 100 IU/L olması gerekmektedir. Bazı hastalarda ilaca karşı gelişen nötralizan antikorlar, ilaç inaktivasyonu yaparak, ilacın etkin aktivasyon düzeyini kanda 100 IU/L'nin altına düşürmektedir. Bu durum bazı hastalarda; hipersensitivite reaksiyonu gibi klinik bulgu verir. Yaklaşık %20'lik bir hasta grubunda ise; klinik bulgu vermeden, sessiz inaktivasyon oluşur. Özellikle sessiz inaktivasyonun geliştiği olgularda; klinisyen inaktivasyonu fark edemeyip, rutin tedavisine devam etmektedir. Her iki klinik durumda da tedavi etkinliği belirgin azalmakta ve tedavi başarısını azaltmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; E. Coli L Asparaginaz verilen olgularda, L-Asparaginaz aktivitesini ölçmek ve özellikle sessiz inaktivasyon gelişmiş hastaları saptamaktır. Bu çalışma Türkiye'de ilk kez yapılmakta olup, daha önce öncül olarak sunduğumuz 6 vakalık serinin devamını içermektedir.

Materyal-Metod: Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında, ALL tanısı alıp tedavi görmekte olan, yeni tanı 25 çocuk hasta çalışmaya alınmıştır. Bir olgu relaps ALL olup, Rez-BFM ALL 2002 protokolu ile tedavi edilmektedir. Olguların yaş dağılımı 7,1±4,4 yaş (2,1-16,6 yaş) ve kız/erkek oranı 9/18 idi. Olguların tümü ALLIC-BFM-2009 protokolune göre tedavi edilmekte olup 23 B-ALL 3 T-ALL'dir. Yeni tanı hastalar Protokol Ia veya augmented Ib protokollerinde; L-asparaginaz 5000 IU/m2 doz olarak almışlardır. Relaps olguda ki doz 10.000IU/m2 dir.

Hastaların kan örnekleri E. Coli L-Asparaginaz verilişinden 24,48 ve 72 saat sonra, EDTA'lı tüplere alındı ve santrifüj edilerek plazmaları alınan kanlar ölçüm gününe kadar -20 derecede saklandı. Ölçümler en geç 1 ay içinde, indoksin metodu kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü.

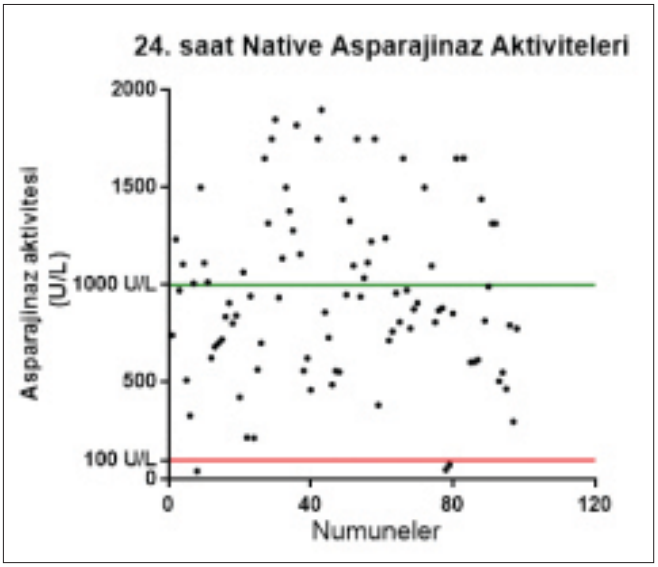
ELISA plate'ine 20'şer mikrolitre kontrol ve örnekler yerleştirildikten sonra üzerlerine 180 mikrolitre substrat eklendi ve 37 derecede 10 dakika inkübasyona bırakıldı. 10. dakikanın sonunda reaksiyonu durdurması için kuyucuklara 60 mikrolitre TCA (trikloroasetikasit) eklendi ve 1500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Yeni bir plate'e alınan süpernatantlar hidroksiquinolin ve sodyum karbonat karışımı olan oxin ile boyanarak, 690 nm dalga boyunda yaydığı ışımalar ölçüldü.

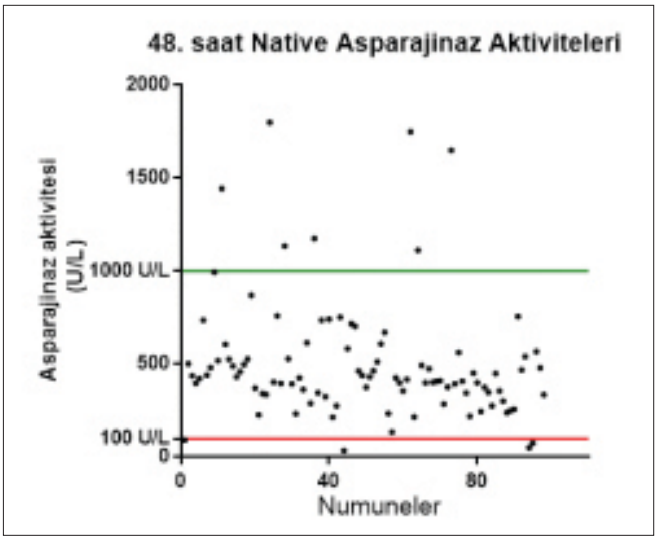
Bulgular: Yirmi altı hastanın, toplamda 92 adet 24. saat, 95 adet 48. saat, 30 adet 72. saat örnekleri ölçülmüştür. 24. saat örneklerinin ortalama L-asparajinaz aktivite değerleri 838,7±45,93 IU/L, 48. Saat ortalama aktivite değerleri 471,3±32.35 IU/L, 72. Saat ortalama değerleri 306,2±85.11 IU/L dir.

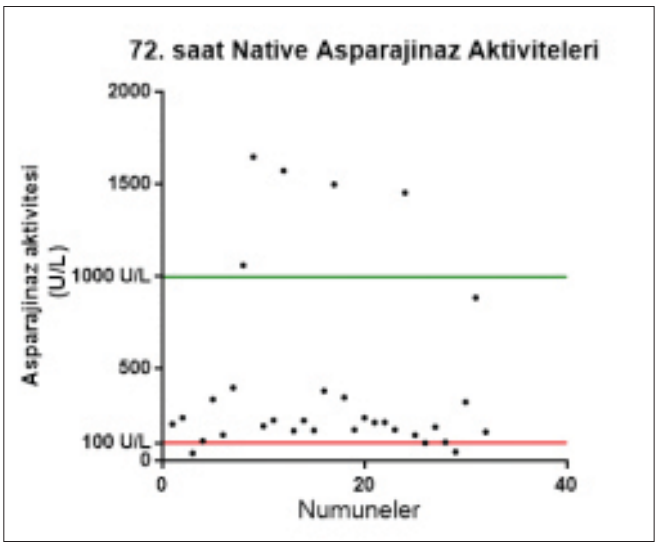
Toplamda 4 hastaya ait, 3 adet 24. saat, 3 adet 48. saat ve 2 adet 72. saat değerleri 100 IU/L 'nin altında bulunmuştur. Bu olguların hiçbirinde klinik olarak hipersensitivite reaksiyonu gelişmemiştir ve olgulardan biri relaps olan hastadır.

Sonuç: Çalışmamız ALL tedavisi alan tüm hastalarda sessiz inaktivasyonun tanımlanabilmesi için L-asparajinaz aktivite ölçümlerinin yapılmasının önemini göstermektedir. Özellikle L- asparajinaz tedavisinde protokol gereği ara verilip, tekrar başlandığı ya da relaps olan hastalarda önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: L-asparaginaz aktivite ölçümü, pediatrik lösemiler







■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-15

Referans Numarası:503

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARDA TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ VE BULGULARIN KLİNİĞE YANSIMASI

Mustafa Nuri Yenerel[1], Yaşar Çalışkan[2], Alaattin Yıldız[2], Sedat Karadeniz[4], Aydın Türkmen[2], Mehmet Seit Kayacan[3], Tufan Tükek[3], Murat Köse[3], Melih Aktan[1], Meliha Nalçacı[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Dahiliye Birimi
[4]Kadir Has Üniversitesi,bioinformatik ve Genetic Anabilim Dalı

Giriş: Atipik hemolitik üremik sendrom nadir, kompleman aktivasyonu sonucu gelişen bir trombotik mikroanjiopati (TMA) nedenidir. Kompleman aktivasyonuna yol açan komplemanın düzenleyici proteinlerindeki mutasyonlar olguların yaklaşık %50-60' ında gösterilebilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde aHÜS tanısıyla izlediğimiz 24 olgunun tüm exom analizi ile elde ettiğimiz verileri ve klinik karşılıklarını inceledik.

Materyel ve metod: Kliniğimizde 2012 yılından beri izlediğimiz aHÜS olgularımızın 24' ünde tüm exom analizi yapabildik. Bioinformatik Analiz için işlenmemiş datadan elde edilen görüntüler bazlara çevrilerek, datanın güvenirlik ve temizlenmesi sağlandıktan sonra elde edilen hasta bilgileri, 1000 insan genomu ve diğer bilgi bankaları ile karşılaştırılmış sonuçlar VCF formatına çevrilerek izlenebilir hale getirilmiştir.

Bulgular: Tüm exom analizi 24 hastada yapılmış ancak ilk 12 olgunun verileri değerlendirilebilmiş ve tablolarda özetlenmiştir. Hastalarımızdan biri (Olgu 10) HUS şüphesi olan olgudur ve sadece o olguda hiç mutasyon tespit edilememiştir ve bu olgu sadece plazmaferezle hızla düzelmiş ve hala sorunsuz takip edilmektedir. Diğer 11 olguda kompleman C3 (CC3), kompleman faktör I (CFI), kompleman faktör H(CFH) ve membran kofaktör protein (MCP) genlerinde 33 farklı mutasyon tespit edilmiş ve tabloda gösterilmiştir. Olguların dördünde plazmaferez tedavi için yeterli olmuş ve eculizumab tedavisi uygulanmamıştır. Diğer 20 olguda eculizumab tedavisi uygulanması gerekmiş ancak iki olguda eculizumab tedavisi uygulanamadan akut solunum ve dolaşım yetersizliği ile kaybedilmiştir. Bunlardan biri 9 numaralı olgudur ve CC3 de dokuz, CFH da beş, MCF de yedi olmak üzere toplam 21 farklı hastalıkla ilişkili mutasyon tespit edilmiştir. Hastalarımızdan biri (Olgu 2) eculizumab tedavisinin üçüncü ayında kaybedilmiştir. Bu olgumuzda da CFH geninde yedi farklı mutasyon tespit edilmiştir. Hastalarımızın 18 ine eculizumab tedavisi uyguladık ve hepsinde de TMA açısından tam düzelme elde edebildik. Hastalarımızın dokuzunda hemodiyaliz ihtiyacının da ortadan kalktığını gözlemledik. Ancak hastalarımızın birinin böbrek yetersizli (Olgu 11) eculizumab tedavisinin ikinci yılında tekrarlamış ve bu hastamız kısa sürede çoğul organ yetersizliği ile kaybedilmiştir. Bu hastada CFI geninde iki, MCP geninde yedi ve CC3 geninde de 15 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Hastalarımızın ikisinde (Olgu 1 ve Olgu3) eculizumab tedavilerinin dokuzuncu aylarında çok hızlı ve iyi yanıtlı olmaları nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Birinde aHUS (Olgu 1) 16 ay sonra tekrarlamıştır. Bu hastada CC3 geninde sekiz, CFH geninde altı ve MCP geninde bir olmak üzere 15 farklı mutasyonu olduğu görülmüştür. Diğer hasta (Olgu 3) eculizumab kesildikten sonra üçüncü yılında halen hastalıksız olarak takip edilmektedir. En iyi seyirli olan bu hastamız aynı zamanda en yaşlı tanı alan hastamızdır. Daha ilgi çekici tarafı da grubumuzdaki mutasyon sayısı en fazla olan hastamız olmasıdır. Bu hastada MCP genindeki yedi mutasyonun altısı, CC3 genindeki 15 mutasyonun 11'i, CFH genindeki sekiz mutasyonun dördü olmak üzer toplam 22 farklı mutasyon tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada inceleyebildiğimiz olgularda bir olgu dışında hepsinde en az dört farklı mutasyon olduğunu gördük. En az mutasyon da CFI geninde saptanmasını da dikkat çekici bulduk. AHUS olgularının klinik seyirleri v eprognozunu ortaya koyacak veriler henüz tanımlanmamıştır. Genetik mutasyon verilerinin bu konuda yararlı olacağı da düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda en fazla mutasyonun saptandığı olgumuzun aynı zamanda en iyi prognozlu olgu olması bu konuda bizi şüphede bırakmaktadır. Bu nedenle mutasyon verilerinin hastalığın tedavi takip ya da prognozunu belirlemede kullanmanın henüz yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Ancak bu verilerin özellikle böbrek nakli planlanan son dönem böbrek hastaalrında ve hastaların eculizumab tedavisine devam konusunda yararı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Atipik hemolitik üremik sendrom, Tüm ekzom dizi analizi, eculizumab

Tablo 1. Hastalarda görülen mutasyonların yerleri ve sayısı

Hastalar	CC3 geni (15 farklı mutasyon)	CFI geni (2 farklı mutasyon)	CFH geni (8 farklı mutasyon)	MCP geni (7 farklı mutasyon)	Toplam mutasyon (32)
Olgu 1:	8 mutasyon		6 mutasyon	1 mutasyon	15
Olgu 2:	1 mutasyon		5 mutasyon	2 mutasyon	8
Olgu 3:	11 mutasyon		5 mutasyon	6 mutasyon	22
Olgu 4:	2 mutasyon		3 mutasyon	1 mutasyon	6
Olgu 5:	4 mutasyon		2 mutasyon	2 mutasyon	8
Olgu 6:	1 mutasyon		3 mutasyon	--	4
Olgu 7:	5 mutasyon		2 mutasyon	2 mutasyon	9
Olgu 8:	4 mutasyon		6 mutasyon	4 mutasyon	14
Olgu 9:	9 mutasyon		5 mutasyon	7 mutasyon	21
Olgu 10:	--	--	--	--	--
Olgu 11:	4 mutasyon	2 mutasyon	1 mutasyon	4 mutasyon	11
Olgu 12:	1 mutasyon	2 mutasyon	3 mutasyon	2 mutasyon	8

Örnek numarası	Mutasyon	Mutasyon tipi	Gen	Yorum
3*2*4*1	193A>C	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs539992721
3*8*1*4	304C>G	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs2230199
7*9*8*3	463A>C	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs147859257
7*9*8*11	1273C>T	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs200967589
7*3*1*12	1407G>C	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs11569422
7*12*3*6	1685C>T	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs200541526
9*7*4*8	1898A>G	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs140655115
5*3*9*11*1	2203C>T	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs117793540
5*3	2588G>A	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs11569472
5*3	3124C>T	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs550043629
1*3*9*11	3671G>A	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs11569534
1*3*9	4100T>C	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs11569541
9*1	4562A>G	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs7256789
9*3	4801C>A	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs1803225
1*9*5*11	4855A>C	Missense	Complement Component 3 (CC3)	SNP rs2230210
2*12*1*6*4*9	-332C>T	Disease Risk Polymorphism	Complemet Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
2*1	565G>T	Nonsense	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
8*3*9*12*1*4	1419G>A	Disease Risk Polymorphism	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
8*7*9*12*4*6*3	1553G>C	Non-Disease Causing Polymorphism	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
9*1*5*7*3*2*8*11	2016A>G	Disease Risk Polymorphism	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
9*1*8*3	2017T>A	Missense	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
2*3*6*8	2808G>T	Disease Risk Polymorphism	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
2*8*1*5	3291G>A	Disease Risk Polymorphism	Complement Factor H (CFH)	aHUS ile ilişkili
11*12	719C>G	Missense	Complemet Factor I (CFI)	aHUS ile ilişkili (SNP #rs146444258)
11*12	949C>T	Missense	Complemet Factor I (CFI)	aHUS ile ilişkili
9*1*8*3*2	-652A>G	Disease Risk Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili
8*3*9*12*1*4	-366A>G	Disease Risk Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili
5*3*9*11*1	417A>G	Non-Disease Causing Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili (SNP#rs12126088)
1*3*9*11*12	990-77G>A	Disease Risk Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili
7*9*8*11*3	1127+638G>A	Disease Risk Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili
1*9*5*11	2337T>C	Disease Risk Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili
7*9*8*3	4074T>C	Disease Risk Polymorphism	Membrane Cofactor Protein (MCP/CD46)	aHUS ile ilişkili

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-16

Referans Numarası:297

KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA İMATİNİB TEDAVİSİNİN KESİLMESİ:ÇOK MERKEZLİ, İLERİYE DÖNÜK ÇALIŞMA 2.YIL SONUÇLARI

Zübeyde Nur Özkurt[1], Sema Karakuş[2], Ramazan Öcal[1], Mehmet Sezgin Pepeler[1], Sanem Gökçen[1], Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Dayanak: Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ) Kronik Myelositik Lösemi'yi (KML) ağızdan ilaçlarla kontrol altında tutulabilen bir hastalık haline getirmiştir. Kılavuzlar TKİ'lerin uzun süreli kullanılmasını önermektedir. Uzun

süreli kullanımda tedaviye uyumsuzluk, düşük yoğunluklu yan etkilerin görülmeye başlanması, hastaların yaşam kalitesinde olumsuz etkilere ve yüksek tedavi maliyetlerinine neden olmaktadır. İmatinib'i (İM) 2 yıldan uzun kullanan ve derin moleküler yanıtta (DMY) olan hastalarda İM kesilmesildiğinde hastaların % 38-45'inde moleküler nüks gözlenmediği bildirilmiştir.

Amaç ve hedefler: Uzun süreli DMY sağlanan hastalarda izlem süresi ve Sokal skoru temel alınarak İM'in kesilmesinin nüks üzerine etkisi araştırılacaktır. İM kesildikten sonra nüks etmeyen hastaların düşük yoğunluklu ilaç yan etkilerinden kurtularak yaşam kalitelerinin yükseltilmesi ile hasta ve sosyal güvenlik kurumunun yüksek ilaç giderlerinin azaltılması çalışmanın hedefleridir.

Yöntem: Çalışmaya 18 yaşından büyük, en az 3 yıldır İM kullanan ve 2 yıldan uzun süreli DMY'da olan erken kronik evre KML'li hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda İM kesilip, hastalar IS'li bcr/abl kitleri ile ilk yıl ayda bir, 2. yıl 2 ayda bir daha sonra 3 ayda bir izlenmektedir. MMY kaybının doğrulanması ile nüks tanısı konulmakta, nükste İM başlanıp tedaviye yanıtı bcr/abl nPZR ile izlenmektedir.

Sonuçlar: Çalışmaya uygunluğu saptanan ve onam veren 23 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 15'i kadın 8'si erkek ve ortanca yaş 57.0 (21-90) idi. Sokal risk skoru 11 hastanın düşük (% 47), 4 hastanın orta (% 17), 3 hastanın yüksek (% 13) bulundu, 5 hastanın (% 23) tanı anı verilerine ulaşılamadığı için risk skoru hesaplanamadı. İM 19 hastada ilk sıra tedavi olarak başlanmıştı. Bir hasta İM'den önce interferon, 3 hasta hidroksiüre kullanmıştı. İlacın kesmeden önce hastalar ortanca 89 (36-164) ay İM kullanmıştır. İmatinib ile ortanca 5.5 (3-20) ayda MTY elde edilmiş ve İM kesilmesi öncesinde hastalar ortanca 84 (27-144) ay MTY'da kalmıştır. Hastalardan 11'i (% 48) 10-4, 12'si (%52) 10-4,5 düzeyinde DMY'de bulunmuştur. İM kesildikten sonra ortanca 17 (2-19) aylık izlemde 14 hastada (%61) ortanca 2.5 (2-18) ayda moleküler nüks saptanmıştır. Hastaların 2'sinde 18 ve 19. ayda; 12'sinde ilk 5 ay içinde moleküler nüks saptandı. Dokuz hasta (% 39) MMY'ı kaybetmeden tedavisiz izlenmektedir. Nüks eden hastaların tamamının tekrar başlanan İM ile MTY'a geri döndüğü görüldü.

Yaş, cinsiyet, Sokal risk skoru, DMY düzeyi, İM kullanım süresi, MTY'a kadar geçen sürenin nüks üzerine etkisi saptanamamıştır. Bu aşamada örneklem sayısının az, izlem süresinin kısa olmasının nükse etkili faktörlerin istatiksel olarak saptanmasını olumsuz etkilediği değerlendirilmiştir.

İlaç-maliyet hesabında; toplam 23 hasta 181 ay ilaçşız izlenmiş, sonuçta toplam 506.800 TL ilaç gideri ortadan kalkmış, kamuya katkı sağlanmıştır. İM uygun şartlara sahip ve uyumlu hastalarda kontrollü olarak kesilebilir. İM kesilmesinin hastaların yaşam kalitesini artıracağı ve sağlık giderlerini azaltacağı aşikardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik myelositer lösemi, imatinib kesilmesi, maliyet

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-17 *Referans Numarası:351*

HEMATOLOJİ LABORATUVAR ANKETİ SONUÇLARI: 8 YILDA DEĞİŞEN NE OLDU?

Türkan Patıroğlu[1], İlknur Kozanoğlu[2], Klara Dalva[3], Gülderen Yanıkkaya Demirel[4], Ahmet Muzaffer Demir[5], Teoman Soysal[6]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı
[2]Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Laboratuvarı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı
[4]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı
[5]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[6]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Türk Hematoloji Derneği Laboratuvar Standartları Bilimsel Alt Komitesi, ülkemizdeki hematoloji laboratuvarlarında ya da hematolojik tetkiklerin uygulandığı laboratuvarlarda çalışılmakta olan testler ve kullanılan cihaz/sistemler hakkında genel bilgi sağlamak üzere anket düzenlemiştir. Anket THD üyeleri ile bilgi mesajı olarak online olarak paylaşılmıştır. Elde edilen veriler 2009 yılında yapılan laboratuvar anketi ile karşılaştırılmıştır.

2009 yılında yapılan ankete katılan araştırıcılar 14'ü üniversite hastanesi, 2'si Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1'i araştırma enstitüsü ve 1'i de özel hastane çalışanı olmak üzere 18 kişi iken, 2017 yılında yapılan ankete 12'si üniversite, 6'sı Sağlık Bakanlığı, 2'si vakıf üniversitesi olmak üzere toplam 20 kişi iştirak etti. Bir önceki anket döneminde Hematoloji Laboratuvarlarının 11'i (%61) bağımsız bir laboratuvar iken, 2017 yılında bu sayı 3 (%15) olarak tespit edildi. 2009 yılında yapılan ankete katılan laboratuvarlardan yalnızca 2'si (%11) Merkez Laboratuvarı içinde yer alırken, 2017 yılında ankete katılan laboratuvarların 12'sinin (%60) Merkez laboratuvarı içinde yer almakta olduğu gözlendi.

Laboratuvarlar çalışan personel açısından değerlendirildiğinde; 2009 yılında 24 tıp doktoru, 71 biyolog ve 75 teknisyenin ankete katılan laboratuvarlarda çalıştığı ancak 2017 yılında bu sayının 12 tıp doktoru, 12 biyolog ve 16 teknisyene gerilediği tespit edildi.

2009 yılında ankete katılan laboratuvarların yalnızca 3'ünde tüm testler için iç kalite kontrol çalışması yapılırken, 2017 yılında ankete katılan laboratuvarın 7'sinde tüm testler için, 2'sinde akım sitometri, 2'sinde koagülasyon ve 1'inde elektroforez çalışmaları için iç kalite kontrol programı uygulandığı tespit edildi. 2009 yılında ankete katılan laboratuvarın 15'inin, 2017 yılında ise 9'unun dış kalite kontrol programlarına dahil oldukları görüldü. 2009 yılında ankete katılan laboratuvarların 13'ünde (%72.2) hematoloji laboratuvar kılavuzu mevcut iken, 2017 yılında ankete katılan laboratuvarların 11'inde (%55) yazılı bir laboratuvar kılavuzunun olduğu belirlendi.

Hematoloji Laboratuvarları cihaz ve çalışılan testler açısından değerlendirildiğinde, moleküler çalışmaların, akım sitometri ve minimal kalıntı hastalığı testlerinin yapılmasında artış olduğu tespit edildi. Ayrıca 2009 yılında ankete katılan laboratuvarların hiç biri periferik yayma için otomasyon sistemlerine sahip değilken, 2017 yılında ankete katılan laboratuvarların 12'sinde (%60) söz konusu otomasyon sistemlerinin mevcut olduğu saptandı.

2017 yılında ankete eklenen 'Laboratuvar Standartları Alt Komitesinden beklentileriniz nedir' sorusuna 8 merkez cevap verdi. Üç merkezin mevcut yasal mevzuatta düzenleme yapılması için çaba harcanması, 2 merkezin eğitimler konusunda daha aktif olunması ve 3 merkezin de rehber ve kılavuzların hazırlanması konusunda çaba harcanması konularında görüş beyan ettiği belirlendi.

Tıbbi laboratuvarların planlanması, ruhsatlandırılması, açılması, faaliyetlerinin düzenlenmesi, sınıflandırılması, izlenmesi, denetlenmesi ve faaliyetlerine son verilmesine ilişkin usul ve esasları düzenlemek, kaliteli ve verimli hizmet sunmalarını sağlamak amacıyla 2010 ve 2013 yıllarında yayınlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Hematoloji Laboratuvarları tanımlanmamıştır. Bu durum Hematoloji Laboratuvarlarının kapanmasına ya da merkez laboratuvarları içerisinde yer almasına neden olmuştur. 2009 yılındaki anket verileri ile karşılaştırıldığında Ülkemizdeki Hematoloji Laboratuvarlarında çalışan personel sayısının azaldığı, donanım ve alt yapının gelişen teknolojiye ayak uydurduğu ancak standardizasyon yönünden olması gereken noktada olmadığı fikri oluşmuştur. Türk Hematoloji Derneği ve Laboratuvar Standartları Bilimsel Alt Komitesi güncel mevzuatı yakından takip etmekte olup, mevcut yasal durumun düzeltilmesi yönünden çabaları artarak devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematoloji Laboratuvarı, standardizasyon, anket çalışması

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-18 *Referans Numarası:364*

TÜRKİYE'DE GEBE KADINLARDA ANEMİ PREVALANSI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mustafa Çetiner[1], Gebelikte Anemi Çalışma Grubu[2]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Hematoloji Bilim Dalı, Gebelikte Anemi Çalışma Grubu
[2]Gebelikte Anemi Çalışma Grubu Toplam 24 Merkez ve 27 Hekimden Oluşmaktadır

Anemi yeryüzünde 1.5 milyardan fazla insanı etkileyen bir sağlık sorunudur. Gebelikte görülen anemi anne ve çocuk için önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Fertilite oranı 2.14 olan ülkemizde gebelikte görülen anemi daha önemli bir hale gelmektedir.

Bu kesitsel, çok merkezli çalışmaya EUROSTAT NUTS-2 kullanılarak Türkiye'nin 12 farklı bölgesinden seçilen 19 ildeki toplam 22 Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği katıldı. Bu merkezlere 2016 yılının Mayıs ve Ağustos ayları arasında ardışık başvuran toplam 4495 gebe kadın alındı. Gebelerde anemi 1. ve 3. trimestrda hemoglobin (Hb) ≤11 g/dL, ikinci trimestrda ise ≤10.5 g/dL olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin sosyoekonomik düzeyleri, medikal ve obstetrik öyküleri alındı.

Türkiye'de gebe kadınlarda anemi prevalansı %25.9 bulundu. On sekiz yaş altı gebe oranı %10, 6, 15 yaş altı gebe sayısı ise %0.9 idi. Ortanca ve ortalama Hb değeri sırasıyla 11.9 g/dL and 11.8 g/dL bulundu. Gebelik sırasında koruyucu oral demir kullanan gebelerin oranı %33 idi. Tablo-1'de çalışmaya alınan gebelerin sosyodemografik verileri gösterilmektedir.

Tek değişkenli analiz sonucu eğitim düzeyi, çocuk sayısı ve aylık gelirin anemi sıklığına etki ettiği bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda ise düşük eğitim düzeyi (p =0.003), Ege bölgesinde yaşıyor olmak (p<0.001) ve Suriyeli olmak p=0.021 anemi sıklığını etkileyen parametreler olarak öne çıktı (Tablo-2).

Gebelik anemisi ülkemizde anne ve çocuk sağlığı açısından önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorunun aşılması için gebelerin yakın izlemi, eğitimi ve demir proflaksisi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Anemi

Tablo 1. Gebelerin sosyodemografik verileri

	Anemik N=1164	*Anemik olmayan N=3331*	*P değeri*
Ortanca yaş (sd)	28.1 (5.9)	28.2 (5.7)	0.64
İlk gebelikte ortanca yaş (sd)	23.2 (4.8)	23.6 (4.7)	0.07
Ortalama gebelik sayısı	2.4	2.2	0.021
Ortanca ferritin düzeyi(sd) (ng/mL)	20 (49)	37 (59)	<0.001
Aylık gelir (€)			0.009
<300	165 (28)	422 (72)	
300-900	690 (27)	1859 (73)	
900-1500	178 (22)	626 (78)	
>1500	21 (19)	87 (81)	
Eğitim			0.002
Eğitimsiz	97 (32)	209 (68)	
İlk-orta okul	501 (26)	1400 (74)	
Lise	340 (26)	981 (74)	
Üniversite	111 (21)	419 (79)	
Mastır, doktora	10 (14)	59 (86)	

Tablo 2. Çok değişkenli analizde anemi sıklığını etkileyen faktörler

	OR	*CI*	*P değeri*
Üniversite öncesi eğitim	1.4	1.12-1.76	0.003
Ege Bölgesinde yaşıyor olmak	1.9	1.56-2.38	<0.001
Suriyeli göçmen olmak	1.5	1.06-2.21	0.02
Aylık gelir <300 EUR	1.1	0.89-1.35	0.347
Ortanca gebelik sayısı	1.0	0.98-1.08	0.186

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-19 *Referans Numarası:169*

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA BATF EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Metin Yusuf Gelmez[1], Suzan Çınar[1], Aynur Dağlar Aday[2], Gülce Özçit[1], İpek Yönal[2], Günnur Deniz[1], Melih Aktan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Basic leucine zipper protein (BATF), B ve T hücrelerinin gelişim ve farklılaşmasında rol oynar. Kronik lenfositik lösemi (KLL)'de AID ekspresyonu, T foliküler ve Th17 hücre sayı ve fonksiyon artışı gözlenmesine rağmen bu üç mekanizmayı kontrol eden BATF'nin rolü bilinmemektedir. Çalışmamızda KLL'li olgularda BATF ekspresyonu ve farklı hücre gruplarındaki değişiklikler ilk kez araştırılmıştır.

Yöntem: KLL tanısı almış 37 hasta ve 16 sağlıklı bireyden elde edilen heparinli kan örnekleri anti-CD5, anti-BATF, anti-CD19, anti-CXCR5, anti-CD3 ve anti-CD4 antikorları kullanılarak akan hücre ölçer yöntemi ile analiz edilmiştir. Gönüllülerden alınan periferik kan örneklerinden total RNA izolasyonu sonrası ters transkriptaz enzimi (Fermantes) ile cDNA sentez edilmiştir. Hedef (BATF) ve referans gene (HPRT1) ait primer ve problar kullanılarak Light Cycler 480 cihazı (Roche) ile QRT-RCR yapılmıştır. Elde edilen veriler 2-ΔΔCT metodu ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında BATF mRNA ekspresyonu KLL'li olgularda yüksek saptanmıştır (p= 0.05). mRNA ekspresyonuna paralel olarak akan hücre ölçer ile yapılan analizlerde lenfosit kapısında hem BATF hem de CD19+BATF+ ekspresyonu KLL'li olgularda yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p= 0.0013 ve p< 0.0001). CD19+ B lenfositlerinde BATF ve CD19+BATF+ ekspresyon oranı KLL'li olgularda anlamlı derecede artış göstermiştir (sırasıyla, p= 0.0001 ve p< 0.0001). Ayrıca KLL olgularında CD3+ T hücrelerinde BATF ve CD4+BATF+ ekspresyonunda artış saptanmıştır (sırasıyla, p= 0.0032 ve p= 0.0154).

Sonuç: BATF'in mRNA ve hücre içi protein düzeylerinin KLL'li olguların lenfosit alt gruplarında farklılık göstediği ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Elde edilen bulgular B ve T lenfositleri üzerindeki mevcut etkisi göz önüne alındığında, BATF'nin KLL patogenezinde rol oynayabileceğini ve önemli bir biyobelirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

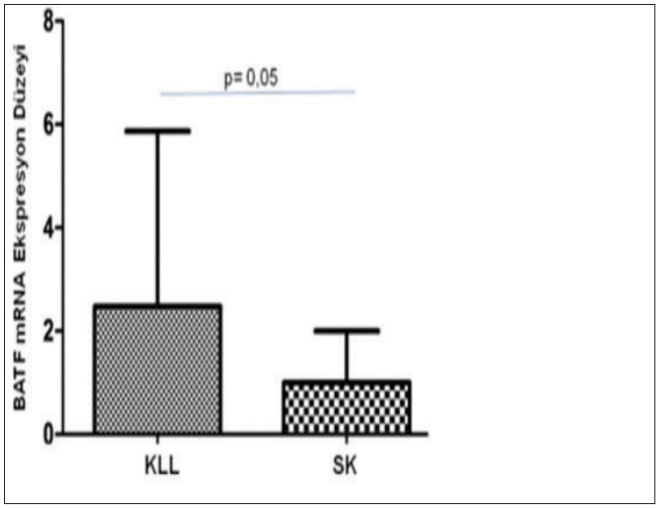
Gelmez, M.Y., Akadam Teker, A., Dağalar Aday, A., Soysal T., ve ark. 2014. "Analysis of activation-induced cytidine deaminase mRNA levels in patients with chronic lymphocytic leukemia with different cytogenetic status". Leukemia Lymphoma, 55(2): p. 326-30.

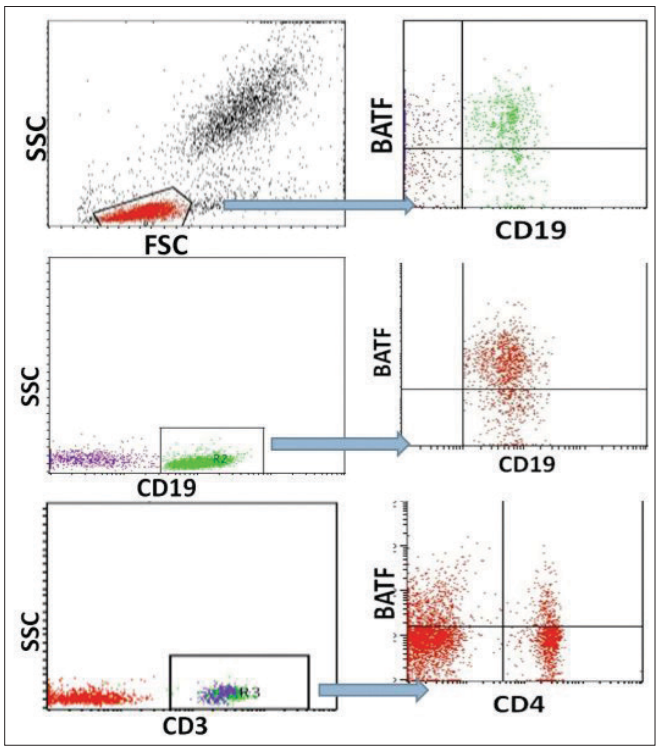
Dighiero, G., Hamblin, T.J. 2008. "Chronic lymphocytic leukaemia". Lancet, 371(9617):1017-29.

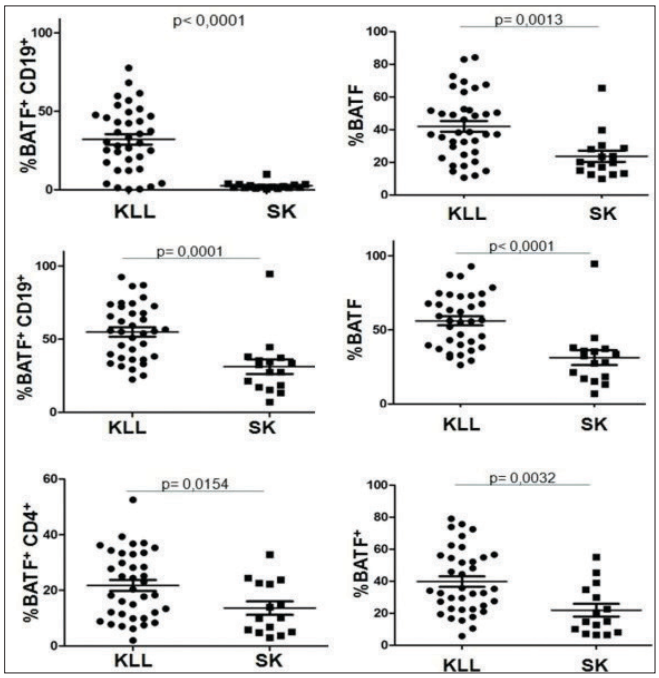
Cha, Z., Zang, Y., Guo, H., Rechlic, J. R., ve ark. 2013. "Association of peripheral CD4+ CXCR5+ T cells with chronic lymphocytic leukemia". Tumour Biology, 34,3579-85.

Ellyard, J. I., Vinuesa, C. G. 2011. "A BATF-ling connection between B cells and follicular helper T cells". Nature Immunology, 12, 519-20.

Anahtar Kelimeler: KLL, BATF, T foliküler hücre







Tablo 1. Hasta ve sağlıklı kontrollere ait klinik bilgiler

	Hasta	*Sağlıklı Kontrol*
Ortalama Yaş	64.2 (48-86)	56.6 (52-68)
Cinsiyet		
Kadın	11	6
Erkek	26	10
Sitogenetik Bulgular		
del17p13	1	
del11q22.3	3	
del13q14	5	
tri12	3	
delesyonu olmayan	16	
sonucu olmayan	9	
Binet Evre		
Evre A	16	
Evre B	10	
Evre C	11	
Rai Evre		
Evre 0	4	
Evre 1	16	
Evre 2	11	
Evre 3	4	
Evre 4	2	

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-20

Referans Numarası:496

İZMİR İLİ HASTANE KAN MERKEZLERİNİN YAPISAL VE FONKSİYONEL DURUMU: ÇOK MERKEZLİ ANKET ÇALIŞMASI

Fergun Yılmaz[1], **Aysu Değirmenci Döşyaka**[2], **Fatih Demirkan**[3], **Berrin Uzun**[4], **Şükran Köse**[5], **Banu Karaca**[6], **Biray Oflazoğlu**[7], **Güneş Şenol**[8], **Yüce Ayhan**[9], **Mete Cüce**[10], **Hale Küçüktopuzlu**[11], **Tuğba Aydın**[12], **Ehmet Kani Hasırcı**[13], **Yeşim Aydınok**[14]

[1]Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bölümü
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi
[5]SBÜ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi
[6]SBÜ Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi
[7]Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Kan Merkezi
[8]SBÜ Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi
[9]SBÜ Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi
[10]SBÜ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Kan Merkezi
[11]Urla Devlet Hastanesi, Kan Merkezi
[12]Gaziemir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Kan Merkezi
[13]İzmir Büyük Şehir Belediyesi Eşref Paşa Hastanesi, Kan Merkezi
[14]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Ülkemizde, Bölge Kan Merkezleri (BKM), Transfüzyon Merkezleri (TM) ve Kan Bağış Merkezleri (KBM) olarak tanımlı kan hizmet birimleri zamanında, yeterli ve güvenli kanın toplanma, işlenme, dağıtım ve kullanımının bileşenlerini oluşturmaktadır.

Bu çalışma, İzmir ilindeki kan hizmet birimlerinin yapısal, fonksiyonel ve koordinasyonel durumunu değerlendirmek üzere gerçekleştirilmiştir.

Gereç / Yöntem: Çalışma, İzmir ilinde Kızılay BKM tarafından sağlanan kan bileşenlerinin kullanımını gerçekleştiren devlet hastaneleri (DH) TM'leri ile üniversite hastaneleri (ÜH)BKM/TM'lerinde gerçekleştirilmiştir.

Kanın üretiminin, tüketim ve imhasının, TM laboratuvar olanakları ve kalite ölçütlerinin, hemovijilansve hastane kan politikalarının sorgulandığı bir

anket formu oluşturularak elektronik ortamda merkezlere ulaştırılmış ve yanıtlanması istenmiştir. Anket verileri anonim olarak sunulmuştur.

Sonuçlar: Çalışmaya İzmir ilindeki 2 ÜH ve 10 DH (6'ı eğitim araştırma hastanesi-EAH) katıldı.Bir DH TM sorumlusu biyokimya uzmanı iken diğer tüm DH TM sorumluları mikrobiyoloji veya enfeksiyon hastalıkları uzmanları idi. ÜH BKM/TM'lerinde sorumlular hematologdu.TM'de çalışan hekim sayısı medyan 1 (1-4),sağlık personeli sayısı ise medyan 6 (1-23) idi.

Komponent üretim, tüketim ve imha verileri: DH TM'lerinde(n=10) toplam komponent tüketimi 110.184 ürün/yıl iken iki ÜH BKM/TM'deki tüketim 141.829 ürün/yıldı (Tablo 1).İki BKM/TM'dekomponent tüketiminin ortalama %10'u Kızılay tarafından destekleniyordu.

Taze tam kan (TTK) üretimisadece birmerkezdeve yılda 1022 üniteidi. Bu merkezde TTK'da imha %11.8 olup, TTK/eritrosit süspansiyonu (ES) üretim oranı 1/31 idi. Depo tam kan kullanımı pratik olarak yoktu. ES tüketiminin %56'ı 10 TM'de ve %44'ü 2 BKM/TM'de gerçekleştiriliyordu. ES'de imha oranı DH TM'lerinde %0.5, ÜH BKM/TM'lerinde ise %3.4 idi.DH TM'lerinde ES geri dönüşü kabul edilmiyor, BKM/TM'lerde ise günlük çıkışı yapılan ERT'lerin %70'i merkeze dönüyordu. Kan ürünlerinin DH TM ve ÜH BKM/TM'lere göre tüketim ve imha oraları tablo 2 ve 3 de verilmiştir.

Kızılay BKM'ninzamanında ve yeterli komponent sağlamadaki etkinliği: Kızılay'ın ÜH BKM/TM'lere kan ürünü sağlamadaki rolünün sınırlı olduğu görüldü. Bu konudaki etkinliği ise ortalama %40'ın altındaydı. DH TM'lerinde ES temininde yeterlilik %80-90 arasındayken random ve afereztrombositte bu oranın %40-60 aralığına gerilediği izlendi.

Kan merkezlerinin laboratuvar olanakları ve kalite ölçütleri: ABO(Rh) forward, reverse ve çapraz karşılaştırma tüm merkezler tarafından uygulanırken, antikor tarama/tanımlama DH TM'lerin 5/10'inde (tanımlama 3/10) ve ÜH BKM/TM'lerinde yapılmaktaydı. Elüsyon/Adsorbsiyon iki merkezde yapılabilmekteydi. Antikor titrasyon 3/10 DH TM ve 2 ÜH BKM/TM'de yapılıyordu.Rh/Kell ve genişletilmiş tanımlama 5/10 ve 3/10 DH TM'de ve 2 ÜH BKM/TM'de yapılabiliyordu.

Transfüzyon politikası: ABO uygunsuz taze donmuş plazma(TDP)/ trombositsüspansiyonu(TS)çıkışı için 2 BKM/TM'nin yazılı kuralı mevcuttu. 1 DH dışında tüm merkezlerde transfüzyon komitesi fonksiyonel vehemovijilansyapılanması gerçekleşmiş görünüyordu. Transfüzyon geri bildirimleri, 2 DH dışında tüm transfüzyonlar için gerçekleştirilmekteydi.

Tartışma: İzmir Merkezinde 2 ÜH kan tüketimi, 10 DH tüketiminden fazlaydı. BKM/TM'lerde günlük ES isteklerinin sadece %30'unun kullanılması cerrahi birimlerin kan tüketim planlamalarındaki eksiklikle ilişkilendirildi. Bu durumun TM stok yönetimini sorunlu hale getirdiği düşünüldü. TS'nin kısa raf ömrünün, Kızılay tarafından stok belirlemeyi zorlaştırmakta olabileceği düşünüldü. BKM/TM'lerde ES geri dönüşü daha esnek olmasına karşın imhanın DH TM'lere göre yüksek olduğu gözleniyordu.Benzer durum diğer komponentler için de geçerliydi ve imha oranlarını düşürmeye yönelik tedbirleri gerekli kılıyordu. Antikor taramanın DH TM'lerde rutin yapılmasının benimsenmesi, tanımlama için referans laboratuvar oluşturulmasının stratejik bakımdan uygun olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: kan komponentleri, hemovijilans, transfüzyon merkezi,

Tablo 1. İzmir ili kan ve kan ürünlerinin Kamu hastaneleri TM ve üniversite BKM'lere göre kullanım oranları

ürün adı	*Üniversite Hastanesi BKM/TM (Ünite /yıl)*	*Kamu hastanesi TM (Ünite/yıl)*
ES	56434	73108
TDP	44730	20348
Random TS	42404(26805)*	4234
Havuzlanmış TS	4921	4018
Aferez TS	8159	5185
Kriyopresipitat	780	3259
Toplam Klinik Kullanım	141829	110152

Tablo 2. İzmir ili kan ürünlerinin kullanım oranları

Ürün adı	*BKM/TM(%)*	*TM(%)*
ES	43,3	56,7
TDP	68,7	31,3
Random TS	91	9
Havuzlanmış TS	55	45
Aferez TS	61,1	38,9
Kriyopresipitat	19,3	80,7

Tablo 3. İzmir ili kan imha oranlarının komponentleregöre dağılımı

Ürün adı	*BKM/TM (%)*	*TM(%)*
ES	3,4	0,5
TDP	6,3	2,7
RandomTS	26,8	9,3
Havuzlanmış TS	4,5	1,4
Aferez TS	6,2	4
Kriyopresipitat	0,9	1,3

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-21 Referans Numarası:46

NÜKS VEYA REFRAKTER HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA NİVOLUMAB KULLANIMI TÜRKİYE VERİLERİ

Burhan Ferhanoğlu[1], Hüseyin Beköz[2], Nuri Karadurmuş[3], Semra Paydaş[4], Alev Türker[5], Tayfur Toptaş[6], Tülin Fıratlı Tuğlular[6], Mehmet Sönmez[7], Zafer Gülbaş[8], Emre Tekgündüz[9], Ali Hakan Kaya[9], Murat Özbalak[10], Naz Taştemir[11], Leylagül Kaynar[12], Rahşan Yıldırım[13], İhsan Karadoğan[14], Mutlu Arat[15], Funda Pepedil Tanrıkulu[16], Vildan Özkocaman[17], Hüseyin Abalı[18], Mehmet Turgut[19], Meltem Kurt Yüksel[20], Muhit Özcan[20], Mehmet Hilmi Doğu[21], Sibel Kabukçu Hacıoğlu[22], İbrahim Barışta[5], Metin Demirkaya[23], Fatoş Dilan Köseoğlu[24], Selami K. Toprak[20], Mehmet Yılmaz[25], Hüseyin Cengiz Demirkürek[26], Onur Demirkol[27]

[1]V.K.V. Amerikan Hastanesi Hematoloji Bölümü ve Koç Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[7]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon
[8]Anadolu Sağlık Merkezi Hematoloji Bölümü, İzmit
[9]Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[10]Bahçelievler Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul
[11]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[12]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[13]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Erzurum
[14]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya
[15]Florence Nighthingale Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul
[16]Başkent Üniversitesi Dr Turgut Noyan Uygulama Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Adana
[17]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[18]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Adana
[19]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun
[20]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[21]İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul
[22]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli
[23]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Bursa
[24]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[25]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep
[26]V.K.V. Amerikan Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, İstanbul
[27]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Klasik Hodgkin lenfomada (kHL) görülen Reed-Sternberg hücreleri, programmed death-ligand 1 ve 2'nin aşırı ekspresyonuna yol açan 9p24.1 lokusundaki genetic değişimler ile karakterizedir. Faz 1b çalışmada, PD-1 bloke edici antikor olan nivolumab ile, nüks veya refrakter kHL hastalarında kabul edilebilir yan etki profile ile yüksek yanıt oranları elde edilmiştir.

Hastalar ve Metod: Erken erişim program dahilinde Türkiye genelinde 24 merkezden, nivolumab ile tedavi edilmiş 82 nüks/refrakter HL hastasının (median yaş: 30; aralık: 18-75) geriye dönük analizi yapılmıştır (Şekil 1). Median takip süresi 7 ay iken hastaların daha önce aldığı kemoterapilerin median sayısı 5 (2-11) idi. Elli yedi hasta (%70) daha önce kök hücre nakli ile tedavi edilmiş ve 63 hasta (%77) daha önce brentuximab vedotin almıştı (Tablo 1). Çalışma, lokal etik kurul onayı almıştır.

Sonuçlar: Nivolumab tedavisinin 12. haftasında değerlendirilen 75 hastada objektif yanıt oranı %64 iken, 16 hastada tam yanıt (CR; %22) gözlenmiştir; 16. hafta sonrasında ise objektif yanıt oranı %60 ve CR elde edilmiş hasta oranı 16'dır (%26). Elde edilen yanıtların çoğu ilk 12 haftada gözlenmiştir ve analiz sırasında 34 hastada (yanıt verenlerin %63'ü) yanıtın 6 ay ve üzerinde sürdüğü görülmüştür. Merkezlerdeki yanıt verileri ile, merkezi yanıt değerlendirme karşılaştırıldığında hemen hemen hiç fark olmadığı gözlenmiştir.

Yirmi hastaya, nivolumab tedavisi sonrasında transplantasyon uygulanmıştır. Allogeneik kök hücre nakli uygulanan 11 hastanın 5'i transplantasyona CR'da girmiş ve halen mevcut yanıtları ile yaşamlarını sürdürmektedir (Tablo 2). PD durumunda allo-SCT uygulanan 3 hastadan 2'si akut GVHD ve sepsis, ve sepsise bağlı kaybedildi. Sepsise bağlı ölen hasta, nivolumab kesildikten 15 gün sonra oldukça deneyimli bir transplantasyon merkezinde uygulanan allo-SCT sonrası D+11'de, erken immune toksisiteyi düşündürecek şekilde, ateş veya hipotermi olmaksızın atipik bir septik şok tablosu ile kaybedildi (Şekil 2)

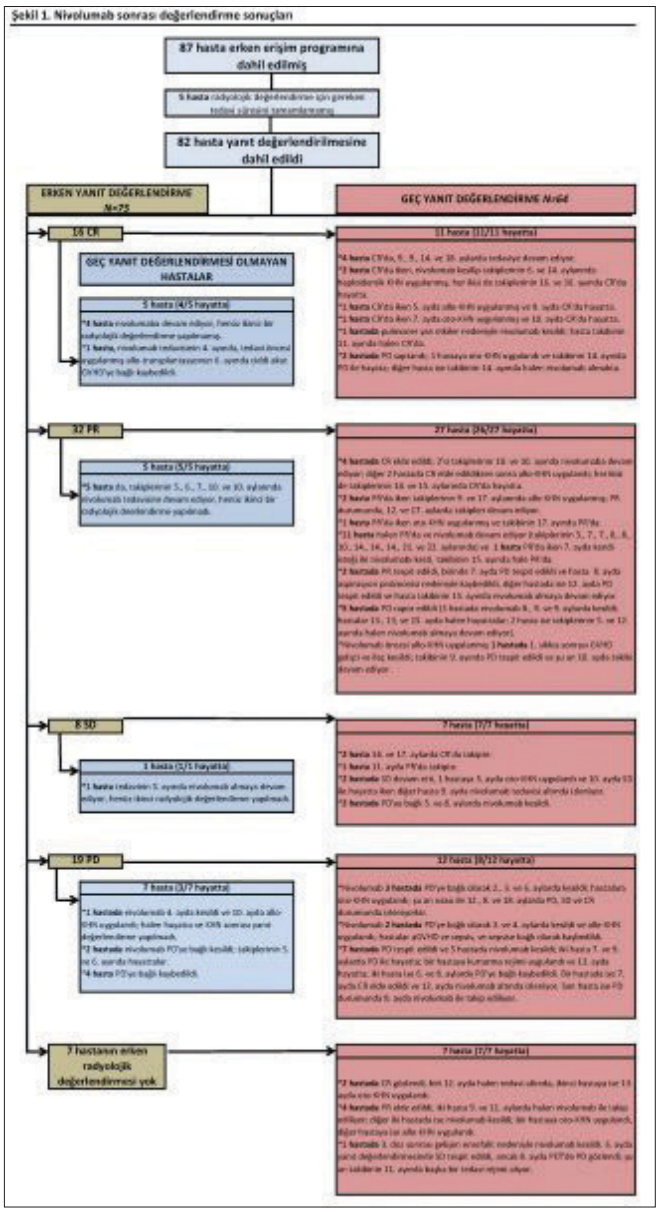
Analiz sırasında 42 hasta halen nivolumab almaktaydı. Nivolumabın kesildiği hastalarda ana neden hastalık progresyonuydu (n=19).

Hastaların %54'ünde (n=44) toplam 143 yan etki bildirildi. On üç hastada (%9) grade 3 yan etki gözlenirken, en sık yan etkiler yorgunluk (%32), enfeksiyon (%12,3), kaşıntı (%8,7), ateş (%9) ve döküntü (%7,2) oldu (Tablo 3). Sadece 4 hastada ciddi yan etkiye bağlı nivolumab kesildi (otoimmün ensefalit, pulmoner yan etki, 2 hastada graft versus host hastalığının kötüleşmesi) ve kabul edilebilir bir yan etki profile gözlendi.

Altı aylık genel sağkalım %91.2 (%95 güven aralığı:0.83-0.96) ve progresyonsuz sağkalım %77.3 (%95 güven aralığı:0.66-0.85) olarak tespit edildi. Yanıt elde edilen hastaların %17'sinde (n=8) progresif hastalık gözlendi (16 CR'ın 2'si ve 32 PR'ın 6'sı). Takiplerde 10 hasta ölürken, 4 hasta erken radyolojik değerlendirme yapılmadan once kaybedildi; diğer bir hastanın kaybının tedaviye bağlı olduğu tespit edildi.

Çalışmamız, klinik araştırma dışı günlük hasta tedavi sonuçlarını içeren ilk araştırmadır. Mevcut souçlar, median 7 ay takip süresini içermektedir. Kongrede, median yaklaşık 9 aylık takip sonuçlarının sunulması planlanmaktadır.

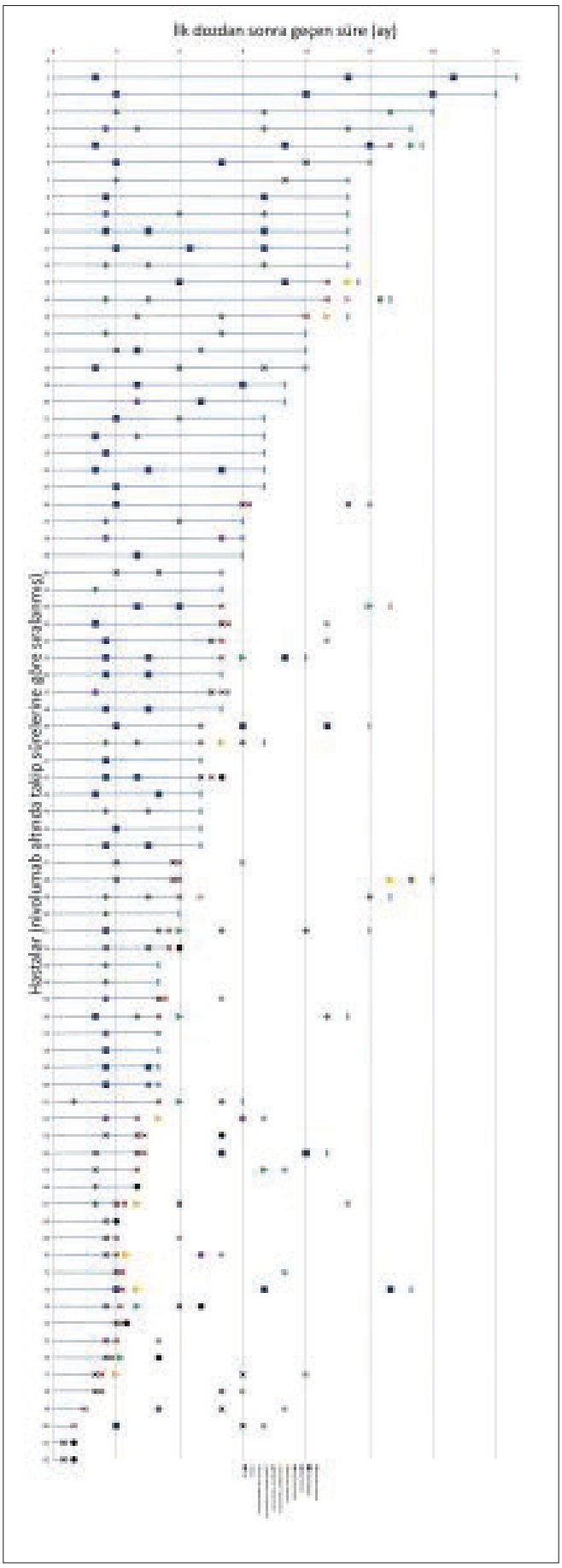
Sonuç: Brentuximab vedotine refrakter kHL hastaları için nivolumab, yeni bir seçenek oluşturmaktadır ve transplantasyona geçiş için köprü tedavi olarak kullanılablir, ancak bu durumda toksisitede artış gözlenebilir.



Kaynaklar

1. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. NEnglJMed 2015 372 311-319
2. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. LancetOncol 2016 17 1283-1294
3. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. JClinOncol 2017 Jul 1;35(19):2125-2132

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, nüks/refrakter hastalık, programmed death 1 (PD-1) bloker, nivolumab.



Tablo 1. Demografik veriler, hastalık ve yanıt özellikleri (n=82)

Median yaş, yıl		30 (18-75)
Kadın/Erkek		48 / 34
ECOG ≤1		73 (%89)
B symptomu bulunan		40 (%49)
Evre 3-4 hastalık		55 (%81)
Daha önce alınan tedavi median sayısı		5 (2-11)
	5 veya daha fazla	47 (%57)
Daha önce kök hücre nakli uygulaması		57 (%70)
	Otolog	55 (%67)
	Allogeneik	16 (%30)
Daha önce brentuximab vedotin (BV) tedavisi		63 (%77)
	BV'ye refrakter	40 (%66)
Nivolumab altında median takip (ay)		7 (1-22)
Nivolumab median siklus sayısı		12 (1-40)
Erken yanıt (tedavinin ≤12. haftası)		
	CR	16 (%21)
	PR	32 (%43)
	SD	8 (%11)
	PD	19 (%25)
Geç yanıt (tedavinin ≥16. haftası)		
	CR	16 (%26)
	PR	21 (%34)
	SD	2 (%3)
	PD	23 (%37)

Tablo 2. Allo-ST'ye geçiş yapan hastaların gidişatları ve gözlenen yan etkiler

Hasta No	*Tx öncesi hastalığın durumu*	*Nivolumab siklus (n)*	*Allo-tx*	*Nivolumabın kesilmesi ve transplant arasındaki gün sayısı*	*Yan etkiler*	*Tedavi*	*Gidişat*
5	PR	32	Akraba - tam uyumlu	20	Yok		Hayatta, post-transplant D+7
14	CR	26	Haploidentik	30	Grade 2 cilt GVHD	Steroid	CR, post-transplant +2nd ay
32	PR	18	Akraba - tam uyumlu	190	Yok		Hayatta, post-transplant D+21
35	PR	18	Akraba - tam uyumlu	28	Grade 4 cilt GVHD	Steroid ve MMF'ye dirençli; ekstracorporeal fotoferez uygulanıyor	PR, post-transplant +2. ay
49	CR	6	Haploidentik	30	Yok		CR, post-transplant +10. ay
51	CR	10	Akraba - tam uyumlu	25	Kronik akciğer GVHD	Ekstracorporeal fotoferez	CR, post-transplant +11. ay
56	CR	9	Akraba - tam uyumlu	25	Grade 1 geç gelişen cilt GVHD	Lokal steroid	CR, post-transplant +10. ay
61	CR	9	Akraba - tam uyumlu	51	Yok		CR, post-transplant +2. ay
65	PD	9	Akraba - tam uyumlu	90	Yok		Hayatta, post-transplant +1. ay
73	PD	7	Akraba dışı - 9/10 uyumlu	125	Grade 4 cilt GVHD	Steroide dirençli	2. ayda PR; ancak cilt GVHD ve sepsise bağlı hasta kaybedildi
76	PD	5	Akraba - tam uyumlu	15	Septik şok		11. günde septik şok ve hasta kaybedildi

Tablo 3. İlaca bağlı yan etki analizi

Yan etki	*Grade 1*	*Grade 2*	*Grade 3*
Yorgunluk	20 (%25)	4 (%5)	1 (%1.2)
Kaşıntı	5 (%6)	2 (%2.5)	1 (%1.2)
Ateş	5 (%6)	3 (%3.7)	
Döküntü	5 (%6)	1 (%1.2)	
Otoimmün pnömonitis		6 (%7.4)	1 (%1.2)
Anemi	5 (%6)	2 (%2.5)	
İştahsızlık	3 (%3.7)	1 (%1.2)	1 (%1.2)
Bulantı	4 (%5)	1 (%1.2)	
Pnömoni	5 (%6)		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	5 (%6)		
Ağrı (tüm ağrılar)	5 (%6)		
Stomatit	1 (%1.2)	1 (%1.2)	2 (%2.5)
Hipotiroidi	2 (%2.5)	2 (%2.5)	
Tümör ağrısı		1 (%1.2)	2 (%2.5)
Nötropeni	3 (%3.7)	1 (%1.2)	
İshal	1 (%1.2)	2 (%2.5)	
Lenfopeni	2 (%2.5)	1 (%1.2)	
Transaminaz yüksekliği	3 (%3.7)		
Trombositopeni	1 (%1.2)		1 (%1.2)
Kramp	2 (%2.5)		
Kreatinin yüksekliği	2 (%2.5)		
Hipofosfatemi	2 (%2.5)		
Hipokalsemi	2 (%2.5)		
Ödem	2 (%2.5)		
Ensefalit			1 (%1.2)
GVHD kötüleşmesi			2 (%2.5)
Pankreatit			1 (%1.2)
İnfüzyon hipersensitivitesi	1 (%1.2)		
Hiperkalsemi	1 (%1.2)		
Skrotal ağrı	1 (%1.2)		
Başağrısı	1 (%1.2)		
Karın ağrısı	1 (%1.2)		
Jinekomasti	1 (%1.2)		
Görme problemi	1 (%1.2)		
Periferal nöropati	1 (%1.2)		
Artrit	1 (%1.2)		

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-22 *Referans Numarası:438*

HEMOFİLİ HASTALARINDA MAJÖR CERRAHİ GİRİŞİMLERİN YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Veysel Suzan[1], Ahmet Emre Eşkazan[2], Deniz Özmen[2], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Dilek Keskin[2], Sevil Sadri[2], Selin Berk[2], Işıl Erdoğan Özünal[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2]

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

Giriş-Amaç: Hemofili hastalarında cerrahi girişimlerin yönetimi önemli bir sorundur. Hemostazı sağlamak için uygun faktör seviyelerine ulaşılmadan yapılan cerrahiler önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak cerrahi işlemlerin başarısı tek başına eksik olan faktörün uygulanmasından ibaret olmayıp girişim öncesi ve sonrası dönemde laboratuvar izlemi ile hasta bakımı ve rehabilitasyonu da son derece önemlidir. Bu nedenle hemofili hastalarının cerrahi işlemleri multidisipliner yaklaşımı sağlayabilecek şekilde 'Hemofili Tedavi Merkezi' niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. Çalışmamızın amacı bilim dalımızda takip edilen hemofilik hastaların majör cerrahi girişim (MCG) sonuçlarının irdelenmesidir.

Yöntem: Polikliniğimizden takipli hemofili hastalarının 2004-2017 yılları arasındaki MCG'leri geriye dönük olarak incelendi. MCG öncesi bazal faktör düzeyi ölçümü, inhibitör taraması ve gerektiğinde titre ölçümü, aPTZ, tam kan sayımı, kan grubu, karaciğer fonksiyon testleri ve yapılan hemostaz planı kaydedildi. Hastalar, ayrıca hemofili dışındaki kronik hastalıkları, geçirdikleri cerrahi girişimlerin cinsi, operasyon sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar ve tedavi değişiklikleri açısından irdelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın (37 hemofili A, 2 hemofili B) 20'si ağır, 7'si orta, 12'si ise hafif hemofiliydi. MCG yapıldığında ortanca yaş 37 (20-61)'ydi. İki hastada 3, 6 hastada 2, 31 hastada ise 1 olmak üzere toplam 49 MCG yapılmıştı. İnhibitörü bulunan 4 hastaya (3 yüksek, bir düşük titreli) toplam 6 MCG uygulandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Operasyonlar ile ilgili detaylar Tablo 2'de özetlenmiştir. Genel cerrahi (n=15) ve ortopedi (n=10) operasyonları en sık uygulanan MCG'lerdi. Toplamda 6 MCG'de (%12) komplikasyon görüldü ve bir hasta kaybedildi. Kaybedilen hasta eksternal iliak arter rüptürü öntanısıyla acil cerrahiye alınmıştı. Hastanın inhibitör (+) olması sebebiyle baypas edici ajanlar kullanıldı ve hasta 12.günde sepsisten kaybedildi. İnhibitör (+) hastalardaki diğer 5 işlemde ise komplikasyon izlenmedi. İnhibitörü olmayan hastalardaki 43 MCG'de 5 komplikasyon görüldü. İki ortopedik cerrahide eklem içine kanama, 1 genel cerrahi hastasında kolesistektomi sonrası perihepatik hematom ve 2 ürolojik cerrahi geçiren hastada da drenden kanama komplikasyonu görüldü. Bu komplikasyonlar ek faktör replasmanı ve transfüzyonlarla kontrol altına alındı.

MCG'lerin 15'i cerrahi öncesi faktör profilaksisi alırken 34'ü almamıştı. Sadece baypas cerrahisi olan 1 hastaya replasman tedavisi infüzyon olarak uygulanmış, diğerlerine bolus olarak verilmişti. Faktör türü verisine erişilebilen MCG'lerin (n=36) 26'da plazma, 5'inde rekombinant, beş girişimde ise plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak uygulanmıştır. Post-operatif hemostaz planı ortopedik cerrahilerde ortalama 21 gün, ortopedi dışı cerrahilerde ise ortalama 14 gün olarak yapılmıştı. Ortopedi hastalarında fizik tedavi planına göre faktör replasmanına devam edildi. İnhibitör (-) hemofili A tanılı hastadaki 8 ortopedi girişiminde ortalama 951 IU/kg, 27 ortopedi dışı girişiminde ortalama 453 IU/kg faktör kullanılmıştı. Düşük titreli inhibitör (+) 1 hasta faktör VIII konsantresiyle opere olmuştu. Yüksek inhibitörlü 1 hastada aktive protrombin kompleks konsantreleri (APCC) ve aktifleşmiş rekombinant faktör VII (rFVIIa) beraber, 4 hastada sadece APCC kullanılmıştı. İnhibitör (-) 2 hemofili B hastasında ortalama 612 IU/kg faktör kullanılmıştı.

Sonuç: Kırk dokuz MCG'nin 6'sında (%12) komplikasyon görüldü. Hermans ve arkadaşlarının 2009 yılında yazdıkları derlemede 1114 hemofilik hastada yapılan 1328 girişimde kanama komplikasyonu % 9,9 olarak tespit edilmiştir. Günümüzde yüksek saflıkta, viral enfeksiyon açısından güvenli faktör konsantrelerine ulaşımın kolaylaşması ve hemofili tedavi merkezlerindeki multidisipliner çalışmayla MCG daha güvenli hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili; Hemofili A; Hemofili B; Majör Cerrahi; İnhibitör

Tablo 1. Hemofili tipi, derecesi ve inhibitör durumuna göre hasta ve ameliyat sayıları.

Parametre	Hasta Sayısı, n	Operasyon Sayısı, n
Hemofili A	37	46
Ağır	20	27
İnhibitör negatif	16	21
İnhibitör pozitif	4	6
Orta	6	6
Hafif	12	13
Hemofili B	2	3
Ağır	1	2
Orta	1	1
TOPLAM	39	49

Tablo 2. Ameliyatların türü ve komplikasyon ilişkisi (İnhibitörü olan hastalarda parantez içindeki inhibitör titresi operasyon öncesine ait güncel sonucu içermektedir).

Ameliyat	Operasyon sayısı	Komplikasyon	Hemofili A		Hemofili B
			İnhibitör negatif	İnhibitör pozitif	
Genel cerrahi	15	1	14	-	1
Ortopedi	10	2	8	2 (39-78 BU/ml)	-
Üroloji	6	1	6	-	-
Beyin cerrahisi	5	-	3	-	2
Kalp damar	4	1	3	1 (18 BU/ml)	-
Üroloji ve genel cerrahi	3	1	3	-	-
Kulak burun boğaz	3	-	2	1 (65 BU/ml)	-
Ortopedi ve üroloji	1	-	-	1	-
Plastik cerrahi	1	-	-	1(<3 BU/ml)	-
Göz	1	-	1	-	-
TOPLAM	49	6	40	6	3

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

SS-23

Referans Numarası:348

PEDİATRİK ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE FARKLI KÖK HÜCRE KAYNAKLARININ BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Meltem Özgüner[1], Tekin Aksu[1], Pamir Işık[1], Yasin Köksal[1], İkbal Bozkaya[1], Namık Özbek[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi*

Amaç: Birincil amaç; Pediatrik allojenik kök nücre nakillerinde, Granülosit Koloni Uyarıcı faktör (Granulocyte Colony Stimulating Factor: G-CSF) ile uyarılan Kemik iliği (G-Kİ)ve G-CSF sonrası Periferik kan (G-PK) kaynaklı hematopoetik kök hücrelerin (HKH) biyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

İkincil amaçlar; İki farklı kaynaktan elde edilen HKH ürünlerinin hücre içerikleri (CD34+,TNC,MNC) ve nakil sonrası engraftman süreleri ve GVHH oranları açısından karşılaştırılması

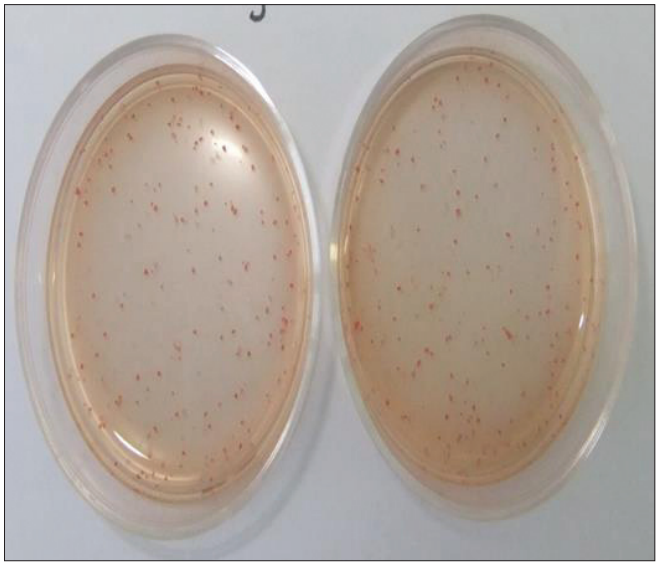
Gereç ve yöntem: 20 sağlıklı G-PK ve 15 sağlıklı G-Kİ kaynaklı Hematopoetik Kök Hücrelerin koloni oluşturma potansiyellerini değerlendirmek için yarı-katı kültür ortamında 14-18 gün inkübasyon süresi sonrasında koloni oluşturma analizi (Colony Forming Assay: CFU-Assay) gerçekleştirildi. Her iki kök hücre kaynağının oluşturduğu eritrosit koloni (CFU-E, BFU-E), granülosit-monosit koloni (CFU-GM) ve karışık koloni-granülosit-eritrosit-monosit-megakaryosit (CFU-GEMM)sayıları ve potansiyelleri karşılaştırıldı. Ayrıca, her iki kaynaktan elde edilen ürünlerin ortalama CD34+,TNC,MNC total sayıları ve alıcı kilosuna göre dozları, engraftman süreleri ve GVHH oranları geriye dönük dosya tarama bilgileri kullanılarak karşılaştırıldı. Ürün biyolojik özellikleri ile klinik veriler arasında korelasyon analizi yapıldı.

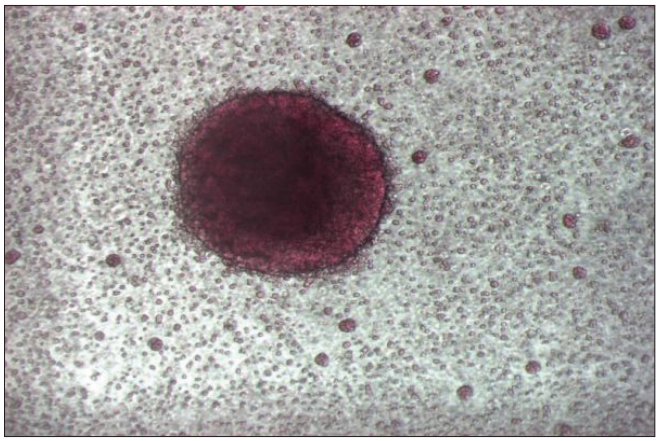
Bulgular: G-PK kaynaklı ürünler, G-Kİ kaynaklı HKH ürünleri ile karşılaştırıldığında total ürün hacmi düşük olmasına rağmen total CD34+, TNC, MNC sayıları ve alıcı kilosuna göre dozları yüksek bulundu. Her iki grubun koloni oluşturma potansiyelleri değerlendirildiğinde G-PK grubunda özellikle BFU-E (152 vs 111) ve CFU-GM (146 vs 73) kolonileri olmak üzere koloni oluşturma potansiyellerinin ortalamasının yüksek olduğu saptandı. Nötrofil engraftman süreleri karşılaştırıldığında G-PK grubunda ortalama 13.gün (median:12. gün), G-Kİ grubunda ortalama 15. gün (median:14. gün) hesaplandı, istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Akut GVHH oranları G-PK grubunda %22, G-Kİ grubunda %25; kronik GVHH oranları sırasıyla %33 ve %16 bulundu.

Sonuç: G-Kİ ve G-PK kaynaklı HKH'lerin biyolojik özellikleri karşılaştırıldığında G-PK kaynaklı HKH'lerin koloni oluşturma potansiyellerinin yüksek olduğu saptandı. Bu yüksekliğin ürün içerisindeki CD34+ hücre sayısının ve oranının yüksekliğinden kaynaklandığı değerlendirildi. Benzer klinik özellikleri olan hasta grubunda; G-Kİ kaynaklı ürünlerin HKH sayı ve oranı düşük olmasına rağmen nakil sonrası nötrofil engraftman süresi açısından anlamlı fark olmaması G-Kİ kaynaklı ürünlerin kemik iliği stromasındaki mezenkimal kök hücreler ve hematopoetik progenitör hücreler açısından da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Kemik iliği (uyarılmamış) ve periferik kan kaynaklı ürünlerin lenfosit içeriklerini ve klinik verilerini karşılaştıran pek çok yayın bulunmasına rağmen özellikle pediatrik gruplarda iki farklı kaynağın biyolojik özelliklerini karşılaştıran yayına rastlanmamıştır.

Pediatrik allojenik HKH nakillerinde G-PK kaynaklı ürünlerin hücre içeriği ve koloni oluşturma potansiyelleri, engraftman süreleri değerlendirildiğinde üstünlükleri olmasına rağmen G-Kİ kaynaklı ürünlerin aynı engraftman sürelerinde GVHH oluşturma riskinin azlığı sebebiyle özellikle pediatrik allojenik HKH nakillerinde öncelikli düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: hematopoez, G-CSF, hematopoetik kök hücre nakli, CFU-Assay





■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-24

Referans Numarası:199

KRONİK MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLİ HASTALARDA RUKSOLİTİNİB ETKİNLİK VE GÜVENLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ VE GERİYE DÖNÜK ÇALIŞMA

Nur Soyer[1], Mehmet Turgut[2], İbrahim Haznedaroğlu[3], Fergün Yılmaz[4], İsmet Aydoğdu[5], Ali Pir[6], Volkan Karakuş[7], Gökhan Özgür[8], Cem Kiş[9], Funda Ceran[10], Gül İlhan[11], Melda Özkan[12], Müzeyyen Arslaner[13], İdris İnce[13], İrfan Yavaşoğlu[14], Füsun Gediz[4], Mehmet Sönmez[6], Birol Güvenç[9], Gülsüm Özet[10], Emin Kaya[12], Filiz Vural[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Celal Bayar Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[6]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[8]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[10]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[12]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[13]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[14]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Ruksolitinib, semptomatik splenomegalisi olan orta veya yüksek risk grubundaki myelofibrozis (MF) hastalarında endikasyonludur. Bu çalışmada kronik myeloproliferatif neoplazi (KMPN) tanılı hastalarda ruksolitinibin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Türkiye'de 14 merkez bu çalışmaya katıldı. Ruksolitinib ile tedavi edilen 132 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Yüz otuz iki hastanın 72'si (%54.5) erkek ve 60'ı (%45.5) kadındır. Tanıda ortanca hasta yaşı 58'dir (26- 83). Hastaların 20'si (%15.2) post-ET MF, 32'si (%24.2) post-PV MF ve 80'i (%60.6) PMF tanısı ile takipteydi. Ailede KMPN öyküsü olan hasta yoktu. Hastaların % 63.6'sında hepatomegali, %31'inde kaşıntı, %26.5'inde minör nörolojik semptomlar ve %81'inde konstitüsyonel semptomlar saptandı. Tanıdan önce tromboz öyküsü hastaların %15.2'sinde ve kanama %8.3'ünde mevcuttu. Sadece 2 hastada eşlik eden kanser öyküsü vardı. Antiplatelet, androjen, steroid, eritrosit stimule edici ajanla tedavi sırasıyla hastaların %59.9'u, %12.1'i, %7.6'sı ve %2.3'ünde mevcuttu. Splenektomi hastaların %3.8'inde yapılmıştı. JAK2 ve MPL mutasyon pozitifiliği sırasıyla hastaların % 66.9 ve % 14.6'sında saptandı. Sitogenetik analiz 31 hastada yapılmıştı, 23'ü normal ve 8'i kompleks karyotipe sahipti. Lösemik dönüşüm 6 (%4.5) hastada izlenmişti. Sadece 1 hastaya allojeneik kök hücre nakli yapılmıştı. Ortanca lökosit, trombosit (x103/µl) ve hemoglobin değerleri sırasıyla 10.75 (0.8-61.3), 346 (42- 1920) ve 10.8 (6. 6- 20.7) gr/dL idi.

Tüm hastalar ilk basamak sitoredüktif tedavi almıştı. En sık kullanılan ilk basamak tedavi hidroksiüreydi (%85.2). Anagrelid (18 hasta) ve interferon (14 hasta) en sık kullanılan ikinci basamak tedavilerdi. Sekiz hasta üçüncü basamak ilaç kullanmıştı ve en sık kullanılan ajan interferondu.

Yirmi hasta çeşitli nedenlerle kaybedilmişti. Ölüm nedenleri 10 hastada pnömoni/sepsis, 1 hastada myokard infarktüsü, 1 hastada akut respiratuar distres, 1 hastada kanama ve 1 hastada kolanjiosellüler karsinom idi.

Ortanca ruxolitinib başlama dozu 30 mg (10-40) idi. Doz değişikliği 89 hastanın 39'unda (43.8) yapılmıştı. Yüz beş hastanın 41'inde (%39) yan etki gelişmişti. Otuz beş (%33.3) hastada hematolojik ve 18 hastada (%17.1) non-hematolojik yan etki mevcuttu. Hematolojik yan etkiler olarak 21 hastada anemi, 19 hastada trombositopeni saptanmıştı. Non- hematolojik yan etkiler olarak infeksiyon (4 hasta), karaciğer enzimlerinde artış (4 hasta), halsizlik (4 hasta), zona zoster (2 hasta), karın ağrısı (2 hasta), döküntü (1 hasta) ve baş dönmesi (1 hasta) izlendi.

Konstitüsyonel semptomları olan 107 hastanın 88'inde (%82.2) semptomlarda düzelme saptandı. Ruksolitinib tedavisi öncesi ve sonrası dalak boyutu sırasıyla 220 (110- 350) mm ve 193 (110- 270) mm olarak izlendi.

Tartışma: Hastalarımızda ruksolitinib tedavisi sonrası dalak boyutunda azalma olduğu ve konstitüsyonel semptomların düzeldiği gözlendi. Yan etki oranı ve izlenen yan etkiler literatür ile uyumluydu. Ruksolitinib KMPN'li hastalarda etkili ve güvenli bir tedavidir.

Anahtar Kelimeler: ruksolitinib, etkinlik, güvenlik

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-25

Referans Numarası:399

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMASI

Önder Arslan[1], Ayşe Eser Elçin[2], Erden Atilla[3], Şükran Şeker[2], Pınar Baydın[2], Mehmet Gündüz[4], Mehmet Özen[5], Ulaş Darda Bayraktar[6], Osman İlhan[1], Meral Beksaç[1], Yaşar Murat Elçin[7], Günhan Gürman[8]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi
[2]Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi; Baylor College Of Medicine, Center For Cell And Gene Therapy
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi; Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi; Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]University Of Texas Md Anderson Cancer Center; Memorial Şişli Hastanesi
[7]Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi; Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü

Giriş: Son yıllarda başarılı sonuçları sunulan haploidentik kök hücre nakli (HKHN) verici bulunamayan hematolojik maligniteli hastalarda bu sorununu ortadan kaldırma potansiyeli olan alternatif bir tedavi yöntemidir. Ancak en önemli sorunlardan biri bu uygulama sonrası görülen artmış graft vs host hastalığı (GVHH) insidansıdır. Bu çalışmanın amacı, mezenkimal kök hücre (MKH)'nin HKHN'nde GVHH'nin önlenebilmesine ve engraftman başarısına katkısını gözlemlemektir. HKHN başarısının artmasıyla, yaygın kullanım alanı bulması HLA uyumlu verici bulunamayan hastalar için önemli bir gelişme olacaktır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya, hematolojik malignitesi nedeniyle başvuran, HKHN endikasyonu konulan gönüllü 18 hasta seçilmiş, fakat 6 hasta dahil edilebilmiştir. MKH'lerin vericilerin kemik iliğinden izolasyonu, çoğaltılması ve saklanması Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü GMP (iyi üretim uygulamaları) Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Hastalara uygulanan hazırlık rejimleri tablo 1 de özetlenmiştir. Hematopoetik kök hücre infüzyonları, nakillerin sıfırıncı günlerinde vericilerden kemik iliği harvestı ile alınmıştır. Daha önce donörden alınarak zenginleştirilen MKH +6. günde infüze edilmiştir. Posttransplant siklofosfamid (Cy) 50mg/kg/gün, mikofenolat mofetil ve tacrolimus, ile GVHH proflaksisi sağlanmıştır. Hastalar nakil sonrası; engraftman, GVHH, tedavi ilişkili mortalite ve sağkalım yönünden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 6 yüksek riskli erkek hastanın (5 AML, 1 ALL) median yaş ortalaması 49 (26-66)'dur. Hasta özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Median transfüze edilen CD34+ hücre ve MKH sayıları 1.73x106/kg (0.94-3x106/kg) ve 1.25x106/kg (1-2.5x106/kg) dır. Hastaların hiçbirinde HKHN ve MKH nakli yapılırken erken dönemde majör veya minör komplikasyon gelişmemiştir. Bir hasta haricinde tüm hastalarda nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlanmıştır (83%). Median nötrofil ve trombosit engraftman süreleri 21 (16-25) ve 27 (19-33) gündür. Engraftman olmayan hastaya ek kök hücre verildikten sonra engraftman olmuştur. Hastaların 3'ünde (%50) GVHH gelişmiş, tüm hastalarda tedaviye yanıt alınmıştır. Grade I-II ve grade III-IV GVHH insidansları %33 ve %17'dir. Nüks gelişen 3 hastadan (50%) 2'sine kurtarma tedavisi verilmiştir. Çalışmanın sonunca ilk bir yılda 4 hasta ex olmuştur. Ortanca sağkalım 6 aydır (3-15 ay) (Tablo 2).

Sonuçlar: HKHN'de MKH uygulaması erken dönemde önemli komplikasyon yaratmamıştır. Liu ve ark (2011) yaptığı 55 hastalık çalışmada da MKH infüzyonuna bağlı erken ve uzun dönemde ortaya çıkan toksik yan etki saptanmamıştır. Diğer HKHN çalışmalarına belirtildiği gibi engraftman oranı (%83) ve süresi benzerdir. Bu çalışmada, MKH uygulamasının engraftmana bir katkısının olmadığı düşünülmüştür. Buna rağmen, literatürdeki farklı bir çalışmada MKH uygulamasıyla engraftmanın kalıcı olarak arttığı belirlenmiştir (Ball ve ark. 2007). Bu çalışmada, diğer çalışmalarla benzer şekilde şiddetli GVHH sıklığının MKH uygulamasıyla azaldığı düşünülmüştür. Uygulamanın hastalık nüksü, infeksiyon oranları ve sağkalım açısından değerlendirilebilmesi için olgu sayısı yetersizdir. MKH'nin, HKHN'de engraftman başarısında ve GVHH önlenebilmesinde etkinliğinin gösterilmesi için hasta sayısının arttırılması gereklidir.

Bu çalışma Tübitak 1003, SB0103 Hücresel Tedavi Ürünlerinin Geliştirilmesi Çağrısı tarafından 213S196 proje no ve 213S203 alt proje no ile desteklenmekte ve ilk sonuçları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: mezenkimal kök hücre, haploidentik kök hücre nakli

Hasta No	Cinsiyet /Yaş	Tanı/Risk Durumu	Nakil öncesi Hastalık Durumu	Hazırlık Rejimi	Verici	HKN nakli sırasında verilen CD34+ hücre(/kg) /TNC miktarı (/kg)	Verilen MKH miktarı (/kg)
1	E/28	AML/Yüksek riskli (MDS'ye ikincil AML)	1. TR	Flu-Bu-TBI	E/Babası	$3.0x10^6$/$3.1x10^8$	$2.5x10^6$
2	E/57	ALL/yüksek risk	MRD	Flu-Bu-TBI	E/Kardeşi	$1.03x10^6$/$2.42x10^8$	$1x10^6$
3	E/66	AML/yüksek risk (MDS'ye ikincil AML)	1.TR	Flu-Bu-TBI	K/Kızı	$0.94x10^6$/$1.5x10^8$	$1x10^6$
4	E/58	AML/yüksek risk	MRD	Flu-Bu-TBI	K/Kızı	$2.68x10^6$/$5.2x10^8$	$1x10^6$
5	E/56	AML/yüksek risk	2.TR	Flu-Bu-TBI	E/Oğlu	$1.01x10^6$/$5x10^8$	$1x10^6$
6	E/26	AML/yüksek risk (FLT3+)	2.TR	Flu-Cy-TBI	E/Babası	$1.7x10^6$/$8.24x10^8$	$1x10^6$

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hasta özellikleri

Hasta No	Nötrofil engraftman günü (>500x10^9/L)	Trombosit engraftman günü (>20x10^9/L)	Graft vs Host Hastalığı bölge/derece	Graft vs Host Hastalığı tedavi/yanıt	Nüks/ Zaman	Hayatta/Ex/ Neden	Sağkalım
1	16.gün	19.gün	Cilt/derece II Karaciğer/derece III Gastrointestinal/ derecelI	IV steroid, kalsinörin inhibitörü/+	Nüks 12.ay	Hayatta	15 ay
2	24.gün	33.gün	-		Nüks 6.ay	Exitus /Nüks	6 ay
3	19.gün	27.gün	Gastrointestinal/III Cilt/I	IV steroid/+	-	Exitus/ Enfeksiyon (Aspergillus, Mucor)	4 ay
4	25. gün	31.gün			-	Exitus/ Enfeksiyon (Mucor)	4 ay
5	-	-	Gastrointestinal/III	IV steroid, JAK2 inhibitörü/+	-	Hayatta	5 ay
6	22.gün	25.gün	-	-	Nüks 2. ay	Exitus /Nüks	3 ay

Tablo 2. Çalışmaya dahil olan hastaların nakil sonrası durumları

Hasta No	Cinsiyet /Yaş	Tanı/Risk Durumu	Nakil öncesi Hastalık Durumu	Hazırlık Rejimi	Verici	HKN nakli sırasında verilen CD34+ hücre(/kg) /TNC miktarı (/kg)	Verilen MKH miktarı (/kg)
1	E/28	AML/Yüksek riskli (MDS'ye ikincil AML)	1. TR	Flu-Bu-TBI	E/Babası	$3.0x10^6$/$3.1x10^8$	$2.5x10^6$
2	E/57	ALL/yüksek risk	MRD	Flu-Bu-TBI	E/Kardeşi	$1.03x10^6$/$2.42x10^8$	$1x10^6$
3	E/66	AML/yüksek risk (MDS'ye ikincil AML)	1.TR	Flu-Bu-TBI	K/Kızı	$0.94x10^6$/$1.5x10^8$	$1x10^6$
4	E/58	AML/yüksek risk	MRD	Flu-Bu-TBI	K/Kızı	$2.68x10^6$/$5.2x10^8$	$1x10^6$
5	E/56	AML/yüksek risk	2.TR	Flu-Bu-TBI	E/Oğlu	$1.01x10^6$/$5x10^8$	$1x10^6$
6	E/26	AML/yüksek risk (FLT3+)	2.TR	Flu-Cy-TBI	E/Babası	$1.7x10^6$/$8.24x10^8$	$1x10^6$

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-26 *Referans Numarası:218*

ÇOCUKLUK ÇAĞI T-ALL HASTALARINDA PTEN VE AKT1 VARYASYONLARI

Fulya Küçükcankurt[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Yücel Erbilgin[1], Zeynep Karakaş[2], Tiraje Celkan[3], Nazan Sarper[4], Gönül Aydoğan[5], Didem Atay[6], Çetin Timur[7], Uğur Özbek[8], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[5]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi,çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[6]Acıbadem Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[7]Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[8]Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

PI3K/AKT yolu sinyalleri hücre büyümesi, çoğalması ve sağ kalım gibi birçok hücresel fonksiyonu kontrol eder. PI3K/AKT yolu genlerindeki varyasyonlar ve anlatım bozukluklarının akut lösemilerde tedavi yanıtı ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Bu çalışma kapsamında, çocukluk çağı T-ALL hastalarında *AKT1* (ekzon 2) ve *PTEN* (ekzon 7 ve 8) sıcak bölge varyasyonları ve gen anlatım düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada %80 ve üzeri kemik iliği blast yükü olan çocukluk çağı T-ALL hastalarının (n=50) tanı zamanı örnekleri kullanılmıştır. Medyan yaş 8 (0,5-18 yıl) dir. EGIL sınıflandırmasına göre hastalar immatür (n=20), kortikal (n=17), matür (n=4) olarak gruplandırılmıştır, dokuz hasta sınırlı immün belireçlar nedeni ile sınıflandırılamamıştır. Hastaların genel sağ kalım medyan 27 ay, hastalıksız sağ kalım medyanı ise 15 aydır. Kontrol grubu olarak sağlıklı kemik iliği (n=3), sağlıklı timosit örnekleri (DP Total, DP3+, DP3- ve SP) ve T-ALL hücre hattı (JURKAT ve MOLT4) kullanılmıştır. *AKT1* ekzon 2 ve *PTEN* ekzon 7 ve 8 varyasyonları için DNA örnekleri amplikon yeni nesil dizileme (454 FLX Gs Junior) ile dizilenmiş ve AVA yazılımı ile analiz edilmiştir. *AKT1* ve *PTEN* gen anlatım düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı PZR ile analiz edilmiştir. Relatif kantifikasyon ile gen anlatım düzeyleri belirlenmiştir. Kontroller ile karşılaştırma analizlerinde Mann- Whitney U testi, survi analizinide Kaplan-Meier kullanılmıştır.

Elli hastanın 3 tanesinde (%6) *PTEN* geninde varyasyonlar (novel p.R233Pfs*7, p.G235Kfs*21, p.P246_L247insR ve tanımlanmış p.Q261*) saptanmıştır. Hastaların %10'unda ise *AKT1* geninde 2 adet intronik varyasyon (rs2494748, rs2494749) saptanmıştır. *PTEN* gen anlatımı sağlıklı timositlere göre anlamlı farklılık göstermezken (immatür p=0,35 ; kortikal p=0,19 ; matür p=0,80), *AKT1* geni immatür (p=0,0003) ve kortikal (p=0,0007) fenotipe sahip hastalarda sağlıklı timositlere göre anlamlı derecede artmıştır. Hastalardaki *PTEN* ve *AKT1* gen anlatımı, tanı anı lökosit sayılarına, yaşa, cinsiyete, organ tutulumlarına, MSS tutulumuna göre anlamlı farklılık bulunamamıştır. Varyasyon saptanan hastalar klinik olarak incelendiğinde; H7; 3,5 yaşında ve kortikal dönem T-ALL fenotipine sahiptir. H27; 7 yaşında ve immatur fenotipe sahip bir hastadır, mediasten tutulumu ve nüks hikayesi vardır. H48; 12 yaşında ve kortikal dönem fenotipe sahip bir hastadır. Nüks hikayesi yoktur ve orta risk grubunda tedavi edilmektedir.

PTEN ve *AKT1*, T hücrelerinin survi ve proliferasyonunda önemli rol oynar ve bu genlerdeki fonksiyon kaybı, T hücrelerin malign transformasyonuna neden olabilir. *PTEN* varyasyonları nadir gözükmekle beraber bu çalışmada saptanan varyasyonlar *PTEN*'in tümör baskılayıcı aktivitesinin gerçekleştiği bölgededir. *PTEN,* varyasyonlar nedeniyle tümör baskılayıcı aktivitesini tam olarak gösteremediği düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda T-ALL hastalarında *AKT1*'in aşırı anlatımı, azalmış kemoterapi yanıtı, azalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda *AKT* anlatımı yüksek olan hastalarda genel sağkalım (p=0,45) ve hastalıksız sağkalım (p=0,58) oranları azalırken, kemoterapi yanıtları gen anlatımlarına göre değişmemiştir(p=0,85 p= 0,86).

PI3K/AKT/mTOR/PTEN inhibitörleri lösemilerin de dahil olduğu bir grup hastalıkta umut vaat edicidir, hastalarda saptanan aktive edici varyasyonlar veya gen anlatımı değişikliklerinin belirlenmesi alternatif tedavilere uygun hastaların belirlenmesinde yarar sağlayıcıdır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 48185) ve İstanbul Kalkınma Ajansı, Geleceğe Yatırım: BİYOBANKA projesi (Proje No: TR10/15/YNK/0093) tarafından desteklenmiştir

Anahtar Kelimeler: T-ALL, PTEN, AKT, yeni nesil dizileme, gen anlatımı

SS-27

Referans Numarası:450

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN MİYOKARD FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN "SPECKLE EKO" VE "DOKU DOPPLER" İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Betül Pehlivan[1], İbrahim İlker Çetin[1], Hazım Alper Gürsu[1], Emine Azak[1], Utku Pamuk[1], Namuk Yaşar Özbek[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Suam*

Giriş- Amaç: Demir eksikliği çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. "Speckle tracking" ekokardiyografi (STE), maruz kaldığı yüklenme koşulları ile miyokardda oluşan deformasyonu değerlendirmektedir(1). Doku Doppler görüntüleme (DDG) ise miyokardiyal hız ve zaman aralıklarını göstererek, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını global olarak değerlendirir(2). Çalışmamızın amacı çocuklarda demir eksikliği anemisinin (DEA) miyokardiyal deformasyona ve fonksiyonlara etkisinin STE ve DDG ile değerlendirilmesidir.

Metot: Çalışmaya hastanemiz pediatri polikliniklerinde DEA tanısı konulan 40 hasta (ortalama yaş 2.5, 19 kız/21 erkek) alındı (Grup 1). Demir eksikliği anemisi tanısı için WHO kriterleri kullanıldı.(3) Bu hastalardan 24'ünün DEA tedavi edildikten sonra da tetkikleri tekrarlandı (Grup 2). Kontrol grubu olarak 20 sağlam çocuk (ortalama yaş 3.6, 10 kız/10 erkek) alındı (Grup 3). Her 3 gruptaki hastaya konvansiyonel ekokardiyografi, STE ve DDG uygulandı. DDG ile; miyokardiyal hızlar sistolde (S), erken diyastolde (E), ve geç diyastolde (A)saptandı. Ayrıca izovolümetrik kasılma (IKZ), gevşeme (IGZ) ve ejeksiyon zamanları (EZ); interventikuler septumda (IVS), sol ventrikül (LV) ve sağ ventrikül (RV) bazal segmentlerinde ölçüldü. Ayrıca DDG bulgularına göre her segment için miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplandı.STE ile; sol ventrikül longitudinal global strain (LVLGS) ve strain hızı (LVLGSR), sol ventrikül sirkumferansiyal global strain (LVCGS) ve strain hızı (LVCGSR), sağ ventrikül longitudinal global strain (RVLGS) ve strain hızı (RVLGSR) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda tüm grupların hematolojik parametrelerinin tanıları ile uyumlu olduğu izlendi. DDG bulgularına göre hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi öncesi değerler kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. [IVS'de; S (6/6,9 p= 0,01), E (11,1/13,2, p= 0,00), ET (200/235 p= 0,00), LV'de; S (5,6/7,8 p=0,00), E (13,9/15,8 p=0,00), A (6,2/6,9,p=0,04) ET (198,3/240,9, p=0,00) ve RV'de; E (14,8/16,8,p=0,00), ET (195,9/233,8, p=0,00)]. Yine DDG ile hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası değerler (Grup 1 ve 2) karşılaştırıldığında tedavi sonrasında DDG ölçümlerinin anlamlı yükseldiği izlendi [IVS'de; ET (200,2/215,3, p=0,03) RV'de; S (9,2/9,9, p=0,02), ET (195,9/217,5, p=0,01)]. Tedavi sonrası ve kontrol grubu DDG ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında dahi bazı ölçümlerin kontrol grubundan düşük olduğu izlendi [IVS'de; S (6,00/6,88,p=0,02), E (11/13,2, p=0,00), A (5,3/6,8, p=0,00), ET (215,3/235,2, p=0,00), LV'de; S (6,1/7,8, p=0,00), E (13,8/15,8, p=0,00), A (5,8/6,9, p=0,01), ET (213,2/240,9, p=0,00) ve RV'de; ET (217,5/233,8, p:0,03)]. DDG ile IVS, LV ve RV'deki MPI; hasta grubunda tedavi sonrası gruba göre ve tedavi sonrası grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). Bu bulgu da miyokardiyal performansın tedavi sonrasında bile normale dönmediğini gösteriyordu. STE ile hesaplanan LVLGS (22,2/25,5 p=0,01), LVLGSR (0,5/0,9 p=0,00) RVLGSR (0,7/0,9 p=0,01), LVCGSR (0,7/1,1 p=0,01) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı. Bu değerlerin tümü tedavi sonrası grupta kontrol grubuyla benzerdi.

Tartışma: DEA birçok sistemde olduğu gibi kardiyovasküler sistemde de deformasyona yol açmakta ve konvansiyonel ekokardiyografi bulguları normal olan çocuklarda bile hem sistolik hem diyastolik miyokardiyal disfonksiyona neden olmaktadır. Bu çalışma ile DDG ve STE'nin, DEA olan çocuklarda her iki ventrikülde hem sistolik hem diastolik disfonksiyonu göstermede etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak düzelmenin sadece STE ile saptanmış olması ve DDG değerlerinin çoğunun tedavi sonrasında bile halen düzelmemiş olması, bu sürecin beklenenden daha uzun zaman alabileceğini göstermiştir. Bu nedenle DEA tedavi edilen hastalar erken dönemde izlemden çıkarılmamalı ve belirli bir süre kardiyak fonksiyonlar açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, speckle trecking ekokardiyografi, doku doppler,myokardiyal fonksiyon

SS-28

Referans Numarası:279

DAHA ÖNCE YOĞUN TEDAVİ ALMIŞ RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA DARATUMUMABIN ETKİLİLİK VE GÜVENLİLİĞİ

Meral Beksaç[1], Yıldız Aydın[2], Hakan Göker[3], Mehmet Turgut[4], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5], Seçkin Çağırgan[6], Tulin Tuğlular[7], Filiz Vural[8], Münci Yağcı[9], İnci Alacacıoğlu[10], Pelin Aytan[11], Hasan Sami Göksoy[12], Zafer Gülbaş[13], Ahmed Kürşad Güneş[14], Emel Gürkan[15], Sibel Kabukçu Haıoğlu[16], S. Sami Kartı[17], Leylagül Kaynar[18], Mehmet Sönmez[19], Emre Tekgündüz[20], Rahşan Yıldırım[21], Osman İlhan[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü, Cebeci Yerleşkesi Dikimevi, Ankara*
[2]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji, İstanbul*
[3]*Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara*
[4]*19 Mayıs Üniversitesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Samsun*
[5]*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*
[6]*Medical Park Hastanesi, İzmir*
[7]*Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*
[8]*Ege Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı, İzmir*
[9]*Gazi Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara*
[10]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir*
[11]*Adana Başkent Hastanesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana*
[12]*Şişli Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul*
[13]*Kocaeli Özel Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli*
[14]*Ankara Numune Hastanesi, Ankara*
[15]*Çukurova Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi, Adana*
[16]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Denizli*
[17]*Atakent Acıbadem Hastanesi, İstanbul*
[18]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kayseri*
[19]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Trabzon*
[20]*Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara*
[21]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erzurum*

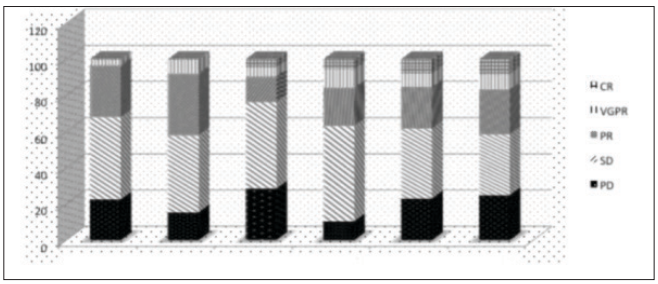
Giriş ve Amaç: Proteazom inhibitörleri (PI) ve immünomodülatör ilaçlara (IMID) refrakter olan multipl miyelom tanılı hastalar, yeni ilaçlara ihtiyaç duymaktadır. CD38'i hedef alan yeni monoklonal antikor daratumumabın Türkiye'de etkililik ve güvenliliğini analiz etmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler: Türkiye'de 24 merkezde gerçekleştirilen bu açık etiketli, çok merkezli erken erişim programı yaklaşımında, daha önce en az 3 basamak tedavi alan (PI ve IMID dâhil) veya hem PI'lere hem IMID'lere refrakter olan 39 multipl miyelom hastası (≥18 yaş), 8 hafta süreyle (1 ve 2. kürler) haftada bir, daha sonra 16 hafta süreyle 2 haftada bir (3-6. kürler) ve sonrasında 4 haftada bir (7. kür ve sonrası) 16 mg/kg intravenöz daratumumab almak üzere değerlendirilmiştir. En az bir daratumumab dozu alan tüm hastalar, istatistiksel analize dâhil edilmiştir.

Sonuçlar: İlk hasta Haziran 2016'da alınmış ve hasta alımı Ocak 2017'de sona ermiş olup, hasta takipleri halen devam etmektedir. Uygunluk kriterlerini karşılayan 39 hastaya yönelik bulgular Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalara daha önce medyan 5 basamak tedavi (aralık 3-8) ve otolog kök hücre nakli (%79,5) uygulanmıştır. Medyan Daratumumab tedavisi süresi 5,5 ay olmuştur (aralık: 0,2-13,2). 11 hastanın tedavisi halen devam etmektedir. Daratumumab iyi tolere edilmiştir; en yaygın advers olaylar herhangi bir dereceden trombositopeni (11 [%28,2] hasta), yorgunluk (10 [%25,6] hasta) ve anemi (10 [%25,6] hasta) olmuştur. İlaca bağlı advers olaylar tedavinin bırakılmasına yol açmamıştır. ORR 14 hastada kaydedilmiştir [ORR=%35,9 (%95 GA: 20,8-50,9),CR= 2 hasta (%5,1, %95 GA: 0,6-17,3), VGPR= 1 hasta (%2,6) ve PR= 11 hasta (%28,2, %95 GA: 15,0-44,9)]. İlk yanıta kadar geçen medyan süre 1,0 ay olmuştur (aralık 0,5-7,5) (Şekil 1). Medyan yanıt süresi 4,9 ay (%95 GA: 4,37-7,77) ve progresyonsuz sağkalım 5,5 ay olmuştur (%95 GA: 2,2-8,8). 28 hasta tedavisi sırasında progresyon yaşamıştır. Bu hastaların 13'ü enfeksiyonlar ve progresyon nedeniyle hayatını kaybetmiştir. 12 aylık genel sağkalım oranı %56,9'dur.

Sonuç: Bu çok merkezli Daratumumab monoterapi çalışması, olumlu bir güvenlilik profili ile daha önce yoğun tedavi almış ve refrakter miyelom hastalarında umut veren etkililik sağlandığını göstermiştir. Bununla birlikte, IMID ve/veya PI'ler ile kombine ederek yanıtın geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Daratumumab; Erken Erişim; Multipl Miyelom



Tablo 1.

Hasta Özellikler	*(n, 39)*
Medyan yaş, yıl (aralık)	56 (41-81)
Kreatinin klirensi mUdk,<30 / 30<<%60	8,6/17,1
Tanıdan itibaren geçen medyan süre, yıl (aralık)	5,6 (1-11)
Daha önce alınan tedavi basamaklarının medyan sayısı (aralık)	5 (3-8)
Daha önce ≥ 4 basamak, %	87
Daha önce OKHN, %	79,5
ISS I/II/III, %	17,6/35,3/47,1
Daha önce IMID, %	100
• Talidomid	56,5
• Lenalidomid	79,5
• Pomalidomid	59
Daha önce PI, %	100
• Bortezomib	97,4
• Karfilzomib	43,6

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-29 *Referans Numarası:395*

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE SERUM BAFF, APRIL, TACI VE BCMA DÜZEYLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

İlay Berke Menteşe[1], Zeynep Arzu Yeğin[2], Sanem Gökçen[2], Zübeyde Nur Özkurt[2], Münci Yağcı[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: B hücreli kronik lenfositik lösemi (B-KLL) çevre kanı ve kemik iliğinde CD5+ B hücrelerin birikimiyle karakterizedir. B-KLL'nin prognozu belirli prognostik parametrelere bağlı olup oldukça değişkendir. Erken tedavi gereksinimi olabilecek yüksek riskli hastaların belirlenmesi için yeni prognostik parametrelerin tanımlanmasına gereksinim vardır. Tümör nekroz faktörü ailesinin iki proteini BAFF (TNFSF13B) ve APRIL (TNFSF13) ile reseptörleri BAFF-R (TNFRSF13C), TACI (TNFRSF13B) ve BCMA (TNFRSF17) normal B hücrelerinin sağkalımında kritik rol oynarlar.

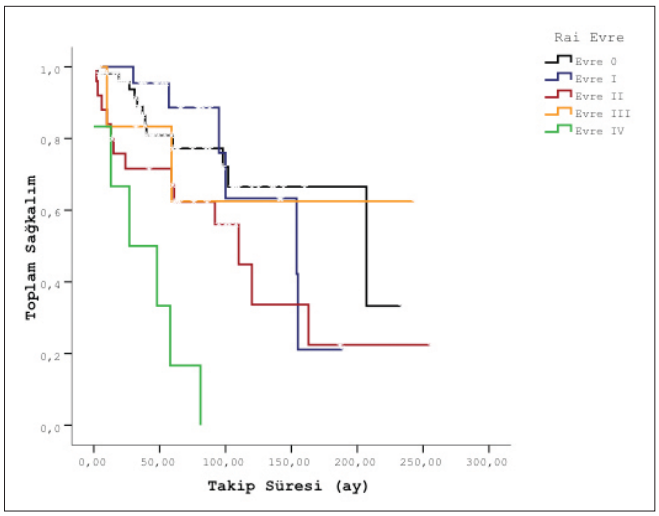
Amaç: Bu çalışmada, tanı anında ölçülen serum BAFF, APRIL, TACI ve BCMA düzeylerinin KLL prognozu üzerindeki olası etkilerinin gösterilmesi amaçlandı.

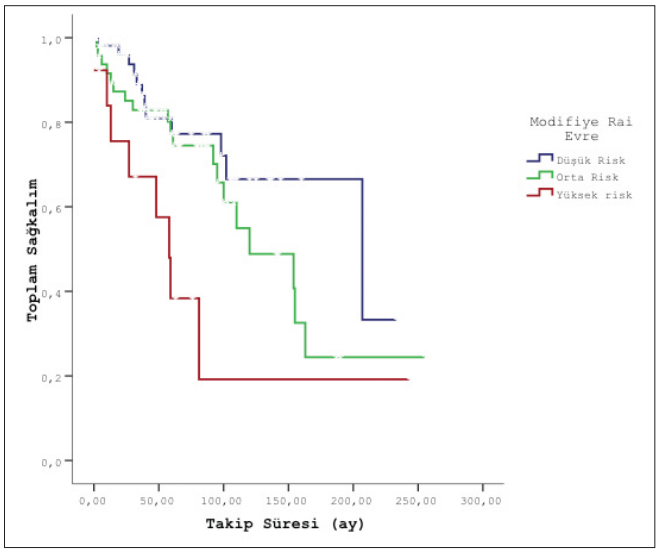
Yöntem: Yeni tanı almış 129 KLL hastası [ortanca yaş: 64(39-88); K/E: 85/44)] ve 26 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Serum BCMA, TACI, BAFF ve APRIL düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Sonuç: BAFF, TACI ve BCMA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük tespit edilirken (p<0.001), APRIL düzeyi iki grup arasında farksız bulundu (p>0.05) (Tablo 1). BAFF [(p=0,008; r=-0,236)] ve BCMA düzeyleri [(p=0,042; r=-0,183)] ile Rai evresi arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca BAFF düzeyi modifiye Rai evresine göre düşük riskli olanlarda daha yüksek bulundu (p=0,059). TACI düzeyi CD38 (+) olanlarda negatif olanlara göre daha yüksek bulundu [(p=0,06; 0,17(0,1-0,86) vs 0,13(0,1-1,07)].). Yaş (p=0,002), Rai evresi (p=0,005) ve Modifiye Rai evresi (p=0,051) çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili faktörlerdi (Şekil 1-2).

BAFF ve APRIL asıl biyolojik etkilerini reseptörlerine bağlanıp hücre içi kompartmana geçtiklerinde gösterdiklerinden, bu moleküllerin hücre içi düzeylerinin ölçümünün daha makul ve B-KLL prognozu için daha öngörücü olacağı kanaatindeyiz. CD38, B hücresi için bir proliferasyon belirteci olarak kabul edilmektedir ve TACI ile CD38 ifadelenmesi arasındaki ilişki proliferasyon ve apopitoz arasındaki önemli dengenin bir göstergesi olabilir. Bu moleküllerin KLL'deki olası prognostik rolünün belirlenmesi için daha geniş, randomize ve ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: KLL, BAFF, BCMA, TACI, APRIL





Tablo 1. Ortanca BAFF, BCMA, TACI ve APRIL Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

	Hasta Grubu	*Kontrol Grubu*	*p değeri*
BAFF (ng/ml)	0,08(0,05-2,08)	1,46(0,24-2,95)	p<0,001
BCMA (ng/ml)	0,16(0,12-1,93)	1,43(0,87-3,03)	p<0,001
TACI (ng/ml)	0,14(0,1-1,07)	0,28(0,24-0,87)	p<0,001
APRIL (ng/ml)	0,28(0,2-0,65)	0,26(0,24-0,65)	p=0,089

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

SS-30 *Referans Numarası:451*

DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA TROMBOPOİETİN VE ENDOTELYAL MİKROPARTİKÜL İLİŞKİSİ

Yasemin Altuner Torun[1], Emine Kaygı Tartıcı[1], Tuna Hörmet Öz[1], Çiğdem Karakükcü[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Amaç: Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisinin (DEA) artmış oksidatif stres ve inflamasyon ve neticesinde endotel disfonksiyonu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durum damarlardaki homeostazis ve koagülasyon dengesinden sorumlu endotelyal mikropartiküllerin (EMP) aktivasyonuyla gelişen endotel disfonksiyonuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Trombopoietin megakaryopoiezisde temel rolü olan bir sitokindir. Trombopoietin ve endotel hücresi arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen son yıllarda endotel hücrelerinde trombopoietin reseptörü tespit edilmiştir. Bu çalışmada DEA'da ve henüz anemi gelişmeden önceki demir eksikliği döneminde endotelyal mikropartikül düzeyi ve trombopoietin ilişkisi araştırılmıştır.

Hastalar ve Metotlar: Çalışmaya 11-17 yaşları arasında, demir eksikliği anemisi olan 30 çocuk, demir eksikliği olan 30 çocuk ve sağlıklı 30 çocuk olmak üzere toplam 90 adölesan alındı. Çocukların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Kan örnekleri alınarak; tam kan sayımı, serum demiri (Fe), serum total demir bağlama kapasitesi (FeBK), ferritin, VE-caderin (CD144), S-endo1 (CD146), Endoglin (CD105) ve Trombopoietin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: DE grubunda trombopoietin düzeyi DEA ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. CD105,Cd144 ve CD146 düzeyleri DE grubunda DEA ve kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 1, p<0.005). Trombopoietin ve CD105, 144 ve CD146 trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 1, p<0.005). Tüm gruplar değerlendirildiğinde trombopoietin ile CD105 ve CD144 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 2, p<0.005).

Sonuç: Demir eksikliğinde henüz anemi gelişmediği dönemde fizyolojik bir savunma sistemi olarak endotelyal mikropartikül ve trombopoietin azalmaktadır. Demir dengesinden sorumlu hepsidinin regülasyonu TGF-β ailesine ait protein ile sağlanmaktadır. Diğer yandan CD144'ün TGF-β aktivasyonunu / sinyalizasyonunu sağladığı, CD105'in TGF-β için ko-reseptör olduğu ve endotel hücreleri üzerine bu üç molekülün birlikte etki ettiği ve EMP'ler azaldığında TGF- β aktivitesinin azaldığı bilinmektedir. Vücutta demir eksikliği geliştiğinde, azalan demiri karşılamak için, dolaşan CD144 ve CD105 düzeyleri azalarak TGF-β sinyalizasyonunu azaltmakta, buna bağlı hepsidin salınımı azalmakta ve sonuç olarak demir emilimi artmaktadır. Demir eksikliği anemisi geliştiğinde ise endotel zedelenmesi ile endotel mikropartikül artışı olurken trombopoietin reseptörleri uyarılması ile trombopoietinin artarak normal düzeye gelmesi sağlanmaktadır. Bu durumun trombosit sayısından bağımsız olduğu görülmektedir. Reaktif trombositozu olan DEA grubunu da içine alan fazla katılımcı sayısının olduğu ileri düzey çalışmalar ile trombopoietin ve mikropartikül arasındaki ilişki daha fazla aydınlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği/anemisi, endotelyal mikropartikül, trombopoietin

Tablo 1. DE ve DEA grubunda trombopoietin ve CD105, CD144 ve CD146 arasındaki ilişki

Parametreler	*Demir eksikliği*	*Demir eksikliği anemisi*	*Kontrol*	*P*
Trombopoetin(pg/mL)	10.02 (4.76-15.37) a	47.7 (21.6-69.7) b	69.7 (45-82.1) b	<0.001
Trombosit(/mm3)	297 (254-336)	310 (297-363)	229 (274-307)	0.06
CD105 (n/ µl)	19.7 (10.4-39.2) a	43.06 (21.7-67.4) b	40.4 (22.88-77.7) b	0.001
CD144 (n/ µl)	6.36 (4.99-7.91) a	10.2 (6.99-14.01) b	9.3 (5.03-14.89) b	0.04
CD146 (n/ µl)	3.51 (2.65-5.33) a	5.52 (3.08-10.54) b	6.45 (3.85-26.86) b	0.01
Ferritin (ng/mL)	10.3 (7.6-12.3) a	3.7 (2.4-5.45) b	30.7 (19.3-40.6) c	<0.001
TS (%)	20.45 (9.25-27.36) a	3.59 (2.29-5.86) b	19.47 (12.7-37) ac	<0.001
Fe (µg/dl)	56.5 (33-81) a	15 (9.4-24) b	62 (43-92) ac	<0.001
FeBK (µg/dl)	318 (281-356) a	431 (386-457) b	293 (251-318) ac	<0.001
Hb (g/dl)	13.6 (13-13.9) a	10.4 (8.2-11.6) b	14 (13.2-14.6) ac	<0.001

Tablo 2. Hasta grubunda trombopoietin ve CD105, CD144 arasındaki korelasyon

	Trombopoetin	
	r	*p*
CD105	0.27	0.01
CD144	0.25	0.01

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-31 *Referans Numarası:304*

İSTANBUL İLİ İŞİTME ENGELLİ OKULLARINDA MHY-9 İLİŞKİLİ MAKROTROMBOSİTOPENİ

Hande Kızılocak[1], Didem Torun Özkan[2], Emre Taşdemir[3], Gürcan Dikme[1], Tiraje Celkan[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı*
[2]*Okan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu*
[3]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı*

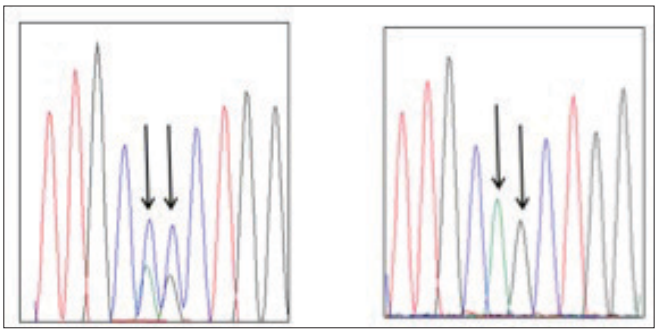
Makrotrombositopeni sendromları otozomal dominant kalıtılan hastalıklardır. Makrotrombositopeni yanında sensörinöral işitme kaybı, katarakt, nefrit ve polimorfonükleer hücreler içinde görülen Döhle cisimcikleri bu hastalığa eşlik edebilir. Trombositopeniler trombosit büyüklüğüne göre sınıflandırıldığında; makrotrombositlerin eşlik ettiği trombositopeniler en sık rastlanan alt gruptur.

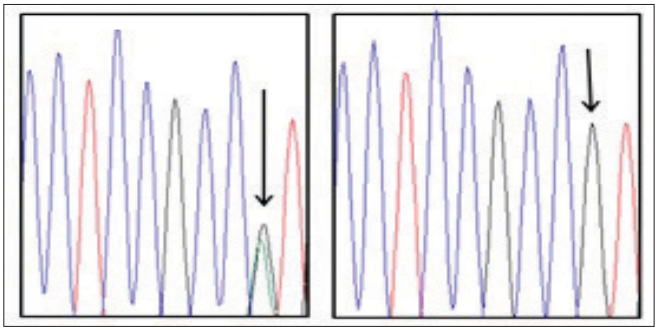
İstanbul'da bulunan ve işitme engelli çocukların eğitimi üzerine özelleşen Milli Eğitim Bakanlığı'na bağlı dört okul çalışmamız kapsamında incelendi. Aydınlatılmış onam formu ailesi tarafından dolduran 172 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çocukların 92'si erkek, 80'i kızdı ve ortalama yaş 11.8 (4 – 18.5) idi. Ortalama trombosit hacmi (MPV) >10 fl olan 11 hasta (trombosit sayısı normal) ve trombosit sayısı <150.000/mm3 olan 7 hasta (6 hastada MPV >10 fl), toplam 18 hastanın makrotrombositopeni ile ilişkili olan TUBB1 (Tübülin Beta-1) gen taraması yapıldı. Çalışmamız sonucunda 4 hastada (3 hasta trombositopenik, 1 hastada MPV>10fl) TUBB1 geninde 2. ekzonda 130-131. nükleotidlerde çift baz değişimi (Q43P polimorfizmi) (Şekil-1), 3 hastada (1 hasta trombositopenik, 2 hastada MPV>10fl) ise 4. Ekzonda 920. nükleotitte G>A değişimi (R307H polimorfizmi) (Şekil-2) saptandı. Bu hastalardan ikisinde Q43P ve R307H değişimleri aynı anda saptandı. Q43P polimorfizmi literatürde NM_030773 (Gen Bank) kayıtlı olmasına rağmen; evrimsel süreçte türler arasında korunmuşluğu Polyphen programı ile incelenecek olursa yüksek derecede korunduğu görüldü. Bu durum polimorfizmi daha da anlamlı hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda Q43P polimorfizminin β1 tübülin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu, trombositlerin aktivasyonunu azalttığı ve heterozigot taşıyıcılarda diskoit şeklin kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca megakaryosit hattında eksprese olan proteinin kalp damar hastalıklarında koruyucu bir faktör olduğu da bildirilmiştir.

Olgunlaşmanın son aşamasında megakaryositler (MG) kemik iliği sinüzoidlerinin damarları içinde yayılır, önce proplateletler sonrasında da trombositler ortaya çıkar. Organeller ise proplatelet içine girdikten sonra mikrotübül sarmal çevresine yerleşir. Trombosit oluşumu sırasında ise organeller bu mikrotübüllerin yapısından ayrılıp trombositlerin içindeki

subsellüler bölüme geçer. MHY-9 ilişkili makrotrombositopenilerde trombositlerin organel içeriğinin heterojen olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle TUBB-1 geni gibi mikrotübül oluşumu üzerindeki etkili genlerin aydınlatılması hastalığın patofizyolojisini anlamamızı sağlayacaktır. Sonuç olarak özellikle işitme kaybı ile birliktelik olması, işitme engeli nedeniyle özel eğitim alan çocuklarda ileri dönemlerde okul kayıtlarındaki tarama ile hastalığın farkındalığını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: işitme engelli, makrotrombositopeni, MHY-9





■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-32 *Referans Numarası:233*

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA FİZİKSEL AKTİVİTE SEVİYESİ, EGZERSİZ KAPASİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ

Gülşah Bargı[1], Meral Boşnak Güçlü[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Münci Yağcı[2]

[1]*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara,*
[2]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.*

Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) öncesinde kemoterapi, radyoterapi, hazırlama rejimleri ve/veya kortikosteroidlerin toksik etkileri, HKHN sürecinde ise laminer hava akımı olan odalarda hastaların uzun süre kalmaları ve sıkı enfeksiyon kontrol kuralları sebebiyle hastalarda fiziksel inaktivite görülmektedir, fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinin de azaldığı düşünülmektedir. Ancak literatürde HKHN alıcılarının fiziksel aktivite seviyesi, maksimal egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinin güvenilir yöntemlerle araştırıldığı çalışma yoktur. Bu sebeple allojeneik ve otolog HKHN alıcılarının fiziksel aktivite, maksimal egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 allojeneik (n=32, %80) ve otolog (n=8, %20) HKHN alıcısı (nakil üzerinden >100 gün geçmiş) (43.98±14.57 yıl, 20E, 20K) ile 34 sağlıklı birey (38.71±9.73 yıl, 16E, 18K) dahil edildi. Fiziksel aktivite seviyesi metabolik holter cihazı, maksimal egzersiz kapasitesi Modifiye Artan Hızda Mekik Yürüme Testi (Modifiye-AHMYT) ve yaşam kalitesi Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTCQOL) C-30 versiyon 3.0 kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: HKHN alıcılarının ortalama toplam enerji harcaması (p=0.001), fiziksel aktivite süresi (p<0.001), aktif enerji harcaması (p=0.001), adım sayısı (p<0.001), metabolik eşdeğeri (MET) (p<0.001), Modifiye-AHMYT mesafesi (p<0.001), EORTCQOL ölçeğinin genel sağlık durumu (p=0.006) ve fonksiyonel alt ölçek (p<0.001) puanları sağlıklı bireylere göre daha düşüktü; semptom alt ölçek puanı (p<0.001), uzanma (p=0.002) ve uyku süreleri (p=0.007) daha yüksekti. Günlük ortalama MET'e (MET<1.6) göre 33 (%82.5) alıcı (1.37±0.32 MET) ve 13 (%38.2) sağlıklı birey (1.68±0.35 MET) sedanterdi (p<0.001); adım sayısına (adım sayısı<5.000 adım/gün) göre 22 (%55) alıcı (5556.63±3815.61 adım/gün) ve 4 (%11.8) sağlıklı birey (11438.21±5381.99 adım/gün) sedanterdi (p<0.001). Otuz bir (%79.5) alıcının ve 12 (%35.3) sağlıklı bireyin Modifiye-AHMYT mesafesi beklenen değerin %80'inin altındaydı (p<0.001).

Sonuç: Geç engrafman sonrası dönemdeki allojeneik ve otolog HKHN alıcılarının %82.5'i sedanterdir. Alıcılar arasında maksimal egzersiz kapasitesinde azalma (%79.5) ve yaşam kalitesinde kötüleşme yaygındır. HKHN sonrası sağ kalımı en az 100 gün olan allojeneik ve otolog HKHN alıcıları için fiziksel aktivite danışmanlığı ve erken rehabilitasyon programlarına katılım gereklidir. Bu uygulamaların fiziksel aktivite düzeyi, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkileri araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fiziksel aktivite, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, hematopoietik kök hücre nakli

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-33 Referans Numarası:77

REMİSYON İNDÜKSİYONU TEDAVİSİ ALAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA POSAKONAZOL PROFİLAKSİSİNİN DOĞRUDAN MALİYET ANALİZİ

Elif G Umit[1], Mehmet Baysal[1], Hakkı Onur Kirkizlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş ve Amaç: İnvaziv fungal infeksiyonlar (IFI) akut lösemi hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle remisyon indüksiyonu tedavisi ve allojeneik kök hücre nakli almakta olan hastalar en yüksek riske sahiptir. Bu riskin altında uzamış nötropeni, uzun süre ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve sitotoksik kemoterapiler yatmaktadır. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve artan farkındalık sayesinde bu özel hasta grubunda IFI tanısında artış gözlenmektedir.

Antifungal profilaksinin rutin kullanımından önce Candida suşları IFI'nin majör etkenlerinden iken, günümüzde Aspergillus suşları ön plana geçmiştir. Bu bilgiler ışığında antifungal profilaksi bu gruba yönelmiştir. Güncel NCCN ve IDSA rehberlerinde antifungal ajanlar ve profilaksideki yerleri Tablo 1!de özetlenmiştir. 2010 yılında ülkemizde oral süspansiyon formunda geri ödeme alan posakonazol ile birlikte doğru kullanım halinde IFI sıklığında azalma gözlenmektedir. Çalışmamızın amacı remisyon indüksiyon tedavisi alan akut myeloid lösemi hastalarında oral posakonazol profilaksisinin profilaksi almayan hastalara göre hastane maliyetini değerlendirmektir.

Metod: 2010-2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji servisinde akut myeloid lösemi tanısı konularak yoğunlaştırılmış remisyon indüksiyon tedavisi (7+3) verilen 225 hastanın yatış süresi, yatış esnasında çekilen toraks tomografisi sayısı, verilen trombosit aferez transfüzyon sayısı, toplam yatış faturası (aynı yılın dolar kuruna göre ABD dolarına çevrilerek), remisyon indüksiyonu sırasında kaybedilen hastaların sayısı dosyalarından not edilmiştir. Tanımsal analiz, Ki kare ve kaplan meier sağ kalım analizi yapılmıştır.

Sonuçlar: Hastaların 124'ü erkek (%55,4) 100'ü kadın (%44,6) idi. 90 hasta antifungal profilaksisi almış idi (%40,2). 43 hasta remisyon indüksiyonu sırasında kaybedildi (%19,2). Profilaksi alan hastalarda kaybedilen 11 hastanın 2'sinde profilaksiye rağmen akciğer fırsatçı fungal infeksiyonu gelişmiş iken, bir hasta miyokard infarktüsü, beş hasta nötropenik enterokolit, bir hasta nekrotizan fasit, 2 hasta da sepsis ile kaybedilmiş idi. Profilaksi almayanlara göre alan hasta grubunda anlamlı derecede az hastanın kaybı gözlenmiştir. Profilaksi alan grupta çekilen toraks tomografisi ortalam sayısı 0,79 (0-4) iken, almayan grupta 2,36 (0-6) idi (p<0,005). Benzer şekilde profilaksi alan grupta trombosit aferezi transfüzyonu sayısı ortalama 6 ünite iken (0-9) almayan grupta 12,51 (4-43) idi (p<0,005). IFI tedavisi (empirik) alan hasta sayısı profilaksi grubunda 5 (%5,5) iken, profilaksi almayan grupta 116 (%86,6) idi (p<0,005). Hastanede yatış günü ele alındığında yine profilaksi alan grupta ortalama yatış süresi 22,61 iken (14-39), almayan grupta 33,89 gün (14-88) idi (p<0,005). Toplam remisyon indüksiyonu yatış maliyeti ortalama profilaksi grubunda 6360,6 ABD doları iken almayan grupta 11,026 ABD doları idi (p<0,005). Hastaların bulguları profilaksi alan ve almayan olarak gruplanarak Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma: Oral süspansiyon formunda olan bir anti-küf antifungal ajan olan posakonazolun bu yüksek riskli hasta grubunda geri ödeme alması ile birlikte remisyon indüksiyonu maliyeti, yalnızca hastane yönetimi gözü ile bakıldığında oldukça düşmüştür. Hastanede yatış süresi, çekilen tomografiler ile maruz kalınan radyasyon, verilen transfüzyonlar ile alloimmünizasyon riski, hatta hastanın kaybı da göz önüne alındığında doğrudan maliyetler yanında dolaylı maliyetlerin de azaltıldığı ileri sürülebilir. Çalışmamız ile oral posakonazolün remisyon indüksiyonu tedavisi alan akut myeloid lösemi hastalarında maliyet etkin bir tedavi olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Posakonazol, Akut Myeloid Lösemi

Tablo 1. Remisyon İndüksiyonu ve ya Allojeneik Kök Hücre Nakli Tedavisi alan Akut Myeloid Lösemi Hastalarında İnvaziv Fungal İnfeksiyon Profilaksisine Yönelik NCCN ve IDSA Rehber Önerileri

	NCCN	IDSA
Posakonazol	Kategori 1	Yüksek kanıt düzeyi, kuvvetli öneri
Vorikonazol	Kategori 2B	Orta kanıt düzeyi, kuvvetli öneri
Mikafungin, Kaspofungin, Aerosole Amfoterisin B	Kategori 2B	Düşük kanıt düzeyi, zayıf öneri

Tablo 2. Antifungal Profilaksi Alan ve Almayan Hastaların Maliyet ve Fayda Verileri

	Profilaksi Alan Hastalar	*Profilaksi Almayan Hastalar*	*p değeri*
Toplam hasta sayısı	90 (%40,2)	134 (%59,8)	p<0,005
Hastanede yatış süresi (gün)	22,61 (14-39)	33,89 (14-88)	p<0,005
Transfüze edilen trombosit aferezi ünitesi sayısı (ortalama)	6 (0-9)	12,51 (4-43)	p<0,005
Çekilen Toraks Tomografisi sayısı (ortalama)	0,79 (0-4)	2,36 (0-6)	p<0,005
IFI Tedavisi Verilen Hasta sayısı	5 (%5,5)	116 (%86,6)	p<0,005
Remisyon İndüksiyonu sırasında Kaybedilen Hasta sayısı	11 (%12,2)	32 (%23,9)	p=0,021
Remisyon İndüksiyonu Tedavisi Toplam Yatış Fatura Tutarı, ABD doları (ortalama)	6.360,6 (2.872,6-11.550)	11.026 (3.750-20.483,3)	p<0,005

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-34 Referans Numarası:57

LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE KULLANILAN TECAM VE BEAM HAZIRLIK REJİMLERİNİN GERİYE DÖNÜK KARŞILAŞTIRILMASI

Püsem Patır[1], Nur Soyer[1], Raika Durusoy[2], Fahri Şahin[1], Güray Saydam[1], Mahmut Töbü[1], Murat Tombuloğlu[1], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

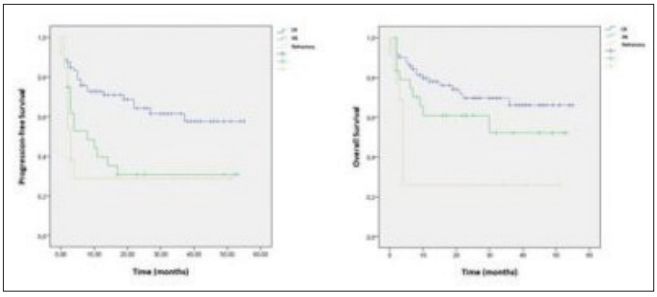
Amaç: Yüksek doz kemoterapi içeren hazırlama rejimi sonrası uygulanan otolog kök hücre nakli (OKHN) genellikle nüks eden ve dirençli lenfomalarda iyi sonuçlar verir. Bu çalışmada nüks/dirençli lenfoma tanılı hastalarda OKHN öncesi kullanılan TECAM ve BEAM hazırlama rejimlerinin etkinlik ve güvenilirlik açısından geriye dönük karşılaştırılması yapıldı.

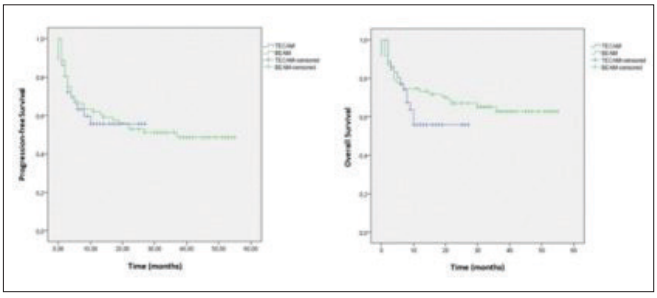
Yöntem: Ekim 2012 ile Şubat 2017 tarihleri arasında OKHN uygulanan nüks/dirençli non-Hodgkin (NHL) ve Hodgkin (HL) lenfoma tanılı hastaların klinik ve laboratuvar kayıtları geriye dönük olarak incelendi. BEAM, OKHN öncesi tercih edilen hazırlama rejimiydi. BCNU ilacının teknik sebeplerden dolayı getirtilemediği durumlarda ikinci seçenek olarak TECAM kullanıldı. Hastalar TECAM [Tiyotepa (40 mg/m2 x dört gün), etoposid (200mg/m2 x dört gün), siklofosfamid (60 mg/kg x bir gün), sitarabin (200 mg/m2 x dört gün) ve melfalan (60mg/m2 x iki gün)] veya BEAM [BCNU (300 mg/m2 x bir gün), etoposid (200 mg/m2 x dört gün), sitarabin (200 mg/m2 x dört gün), melfalan (140 mg/m2 x bir gün)] ile hazırlandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 108 lenfoma hastası dahil edildi ve medyan yaş 50 (20-69, yaş aralığında) yıldı. TECAM grubunda 36, BEAM grubunda 72 hasta vardı. İki grup yaş, cinsiyet, histoloji, Ann-Arbor evresi, hastalık durumu açısından iyi bir şekilde eşleştirildi. OKHN, 9 yüksek riskli hastada ilk basamak tedavide ve 99 nüks/dirençli hastada kurtarma tedavisi olarak uygulandı. TECAM grubunda göreceli olarak daha fazla nüks/dirençli hasta vardı. Kullanılan hazırlama rejimleri arasında infüze edilen CD34+ hücre sayısı, engraftman ve hastanede yatış süresi açısından herhangi bir fark gözlemlenmedi. OKHN'den sonra ölüme kadar hesaplanan medyan izlem süresi 16 (0-55, ay aralığında) aydı. PFS ve OS için cinsiyet (p = 0.514 ve p = 0.935), hasta yaşı (<60, ≥ 60; p = 0.571 ve p = 0.353) ve Ann-Arbor evrelemesi (II, III, IV; p = 0.242 ve p = 0.331) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. HL hastalarında NHL ile karşılaştırıldığında daha uzun bir OS eğilimi (p = 0.006) vardı. PFS açısından HL ve NHL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p = 0.109). Sadece OKHN sırasındaki hastalık durumu PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (TY, PY, dirençli; p = 0.001 ve p = 0.001). Çok değişkenli analizlerde, OKHN sırasındaki hastalık durumunun PFS ve OS üzerine etkisi hazırlama rejimleri ile ilişkili bulunmadı. TECAM ve BEAM grupları için beklenen 2 yıllık PFS sırasıyla % 55.7 ve % 52.9'du (p = 0.811). TECAM grubu beklenen 2 yıllık OS (% 55.9) BEAM (% 67) grubuna göre nispeten daha düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.238). Nakil ile ilişkili enfektif ve enfektif olmayan komplikasyon oranı her iki hazırlama rejiminde benzer bulundu. Tedavi ile ilişkili mortalite oranları arasında gruplar arasında fark yoktu (p = 0.728).

Sonuç: OKHN uygulanan lenfoma hastalarında TECAM ve BEAM hazırlama rejimlerinin etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştıran tek merkezli geriye dönük bir çalışma yaptık. Bu iki rejimin de olumlu etkinlik ve kabul edilebilir toksisite ile yüksek doz kemoterapi seçeneği olabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma; Hematopoetik kök hücre nakli; Yüksek doz tedaviler





■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-35 Referans Numarası:98

YETİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ: CESARET VEREN SONUÇLAR

Hakan Özdoğu[1], Can Boğa[1], Mahmut Yeral[1], İlknur Kozanoğlu[1], Çiğdem Gereklioğlu[1], Pelin Aytan[1], Mutlu Kasar[1], Süheyl Asma[1], Nurhilal Büyükkurt[1], Soner Solmaz[1], Funda Pepedil[1]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye; Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana, Türkiye

Amaç: Orak hücre hastalığında çocuklarda yapılan allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo PKHN) >%90 üzerinde nakil başarısı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, HLA-tam uyumlu akraba kök hücre bağışçısı olan okul öncesi tüm çocuklara önerilmektedir. Yetişkin hastalarda ise oraklaşmanın yol açtığı organ hasarı, yangı durumu ve endotelyal işlev bozukluğu nedeni ile ilaç yan etkileri, graft-versus-host hastalığı (GVHH) ve yama reddi gibi komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır. 1986-2013

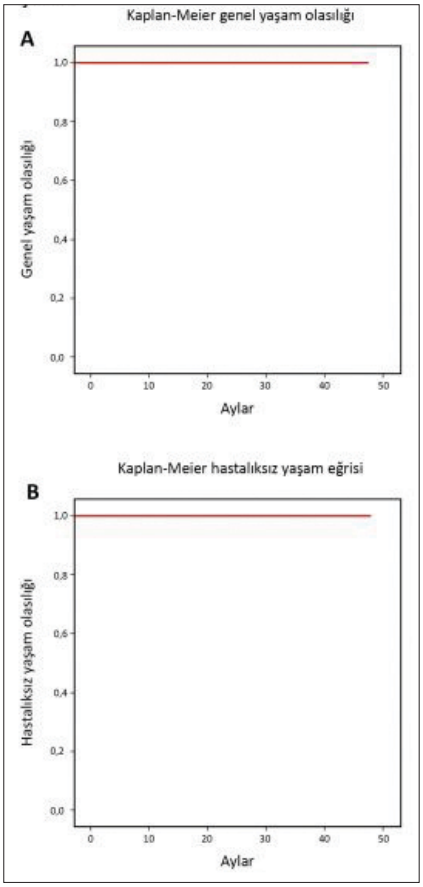
yılları arasında Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği, Eurocord ve Uluslar arası Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği Merkezi kayıtlarında sadece 43 yetişkin hastaya HLA-uyumlu akraba bağışçıdan Allo PKHN yapıldığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, fludarabin (Fu) ve busulfan (Bu) içeren kemoterapi hazırlama rejimine toplam vücut ışınlaması (TVI), ve GVHH koruma rejimine ise siklofosfamid (Cy) ilave edilerek yapılan allojenik periferik kan kök hücre naklinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma 2014-2017 arasını kapsayan tek merkezli, geriye dönük çalışma olarak tasarlandı. Değerlendirmeye ardışık 20 hasta [ortalama yaş 33.4 y (20-45 y)] alındı. Hazırlama rejimi olarak Flu 150/Bu 3.2/Cy 29/ATG 15 (Fresenius)/TVI 200. kullanıldı. GVHH koruması ise siklofosfamid ve sirolimus ile yapıldı. Klinik veriler Uluslararası akreditasyon koşullarını sağlayan Hastane Elektronik Bilgi Yönetim Sisteminden toplandı. Veri güvenliği bir Veri Yönetim Grubu tarafından sağlandı. Kök hücre kaynağı olarak, HLA- tam uyumlu akraba vericiden (9'u hemoglobin S trait bağışçı) toplanan periferik kan kök hücresi seçildi.

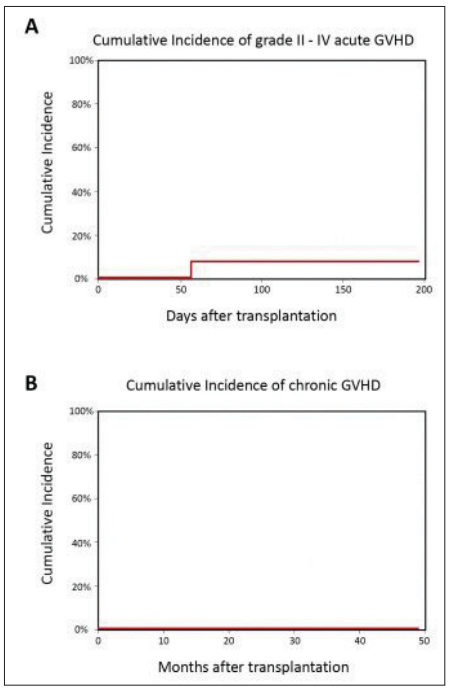
Bulgular: Tüm hastalarda 30 gün içerisinde kalıcı nötrofil yerleşmesi sağlandı. Nakil sonrası 180 günde olgularin tümünde tam bağışçı hücre kimerizmi sağlandı. Takip süresi, ortalama 12.8 (0.3-45) ay oldu. Takip süresi 20 olgunun 11'i 1 yıla ulaştı. Hiç bir olguda 1 yıl ve sonrasında yama reddi veya nakil ilişkili ölüm meydana gelmedi. Hiç bir olguda derece III-IV erken GVHH, yaygın kronik GVHH ya da başka önemli bir yan etki meydana gelmedi. SF-36 ile yapılan bir yıllık değerlendirmede, yaşam kalitesi parametrelerinde belirgin iyileşme saptandı.

Sonuçlar: Yetişkin orak hücre hastalarında düşük yoğunluklu Fu, Butemelli kemoterapi içeren hazırlama rejimine TVI, ve GVHH koruma rejimine ise transplant sonrası Cy ilave edilerek yapılan Allo PKHN işleminin kalıcı bir yama yerleşmesi ve etkili bir GVHH koruması sağlayabilmesi, organ hasarı gelişmiş erişkin hastalar için cesaret verici bulunmuştur. Kuşkusuz farklı rejimlerin karşılaştırıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Orak hücre hastalığı, hematopoietik kök hücre nakli, hemoglobin S trait donör, graft versus host hastalığı, yaşam kalitesi



Şekil 1.



Şekil 2.

Tablo 1. 20 yetişkin orak hücre hastasında allojenik hematopoietik periferik kan kök hücre nakli sonuçları

30 günde nötrofil yerleşmesi, n (%)	20 (100)
30 günde platelet yerleşmesi, n (%)	20 (100)
1 yılda toplam yaşam, n (%)	20 (100)
1 yılda hastalıksız yaşam, n (%)	20 (100)
1 yılda hastalıksız ölüm, n (%)	0
1 yılda graft rejeksiyonu, n (%)	0
100 günde kümülatif akut GVHH riski, n (%)	
Derece II-IV	1 (5)
Derece III-IV	0
180 günde kümülatif akut GVHH riski, n (%)	
Derece II-IV	1 (5)
Derece III-IV	0
1 yılda kümülatif kronik GVHH riski, n (%)	
Sınırlı	0
Yaygın	0
1 yılda immunosüpresiflerin kesilme oranı, n (%)	7 (100)
1 yılda infeksiyon oranı, n (%)	
Bakteriyel	6 (30)
CMV	5 (25)
Derin mantar infeksiyonu	0
BK virus	3 (15)
Herpes zoster virüs	1 (5)

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-36

Referans Numarası:453

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİZTOZİSTE MYELOABLATİF HAZIRLAYICI REJİMİN SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Suar Çakı Kılıç[1], Gülsün Karasu[1], Vedat Uygun[2], Seda Öztürkmen[2], Hayriye Daloğlu[2], Funda Tekkeşin[1], Suna Çelen[1], Fügen Pekün[1], Volkan Hazar[1], M. Akif Yeşilipek[1]

[1]Göztepe Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kıt Ünitesi
[2]Antalya Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kıt Ünitesi

Giriş: Hemafagositik lenfohistiositoz (HLH), hayatı tehdit eden bir hastalık olup, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) birçok hasta için en sık kullanılan tedavi yaklaşımıdır.Transplantasyon hazırlayıcı rejiminde etoposid sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamamızda HLH tanısı ile kemik iliği nakli yapılan olgularda hazırlayıcı rejimde etoposid ve ATG kullanılmasının sonuçlar üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: HLH tanısı alarak 2 farklı merkezde, 2011-2017 yılları arasında 39 çocuk olguda myeloablatif hazırlayıcı rejim sonrası uygulanan 40 HKHN (primer HLH n:29, immun yetmezlik ilişkili HLH n:1, Chediak Higashi n:6, Griscelli n:3), geriye dönük olarak değerlendirildi. Bir olguya sekonder graft kaybı ve reaktivasyon nedeniyle ilk naklinden 11 ay sonra ikinci nakil uygulandı. Nakillerin 9'u kardeş verici, 6'sı akraba verici ve 25'i akraba dışı vericiden yapıldı. Nakillerin 24'ünde tam uyumlu (10/10), 16'sında 9/10 HLA uyumlu verici kullanıldı. Kök hücre kaynağı olarak olarak 17 nakilde kemik iliği (Kİ), 10 nakilde PKKH, 1 olguda Kİ+PKKH ve 12 olguda kordon kanı kullanıldı. Hazırlayıcı rejimde olguların 26'sında Bu+FLU kullanılırken, 14 olguda busulfan bazlı etoposid içeren rejim kullanıldı. Olguların 12'sinde ATG kullanılmazken, 28'inde ATG kullanıldı.

Sonuçlar: Etoposid içeren ve etoposid içermeyen rejim kullanılan (14 vs 26 olgu) olgular arasında yaş, cins, donor tipi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı açısından fark yoktu. Etoposid kullanımının nötrofil ve trombosit engrafman zamanı, venooklusif hastalık gelişimi, kronik GVHH üzerine etkisi gösterilemezken, etoposid kullanılan olgularda akut GVHH gelişimi (p=0.03) ve ölümün daha yüksek olduğu görüldü. Etoposid alan ve almayan olgularda 24 aylık sağkalım sırasıyla %43±13 ve %91±5.9 (p<0.05) bulundu. ATG kullanan ve kullanmayan gruplar arasında benzer şekilde yaş, cins, donor tipi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı açısından fark bulunamadı. ATG almayan grupta akut GVHD görülme sıklığı daha yüksek olup, 24 aylık sağkalım oranları alan ve almayan grupta sırasıyla %81±8.8 ve %50±14 bulundu.

Yorum: Bu veriler, HLH'de myeloablatif rejimde etoposid kullanımının prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğunu, ATG kullanımının ise sağkalımı artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfohistiositoz, hematopoetik kök hücre nakli, myeloablatif rejim

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-37

Referans Numarası:281

SERUM YKL-40 DÜZEYİNİN ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA İNFLAMASYONU DEĞERLENDİRMEDEKİ ROLÜ

Veysi Akbey[1], Feryal Karahan[1], Selma Ünal[1]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı:

Orak hücre hastalığındaki (OHH) klinik bulgular uzun süre sadece hemoglobin polimerizasyonuna bağlanırken, son yıllardaki çalışmalar, OHH'nın kronik inflamatuar bir hastalık olduğunu göstermiş ve inflamasyon patogenezinde proinflamatuvar belirteçlerin hastalık patogenezi ile ilişkisi birçok çalışmada ayrıntılı olarak araştırılmıştır. YKL-40, 40 kDa ağırlığında bir plasma glikoproteini olup memeli kitinaz benzeri protein olarak adlandırılmaktadır. Vasküler düz kas, kanser hücreleri ve artritik kondrositler gibi farklı dokulardaki inflamasyon ile aktive olan makrofaj ve nötrofillerden sekrete edilirken, CRP gibi hastalığa spesifik bir belirteç olmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda, son zamanlarda bazı inflamatuar hastalıklarda araştırılan ve inflamatuar bir belirteç olabileceği düşünülen YKL-40'ın, OHH'nın stabil ve damar tıkayıcı kriz dönemlerinde serum düzeyini ve diğer inflamatuar belirteçler ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Temmuz 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD tarafından OHH tanısı ile izlenen 2-17 yaş arası (12.6±3) toplam 50 hasta ile, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'ye başvuran 47 (ortalama yaş 12.1±4) sağlıklı gönüllü çalışmanın konusunu oluşturdu. Hastalar stabil dönemde çalışmaya alındı ve demografik verileri ile hastalığın tipi, yıllık transfüzyon ve ağrılı kriz sıklığı, geçirilmiş AGS ve sekestrasyon kriz öyküsü, şelasyon ve hidroksiüre tedavisi alımı, uzun süreli kan değişimi programı ve splenektomi durumu sorgulanarak kaydedildi. Bu dönemde beyaz küre (BK), CRP, IL-6, TNF-α ve YKL-40 için kan örnekleri alındı. İzlemde hastalar bir yıl boyunca izlendi ve ilk damar tıkayıcı krize girdikleri dönemde (acil servise başvurdukları 1. saat içinde) kan örnekleri tekrarlandı ve bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında BK değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, CRP ve YKL-40'ın hasta grubunda yüksek olduğu bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0.0093 ve p= 0.0496) (Tablo 1).

Bir yıllık izlem döneminde 50 OHH hastasının 27'sinde damar tıkayıcı kriz gözlendi. Elde edilen veriler stabil dönem ve kriz dönemi olarak karşılaştırıldığında; BK ve CRP değerleri kriz dönemindeki hastalarda anlamlı oranda yüksek saptanırken (p= 0.0095 ve p= 0.0239), IL-6, TNF-α ve YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2). Serum YKL-40 düzeyi ile OHH'ya bağlı klinik bulgular arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bir glikoprotein olan YKL-40'ın akut (pönomoni, hepatit) veya kronik inflamasyon (romatoid artrit, inflamatuar kemik hastalıkları, astım, Tip 1 ve 2 diyabet ve koroner arter hastalıkları) ve kanser tanısında yeni bir inflamatuar belirteç olarak kullanımına dair çalışmalar bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda inflamatuar bir hastalık olan OHH'da, serum YKL-40 düzeyini araştırdık ve stabil dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Bu sonuç YKL-40 düzeyinin OHH'da da diğer inflamatuar hastalıklarda olduğu gibi inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanında hastalar stabil ve kriz dönemi olarak karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeyi arasında fark saptanmamış ve bu sonuçla birlikte YKL-40'ın OHH'da özellikle kronik inflamasyonu gösteren bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda daha önce literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmazken çalışmamız, hem literatüre önemli katkıda bulunacak hem de OHH'da özellikle kronik inflamasyonu değerlendirmede yeni bir belirteç olarak kullanılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: orak hücre hastalığı,,nflamasyon, YKL-40

Tablo 2. Stabil ve kriz dönemindeki hastaların BK, CRP, YKL-40, IL-6 ve TNF-α değerlerinin karşılaştırılması

	Stabil (n=27		Kriz (n=27)		P
	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	
K	B 11,17±3,19	10,5(4,90-17,70)	15,57±8,62	13,20(4,40-41,88)	***0,0095***
RP	C 7,88±7,70	4,22(1,25-26)	43,17±76,39	6,57(0,53-329,11)	***0,0239***
KL 40	Y 90,13±44,66	79,06(35,60-213,04)	83,72±59,83	66,65(6,04-264,42)	0,5322
L-6	71,22±163,41	6,57(1,83-803,05)	183,18±467,27	52,23(3,41-2467,51)	0,0795
NF-α	T 65,14±106,27	21,41(7,08-366,66)	84,40±146,80	19,86(7,85-496,58)	0,8476

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının BK, CRP, YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta genel (n=50)		Kontrol (n=47)		P
	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	Ort±SS	Medyan(Min-Max)	
BK	11,94±4,15	10,99(4,90-26,80)	11.05± 4.54	10.49 (4.89-28.32	0.1540
CRP	7,31±8,85	3,73(0,5-46,68)	9.28 ±17.97	1.3 (0-81.09)	***0.0093***
YKL 40	88,01±47,47	71,28(9,67-219,83)	68.08± 36.83	69.14 (6.17-198.7)	***0.0496***
IL-6	75,48±148,07	9,30(1,83-803,05)	-	-	
TNF-α	104,90±227,03	30,16(7,08-1300,98)	-	-	

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-38

Referans Numarası:188

YÜKSEK FİBRİNOJEN DÜZEYİ İLE ARTMIŞ KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (KGVHH) RİSKİ ARASINDAKİ KUVVETLİ İLİŞKİ

Neslihan Mandacı Şanlı[1], Leylagül Kaynar[1], Bülent Eser[1], Mustafa Çetin[1], Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Transplant Merkezi, Kayseri

Amaç: Fibrinojen koagülasyon kaskadında görev alan, karciğerde sentezlenen, proinflamatuar görevi olan bir akut faz proteinidir. Artmış sistemik inflamatuar yanıt oluşturur. Ayrıca tümör hücrelerinde vasküler endotelyal ve büyüme faktörleri ile birlikte anjiogenezi uyarmaktadır. Fakat gvhh üzerine etkisi bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda fibrinojen düzeyi ile gvhh arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak full match AKHN yapılan 249 hasta alındı. Hastalar akut lösemi, miyelodisplastik sendrom, lenfoproliferatif hastalık tanısına sahip hastalar olarak kategorize edildi. Nakil öncesi plazma fibrinojen düzeyi, yaş, cinsiyet, nakil protokolleri, hastalık risk durumları, akut ve kronik gvhh gelişen hastalar kayıt edildi. Fibrinojen değerinin 350 mg/dl değerinin üzerinde olması artmış fibrinojen olarak kabul edildi. İstatiksel değerlendirme için Kaplan-Meier survival analiz yöntemi, Pearson χ2 analizi, Mann-Whitney U testi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Nakil öncesi yüksek fibrinojen düzeyi 87(%34) hastada tespit edildi. Yüksek fibrinojen seviyesi ile kronik gvhh arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (risk oranı: 2.20; p= 0.014). Bununla birlikte akut gvhh, toplam sağ kalım, hastalıksız sağkalım, erken ve geç transplant mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p= 0.71, p= 0.86, p= 0.19, p= 0.71). Yüksek riskli hasta grubu ve 40 yaş üstü popülasyonda kronik gvhd sıklığı daha fazla bulundu (risk oranı: 2.38; p= 0.008, risk oranı: 3.15; p= 0.002).

Tartışma: Fibrinojen bir pıhtılaştırıcı faktör olarak pıhtılaşma kaskadının vazgeçilmez bir bileşenidir. Yapılan son çalışmalar fibrinojenin kanser gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Gastrik kanser, kolon kanseri, pankreas kanseri, endometrial kanserlerinde plazma fibrinojen düzeyinin prognoz ile körele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda AKHN yapılan hastalarda fibrinojen düzeyi ile sağkalım ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı tespit edilmemiştir. Hücre dışı matriksin bir parçası olarak fibrinojen diğer matrix proteinleri ile veya hücrenin kendisiyle olan etkileşimleri yoluyla hücre davranışını etkileyebilir. Endotelyal ve fibroblast büyüme faktörleri gibi birçok büyüme faktörü ile birlikte çalışıp anjiogenezisi teşvik eder. Sistemik inflamatuar bir yanıt oluşturur. Bizim çalışmamızda fibrinojenin bu özelliğini destekler nitelikte olup, nakil öncesi yüksek fibrinojen düzeyine sahip olan hastalarda, kronik gvhh gelişiminin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız literatüre bakıldığında AKHN yapılan hastalarda nakil öncesi fibrinojen düzeyleri ile kronik gvhd arasındaki anlamlı ilişkiyi gösteren ilk araştırmadır. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışma ile fibrinojenin bizim çalışmamızda olduğu gibi anjiogenezisteki rolünün ve sistemik inflamatuar etkisinin araştırılması gerekmektedir. Önümüzdeki yıllarda bellkide artan araştırmalar neticesinde yüksek fibrinojen düzeyi, AKHN hastalarında kronik gvhh gelişiminde muhtemel artmış bir risk faktörü olarak bir belirteç olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Son H.J., Park J.W., Chang H.J. ve ark. Preoperative Plasma Hyperfibrinogenemia is Predictive of Poor Prognosis in Patients with Nonmetastatic Colon Cancer. Ann Surg Oncol 2013;20:2908–2913
2. Troppan K.T., Melchardt T., Wenzl K ve ark. The clinical significance of fibrinogen plasma levels in patients with diffuse large B cell lymphoma. J Clin Pathol 2015;0:1–5.
3. John Danesh. An Individual Participant Meta-analysis. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality. JAMA, 2005; 294: 14
4. Sun Z.Q., Han X.N., Wang H.J. ve ark. Prognostic significance of preoperative fibrinogen inpatients with colon cancer. World J Gastroenterol 2014; 20(26): 8583-8591

Anahtar Kelimeler: Fibrinojen,Allojenik Kök Hücre Nakli,Sağkalım,Kronik GVHH

SS-39

Referans Numarası:145

AİLESEL ERİTROSİTOZDA GEN MUTASYONLARININ ARAŞTIRILMASI VE BU MUTASYONLARIN KARDİOVASKÜLER FAKTÖRLER RİSK İLİŞKİSİ

Alpay Yeşilaltay[1], Türker Bilgen[2], Hasan Değirmenci[3], Duygu Bayır[1], Şeref Alpsoy[1], Pelin Değirmenci[1], Duygu Yaşar Şirin[4], Atakan Tekinalp[1], Burhan Turgut[1]

[1]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-hematoloji Bilim Dalı
[2]Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü
[3]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardioliji Kliniği
[4]Namık Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Amaç: Ailesel Eritrositoz (AE) tanısı konulan olgularda ilişkili genlerde mutasyon taraması yapılarak ülkemizde hastalığın ortaya çıkışından sorumlu genlerin tespit edilmesi ve olguların kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Hematoloji Polikliniğinde eritrositozlu (Hemoglobin: Erkek 16.5 gr/dL, Kadın 16gr/dL üzeri) 64 hasta(JAK2 negatif ve sekonder erırtrostozu dışlanmış) ve 30 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı.. Genetik analizler:

1) EPOR geninin 8. ekzonunun tamamı

2) beta globin (HBB) geninin kodlayan ve regülatör dizilerinin tamamı

3) VHL genindeki mutasyonların %90'dan fazlasını oluşturan Arg200Trp mutasyonunu içine alan bir sekans bölgesi

4) HIF2a geni en sık mutasyon tanımlanmış 533 ve 540. kodonu içine alacan şekilde bir sekans bölgesi

5) EGLN1 geni 1. ekzonundaki 127 ve 157. kodonu içine alacak şekilde olan bir sekans bölgesi için DNA dizi analizi yöntemiyle tarandı.

PCR' da kullanılan primer dizileri (Tablo 2). Sekans sonuçları referans diziler ile karşılaştırılarak ilişkili genomik değişimler tespit edildi. Her iki gruba, EKO ile Sol ventrikül boyut, aort kökü, çıkan aorta, sol atriyum, sol ventrkül sistol ve diyastol sonu çapları İVS, arka duvar çap, sol ventrikül EF%, trans mitral akım, Erken(E) ve geç (A) faz pik akım hızları, (E/A), deselerasyon zamanı(DZ), izovolumetrik gevşeme zamanı ve kasılma zamanı, ejeksiyon zamanı Diyastolik erken(e'), geç(a'), ve sistolik (s') dalgaları e'/a', Sağ ve sol ana karotis arterler görüntülemesi yapıldı. İstatistik testlerde SPSS, Student t ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Anlamlı fark p<0,05 olarak alındı.

Bulgular: AE sınıflaması:OMİM Tablo 1

Hasta grubunun EPO değerleri 2 Hb San Diego olgusu dışında normal ve düşük olarak saptandı.

DNA sekans analizleri Şekil1-2-3

•1 olguda ve birinci derece akrabası olan 3 olguda EPOR geni 8. ekzonda Arg437His değişimi (EPOR:c.1310G>A (p.Arg437His)) heterozigot formda saptandı. Bu değişim daha önce eritrositoz ile ilişkilendirilmiştir.

•1 Hastada Beta globin geninin promotor bölgesinde -169. pozisyonda C>G değişimi (HBB:c.-169 C>G) heterozigot formda saptandı. Bu değişim daha önce tanımlanmamış bir değişimdir.

•1 Hastada Beta globin geninin 3' UTR 'sinde +96. Pozisyonda T>C 3'UTR değişimi (HBB:c.*+96 T>C)(rs34029390) heterozigot formda saptandı. Bu daha önce 1000 genom projesinde 1 kişide heterozigot formda saptanmış, çok nadir ve klinik önemi araştırılmamış olan bir genomik değişimdir.

•2 Hastada (Anne-Oğul) HBB:c.328 G>A (Hb San Diego) heterozigot formda saptandı. Bu değişim daha önce eritrositoz ile ilişkilendirilmiştir.

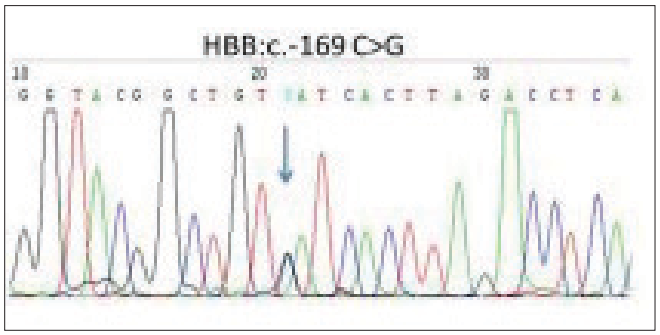
•1 Hastada EGLN1 geninde 380. Pozisyonda G>C değişimi (EGLN1:c.380G>C (p.Cys127Ser)) heterozigot formda saptandı. Bu değişim daha önce eritrositoz ile ilişkilendirilmiştir.

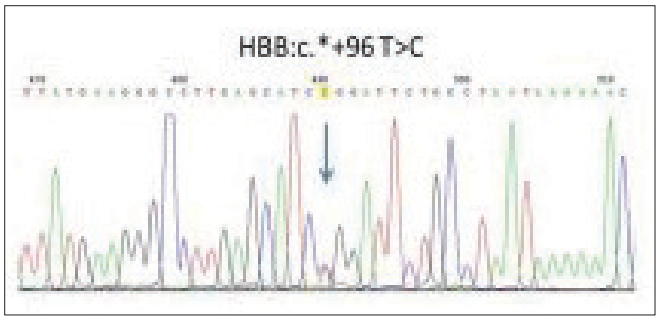
Kardiovasküler Bulgular: IV septum, Sol ve sağ atrium duvar kalınlıkları, Deselerasyon zamanı İzovolumetrik gevşeme zamanı, Septal A, Lateral Alzovolumetrik konraksiyon ve ejeksiyon zaman. Sol ventrikül kitlesi, E ve A: tamamı: AE grubu lehine anlamlı bulundu. (p<0.001). Veriler AE'de diyastolik fonksiyonlarda bozulma başladığını kardiyak iş arttığını düşündürmektedir. Sağ ve sol İntima Media kalınlığı AE grubu lehine anlamlı olarak artmıştı (p<0.001). Bu AE'de subklinik ateroskleroz olduğunu düşündürmektedir.Doku doppler parametrelerinden hem septal E/A hem

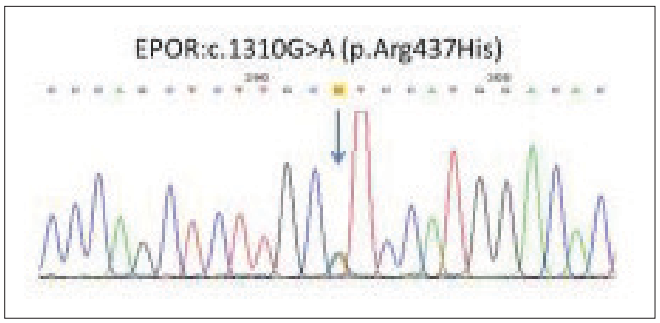
de lateral E/A hasta grubunda daha düşüktü ki bu diyastolik fonksiyonlarda da bozulma başladığını göstermektedir.

Sonuç: Çalışmamızda AE ile ilişkili olduğu bildirilen genlerde en sık mutasyon bildirilmiş olan gen bölgeler araştırılmış ve 3 tanesi daha önce AE ile ilişkilendirilmiş, diğer ikisi AE ile ilişkilendirilmemiş olan toplam 5 farklı genomik değişim saptanmıştır.Beraberinde AE hastaları artmış kardiak riske sahip olarak gözükmektedirler.. Üstelik sıklıkla OD geçiş ile kuşaktan kuşağa geçerek toplumu etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailese Eritrositoz, Mutasyon, Kardiovasküler Risk







Tablo 1. OMİM Sınıflaması

Kısaltma	*OMİM*	*Gen*	*Exonlar*	*Genetik Tip*	*Serum EPO*	*Klinik*	*Referans*
ECYT1	133100	EPOR	8	OD	Düşük		7,8
ECYT2	263400	VHL	3,3	OR	Yüksek	Tromboz,PHT	13,14,20
ECYT3	690280	PHD2	1,2,3	OD	Normal		21,22
ECYT4	611783	HIF2alfa	12	OD	Yüksek	Tromboz	24,25

Tablo 2. EPOR HBB VHL HIF2alfa ve EGLN1 genlerinin ilgili bölgelerinin PCR ile çoğaltılmasında kullanılacak primer dizileri

1	EPOR-EB	F-gcttccctggaagtcctctc-R-cagcctggtgtcctaagagc
2	HBB-1	F-tgaagtccaactcctaag R-ccttcctatgacatgaactt
3	HBB-2	F-tgatacaatgtatcatgcct R-cstggagtttaagatatagt
4	VHL	F-cagaggcatgaacaccatga R-aaggaaggaaccagtcctgt
5	HIF2A	F-tgacacagccaagtctgagg R-atggaagagagaggggtgct
6	EGLN1	F-gagctgtgcgggaagatg R-atctgctgtccggtctccht

SS-40

Referans Numarası:508

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

Selda Kahraman[1], Serkan Ocakçı[1], Seçkin Çağırgan[1]

[1]Medikalpark İzmir Hastanesi-hematoloji Kliniği, İzmir

Akut Myeloid Lösemi(AML) erişkin yaş gurubunda en sık rastlanan lösemi tipidir. Hastanın yaşı, performansı yanında lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleri prognozu belirleyen en önemli parametrelerdir. ELN kötü risk gurubu ve intermedate-2 risk gurubundaki AML hastalarına CR1'de allogeneik nakil önerirken, iyi ve intermediate-1 risk gurubundaki AML hastaları otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılabilecek hasta gurubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda ; Medikalpark İzmir Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde Kasım 2012-Nisan 2017 tarihleri arasında Otolog Hematopoietik kök hücre nakli yapılan 47 AML hastasının verilerini sunuyoruz.

Hastaların 24'ü kadın, 23'ü erkekti. Hastalığın ortanca görülme yaşı 39 yaş (18-68 yaş) olarak saptandı. Hastaların genel verileri Tablo 1'de özetlendi. 37 hastanın (%78.7) ECOG performans skoru 1 idi. 22 hasta (%50) iyi sitogenetik risk gurubunda iken, 14 hasta(%31.8) orta, 8 hasta (%18,2) kötü sitogenetik risk gurubunda saptandı. 11 hastada sadece NPM pozitifliği, 10 hastanın tüm moleküler tetkikleri neatif, 6 hastada sadece FLT-3 pozitifliği, 4 hastada FLT3 ve NPM pozitifliği saptandı. FLT3 pozitif hastalar akraba ve akraba dışı donörleri olmayan hastalardı.(tablo 2) 47 hastanın 35'i (%74.5) ilk sıra 7+3 sitozin arabinozid- daunorubisin tedavisine tam yanıt verdi. 45 hastaya CR1, 2 hastaya CR2 de otolog hematopoietik kök hücre nakli yapıldı. Tanıdan nakle kadar geçen süre ortalama 7.94 ay(2-90 ay), verilen üründe ise CD34 sayısı ortalama 10.14.106/kg idi. Nötrofil engraftmanı ortalama 11, trombosit engraftmanı ortalama 21. günde gerçekleşti. 41 (%87.2) hastada nakil sırasında nötropenik ateş gelişti. 17 hastada kateter enfeksiyonu, 7 hastada pnömoni, 6 hastada İYE, 3 hastada olası invaziv pulmoner aspergilloz saptandı. 1 hasta ilk 100 günde kaybedildi. Hastaların total izlem süreleri ortalama 26 ay, nakil sonrası izlem süreleri ortalama 18.08 ay idi. İstatiksel olarak öngörülen tüm sağ kalım 38 ay(27-48 ay) progresyonsuz sağ kalım: 29 ay(22-37 ay) saptandı. FLT3 pozitif olan hastalarda total sağ kalımın (OAS) belirgin şekilde azaldığı görülürken (p: 0.05), progresyonsuz sağ kalım (PFS) ile FLT3 pozitifliği arasında istatiksel farklılık saptanmadı. (p.0,21) FLT3 pozitif olan 2 hasta (6-2), FLT3-NPM pozitif olan 4 hasta kaybedildi. (4-4) NPM pozitifliği, cinsiyet,FLT3 dışı moleküler belirteçler, ilk kemoterapiye yanıt, LDH düzeyi, CD34 sayısı, nötrofil engraftman gün ile OAS arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Erken trombosit engraftmanı olanlarda OAS daha uzun (p: 0.004) saptandı. Genetik risk gurupları ile OAS ve PFS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p:0.93- p 0.57) Son yapılan değerlendirmede 29 hastanın halen yaşadığı (%61.7), 18 hastanın ise (%38.3) öldüğü görüldü. Hastaların ölüm nedenleri tablo 3 de gösterildi.

Sonuç olarak; tam remisyon 1 de olan iyi ve intermedite 1 risk gurubundaki, tam uyumlu akraba veya akraba dışı vericisi olmayan intermediate 2 ve kötü genetik risk gurubundaki AML'li hastalarda otolog hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ile konsolidasyon tedavisi iyi bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: akut myeloid lösemi, otolog hematopoietik kök hücre nakli

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Hastalar	47	
Kadın	24	%51.1
Erkek	23	%48.9
Tanı yaşı (median)	39	18-68 yaş
Tanı lökosit sayısı (mm3)	367007mm^3	2000-270000/mm^3
Tanı hemoglobin (mg/dl)	8	3.5-12.3
Laktat dehidrogenaz	471	220-1477
Tanı kemik iliği blast sayısı	76	23-97
Aferez gün	2	1-5 gün
Ürün CD34 sayısı	10.14	5-53.34
Tanıdan nakle kadar geçen süre	7.94	2-90
Nötrofil engraftmanı (gün)	11	9-19
Trombosit engraftmanı gün)	21	9-110
Eritrosit ihtiyacı (ünite)	2.7	0-11
Trombosit ihtiyacı (ünite)	4.74	0-23
Nötropenik ateş gelişenler	41	%87.2
Olası İnvazif pulmoner aspergilloz	3	%6.4
Transplant ilişkili ölenler	1	%2.1
İlk 100 günlük mortalite	1	%2.1
Total izlem süresi	26 ay	4-116
Progresyonsuz sağ kalım (ortalama)	20 ay	3-69
Nakil sonrası izlem süresi	18.08 ay	2.5-51
Son durum	Sağ	29
	Exitus	18

Tablo 2. Hastaların moleküler özellikleri

	Sıklık	*Yüzde (%)*
NPM	11	23.4
Tüm moleküler belirteçler negatif olanlar	10	21.3
Sadece FLT 3-ITD	6	12.8
FLT3-ITD-NPM	4	8,6
t(8,21)	4	8,6
inv16	4	8.6
Yapılmamış	3	6.4
t(15,17)	3	6.4
11q23	2	4.3
Toplam	47	100
Ölüm nedeni	***Sıklık***	***Yüzde (%)***
Hastalık progresyonu-enfeksiyon	15	83.5
Hastalık progresyonu-Akciğer ca	1	5,5
Akut hepatit B	1	5,5
Hastalık progresyonu-SSS kanaması	1	5,5
Total	100	5,5

SS-41

Referans Numarası:246

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİS HASTALARINDA SERPİN MUTASYON SIKLIĞI VE TROMBOZA ETKİSİ

Güven Yılmaz[1], **Ozan Ekim**[1], **Mehmet Aliustaoğlu**[1]

[1]*T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Venöz tromboembolizm (VTE), kalıtsal ve edinsel predispozan faktörlerin yanında, ileri yaşa, uzun süreli inmobilizasyona, cerrahi girişimlere, malignitelere, antifosfolipid sendromuna, oral kontraseptif kullanımına ve hormon replasman tedavisine bağlı olarak oldukça yaygın görülen multifaktöriyel bir hastalıktır. PAI-1(serpin), fibrinolizde fonksiyon gören önemli proteinlerdendir. Bu nedenle PAI-1 gen polimorfizmleri, trombotik risk oluşumundaki rolleri nedeniyle VTE'li olgularda araştırılan genetik belirteçler arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda SLE tanısı olan(AFS ile birilikte veya izole) 29 hasta ve DVT ve/veya Pulmoner Emboli(PE) olan ancak belirli bir sebep gösterilememiş 24 olguyu inceledik. Gruplar arasındaki demografik verilere bakıldığında cinsiyet,sigara kullanımı,obezite bakımından dengeli bir şekilde dağıldığı görülmektedir.Her iki grup arasında, herediter trombofili nedenleri olan faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin II mutasyonu sıklığı benzerdir. Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı, grup 1 de %24.1 iken kontrol grubunda %20,8 dir. Benzer şekilde Protrombin II mutasyonu sıklığıda Grup 1 de %3,4 iken kontrol grubunda %4,3'dür. Günümüzde herediter trombofili taramasında kullanılmayan MTHFR mutasyon sıklığı bakımından ise her iki grup arasında farklılık saptandı. Grup 1 de sıklık %96,6 iken kontrol grubunda bu oran %75'dir. MTHFR sıklığının bu kadar yüksek olması literatürle uyumludur. Öyleki güncel kılavuzlarda artık MTHFR mutasyonu taraması kaldırılmış ve yerine direk olarak homosistein düzeyi bakılması ve ona göre tedavi planlaması önerilmektedir.

Polimorfizm değişkenliğine bakıldığında ise; çalışmamızda SLE vakalarının olduğu Grup 1 'de 4G/5G polimorfizm sıklığı %62,1 iken DVT ve PE vakalarından oluşan kontrol grubunda ise bu sıklık %33,3'dür. 4G/5G polimorfizm sıklığı grup 1'de belirgin olarak yüksektir ($p<0,5$). Ancak çalışmamızdaki SLE hastalarındaki tromboz sıklığı sadece %13'dür. Bu sonuç oldukça dikkat çekicidir. Çünkü bazı çalışmalarda öne sürüldüğü gibi 4G/5G polimorfizmi artmış tromboz riski ile beraber ise tamamı tromboz geçirmiş olan kontrol grubunda daha az sıklıkta polimorfizm görülürken, daha yüksek oranda polimorfizm görülen hasta grubunda daha az oranda tromboz görülmesi, SLE hastalarında tromboz gelişiminde tek başına polimorfizm varlığının yeterli olmadığını güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda 4G/5G allel varlığı ile Faktör V leiden mutasyon birlikteliği SLE hastalarında %24 iken kontrol grubunda hiç vaka görülmemiştir. Daha da ilginç olan bir sonuç ise 4G/4G allel varlığı olan hastalarda SLE hastalarında hiç Faktör V leiden mutasyonu görülmezken kontrol grubunda bu oranın %20 çıkmasıdır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu değildir. Çünkü Faktör V Leiden mutasyonu toplumda %13-15 oranında görülmektedir. Bu bulgu çalışmamızdaki kontrol grubunun tamamının VTE ve PE vakalarından oluşması yani tamamının tromboz geçirmiş olması ve vaka sayımızın azlığı ile açıklanabilir. Ancak yineden bu sonucun başka çalışmalarla doğrulanması gereklidir. Bizim 29 SLE(AFS ile birlikte veya izole) hastası ve 24 nedeni belirlenmemiş DVT gelişmiş kontrol grubu üzerinde yaptığımız PAI-1 gen polimorfizm çalışması sonucunda, PAI-1 4G/5G polimorfizminin VTE gelişiminde bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Hasta grubunda, 4G allel sıklığının daha fazla çıkmasına rağmen, tromboz sıklığında bir artış görülmemesi SLE hastalarında tromboz sıklığı üzerinde serpin gen mutasyonu veya polimorfizm varlığından ziyade hastalık kontrolü ve tedavisinin daha önemli olduğu, sigara tüketiminin kesilmesi ve erken dönemde aspirin gibi antiagregan tedavilerin başlanmasının tromboz gelişiminde belirleyici olduğudur.

Anahtar Kelimeler: SLE, Tromboembolizm, Serpin

SS-42

Referans Numarası:196

STATİNLERİN U266 MYELOMA HÜCRE HATTI ÜZERİNE OLAN SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İN VİTRO KARŞILAŞTIRILMASI

Hatice Terzi[1], Ahmet Altun[2], Mehmet Şencan[1]

[1]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.
[2]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı.

Amaç: Mutiple myeloma, tüm kanser tiplerinin %1' ini, hematolojik malignitelerin ise %10' unu oluşturan ve günümüz koşullarında henüz kür elde edilemeyen fatal bir hastalıktır (1).

Statinler dünya çapında en fazla kullanılan ilaçlardan biri olup antilipidemik etkisinin yanısıra antioksidan, antiinflamatuar, antianjiogenik ve antitümörojenik etkileri de bulunmaktadır (2).

Statinlerin kanser tedavisinde daha iyi klinik yarar sağlayacağı ve diğer anti-kanser ajanlarla birlikte uygulandığı sinerjistik kombinasyonların alternatif bir tedavi modalitesi olabileceği literatürdeki bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışma da amacımız Multipl myeloma hücre hattına statin verilmesinin hücre proliferasyonuna etkinliğini göstermektir.

Materyal ve metod: Çalışmada ATTC (American Type Cell Collection)'dan temin edilen sağlıklı hücreler Myelom (U266) hücre hatları kullanılmıştır. U266 myelom hücreleri ise RPMI 1640 medium içerisine %10 FBS (Fetal Bovine Serum) ve %1 de penisilin streptomisin katılması ile elde edilen hücre kültürü medium karışımları kullanılarak 25 cm2'lik ya da 75 cm2'lik flasklarda ekilmişlerdir. Hücreler konflüense ulaştıklarında (%70 yoğunluğa geldiklerinde) pasajlanmak suretiyle çoğaltılmıştır. XTT testi kullanılarak sitotoksisite değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda kullanılan statinler atorvastatin ve simvastatin U266 myelom hücre hattı üzerine 100, 50, 25, 12.5, 6.25 ve 3.12 µM konsantrasyonlarda uygulandı (Şekil 1). Tek başına statin uygulamasında her iki statin de konsantrasyona bağımlı bir sitotoksik etki meydana getirdi. Atorvastatin ve simvastatin için hesaplanan inhibitör konsantrasyon 50 değerleri (IC50) sırasıyla 94 µM ve 38 µM olarak hesaplandı. Bortezomibin ise 100, 50, 25, 12.5, 6.25 ve 3.12 µM konsantrasyonları kullanılırken, bu ajan için hesaplanan IC50 değeri 18.2 nM'dı. Bortezomibin çalışmada kullanılan 6 konsantrasyonu statinlerin hücre proliferasyonunda inhibisyon yapmayan 12.5 µM etkisiz konsantrasyonları ile kombine edildikleri zaman hem atorvastatin hem de simvastatinin denenen tüm konsantrasyonlarda bortezomibin etkisini artırdığı, bu bağlamda simvastatinin atorvastatinden daha güçlü bir etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2 ve şekil 3). Bu kombinasyonun antikanser etkiye katkısı sadece bortezomibin tek başına etkinlik gösterdiği konsantrasyonlar ile sınırlı kalmamış, bortezomibin tek başına etkinlik göstermediği çok düşük konsantrasyonlarda statinlerin yine etkisiz konsantrasyonlarının kombinasyonu istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir sitotoksik etki meydana getirmiştir.

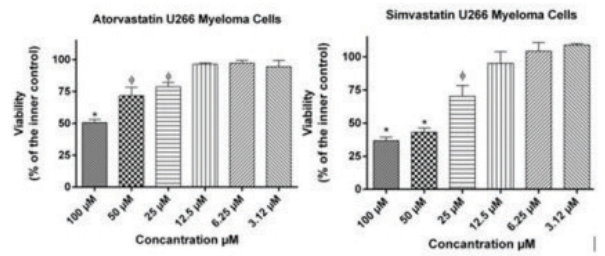
Bu noktada bortezomib statin kombinasyonu ile hem güçlü antikanser etki elde edilebileceğinden hem de bu ajanları normalde kullanıldıkları dozlardan daha düşük dozlarda kullanarak sitotoksik etkilerden kaçınılabileceğinden bahsedilebilir.

Sonuç: Statinler lipid düşürücü etkilerinin yanında birçok pleaotropik etkileri olan ilaçlardır. Bu etkilerin en başında da antikanser etkinlikleri yer almaktadır. Statinler oldukça geniş bir aile olmalarına rağmen bu aile içindeki ajanların gösterdikleri pleotrapik etkiler birbirinden çok farklı olabilmektedir (2). Bizim çalışmamızda da simvastatin ve atorvastatin güçlü antikanser etkinlikleri gösterdiği ortaya konmuştur. Sonuç olarak, atorvastatin, ve simvastatinin myelom hastalarında konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanıldığında standart tedavinin etkinliğini artırabileceğini ve hatta bortezomibe bağlı sitotoksik ve nörotoksik yan etkilerin de düşük doz kullanımı ile engellenebileceği kanısına vardık.

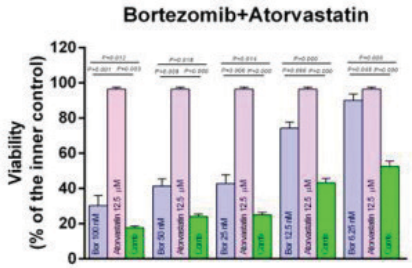
Kaynaklar

1. McKenna Rw, Kyle RA, Kuehl WM, Plasma Cell Neoplasms. InWHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, ed. SH Swedlow, E Campo, NL Harris, et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer et al 2008.
2. Dulak J, Józkowicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets,5:579-94, 2005.

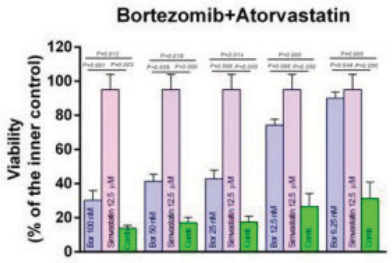
Anahtar Kelimeler: Multipl myeloma, Sitotoksisite, Statin



Şekil 1: U266 Myelom hücre hattında Atorvastatinin ve Simvaastatinin sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi



Şekil 2: U266 Myelom hücre hattında Atorvastatinin 12.5 µM konsantrasyonu ile Bortezomibin 100, 50, 25, 12.5 and 6.25 µM konsantrasyonlarında kombinasyonlarının sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi



Şekil 3: U266 Myelom hücre hattında Simvastatinin 12.5 µM konsantrasyonu ile Bortezomibin 100, 50, 25, 12.5 and 6.25 µM konsantrasyonlarında kombinasyonlarının sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi

SS-43

Referans Numarası:360

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNDE KİLO ALIMI İLE GHRELİN VE HEPSİDİN DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İLİŞKİSİ

Halil Cansun Kılıç[1], Birgül Öneç[2], Kürşad Öneç[3], Emel Çalışkan[4], Handan Ankaralı[5]

[1]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı
[4]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[5]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA) ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Tedavi basit olmakla beraber oral demir tedavisine uyumsuzluk çok sıktır ve hastaların kilo alma korkusunu bir sebep olarak dile getirdiklerini klinik pratikte görmekteyiz. Demir eksikliğinde iştah kaybı gibi semptomları ve demir tedavisi sırasında kilo almayı açıklamak için, DEA hastalarında iştah hormonu olarak bilinen ghrelin ve bağırsak demir emiliminin düzenleyicisi olan hepsidin düzeylerini, tedavi ile olan değişimlerini araştırdık.

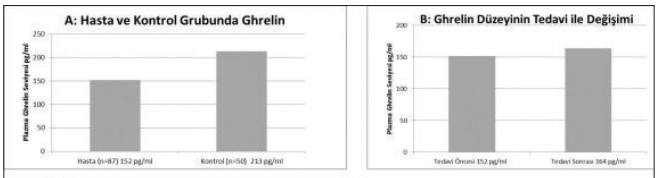
Gereç ve yöntemler: Ekim 2015 ile Ekim 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 120 erişkin DEA hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma, takipte kalan, bilgi içeriğini veren 87 hasta ve 50 sağlıklı kişiden oluşan bir

kontrol grubu ile tamamlandı. Hasta ve kontrol gruplarından yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça çevresi bilgileri ve kan örnekleri alındı. DEA'nın tedavisi, sorumlu doktor tarafından yapılan öneri ve metoda göre yapıldı, araştırmacıların tedavide herhangi bir etkisi yoktu. Ölçümler ve kan testleri, anemi parametrelerinin normalleşmesinden sonra (tedavi sonrası üçüncü aydan önce olamak kaydıyla) hasta grubunda tekrarlandı. Hepsidin ve ghrelin düzeyleri, kontrol grubunda bir kez, hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası incelendi. Bu çalışma 2015.04.03.396 proje numarasıyla Düzce Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun tedavi öncesi plazma hepsidin ve ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (Hepsidin için 80 ± 21 ng / ml'ye karşı 179±188 ng / ml'lik p<0.001, Ghrelin için 152 ± 119pg / ml'ye karşı 213 ± 167 p = 0.026,Şekil 1A). Hasta grubunda tedavi sonrası ağırlık (ort. 1,15kg, p<0,001), VKİ (25,86 kg/m2 'ye karşı 26,33kg/m2 p<0,001) ve bel-kalça çevresi ölçümleri (her ikisinde de 0,81 cm, p <0,001) açısından anlamlı bir artış vardı (Tablo1). Tedaviden sonra, hepsidin seviyeleri, tedavi öncesi seviyelere kıyasla (80 ± 21 ng / dl'ye karşı 92 ± 13 ng / dl, p <0.001) anlamlı derecede artmıştır. Tedaviden sonra plazma ghrelin düzeylerinde bir artışa rastlansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (152 ± 119 pg / ml'ye karşı 164 ± 150 pg / ml, p = 0,589,Şekil 1B). Ghrelin düzeylerindeki bireysel artışların korelasyonları incelendiğinde, ghrelin düzeylerindeki artış ile kilo artışı arasında zayıf bir pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, ghrelin düzeyinin DEA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık ve semptomlar arasında tariflenen iştah kaybına neden olabileceğini düşündük. Ghrelin, iştahı düzenleyen hipotalamik arkuat nükleustaki nöronlarda da tespit edilir. Demir eksikliği demir bağımlı enzimlerin enzimatik faaliyetlerinde eksikliklere neden olabilir ve bu nöronların işlevini bozabilir. Fakat tedavi ile ghrelin artışı istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmıyordu. Bu, kilo artışı ile ghrelin seviyelerinin fizyolojik olarak baskılanmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durumu açığa kavuşturmak için belki daha sık ölçümlerle değişimleri süreklilik içinde izlemek ya da diğer iştah ilişkili hormonları da katmak gerekli olabilir. Hastaya dayalı kilo artışı incelendiğinde, bu kişilerin ghrelin düzeylerindeki artış ile pozitif ancak zayıf bir korelasyon vardı. Hepsidin, beklendiği gibi, demir eksikliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ve tedavi ile anlamlı bir artış gösterdi, ancak kilo alımı ve ghrelin düzeyleri değişikliği ile bu hepsidin düzeyi değişiklikleri ilişkili değildi. Hepsidinin demir emilimi ile ilişkili önemli işlevleri olsa da, DEA'nde ghrelin ve kilo değişimleri ile bağlantılı olmadığını düşündürdü. Demir eksikliğinin iştah ile ilişkisini açıklamak ve tedavi uyumlarını artırmak amacıyla bu konuda daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: demir eksikliği, iştah, kilo alımı, ghrelin, hepsidin, anemi



Şekil 1:
A: Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ve kontrol grubu plazma ghrelin seviyesinin istatistiksel karşılaştırılması (n=137, p:0,026)
B: Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma ghrelin seviyesinin istatistiksel karşılaştırılması (n=87, p:0,589)

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hemogram, anemi parametreleri, kilo, bel çevresi, kalça çevresi VKİ ve bel kalça oranı, hepsidin ve ghrelin seviyelerinin karşılaştırılması

	Önce (1)	*Sonra (2)*	*p*
Hgb (g / dL)	9,59±1,72	13,14±1,01	<0,001
MCV (fL)	69,38±7,29	82,64±7,58	<0,001
Ferritin (ng / mL)	6,57±3,32	106,81±135,57	<0,001
Tsat (%)	6,45±3,24	42,19±68,01	<0,001
Kilo (kg)	68,30±15,83	69,45±16,10	<0,001
VKİ (kg / m2)	25,86±6,21	26,33±6,34	<0,001
Bel (cm)	80,33±14,38	81,14±14,61	<0,001
Kalça (cm)	104,52±10,94	105,34±11,40	<0,001
Bel/kalça (%) 0,7647±0,0789	0,7647±0,0789	0,7664±0,0780	0,071
Hepsidin (ng / mL)	80±21	92±13	<0,001
Ghrelin (pg / mL)	152±119	164±150	0,589

SS-44

Referans Numarası:373

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TANILI HASTALARDA HLA ALLEL SIKLIĞI

Işık Kaygusuz Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1], Fatma Geçgel[1], Tuğba Memiş[2], Filiz Türe Özdemiroğlu[3], Rabia Deniz[2], Tayfun Elibol[1], Yıldız İpek[1], Cafer Adıgüzel[4], Tülin Fıratlı Tuğlular[1]

[1]*T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
[3]*T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmunoloji Anabilim Dalı*
[4]*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

Amaç: Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan "doku antijenleri" ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku uyum Kompleksi, *MHC* olarak adlandırılır. İlk olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilen bu genler, "Human Leukocyte Antigens", HLA bölgesi olarak da adlandırılır. HLA molekülleri, patojenleri ve tümör türevi peptidleri T-hücrelerine sunarak adaptif immun yanıtı başlatır. HLA kompleksi oldukça polimorfik olan HLA genlerini içerir (1). İmmun yanıttaki önemi yanında, bir çok çalışma HLA ile otoimmun, enfeksiyöz, neoplastik ve idiyopatik hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok hastalığın farklı etyolojileri arasında ilişki göstermiştir. HLA genlerinin belirli hastalıklar için koruyucu veya yatkınlık oluşturucu bir faktör olabileceği varsayılmaktadır (2).

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) klonal miyeloproliferatif bir hastalık olup t(9;22) translokasyonu ile karakterizedir. Bu translokasyon p210 füzyon proteinini kodlayan kimerik bcr-abl geni oluşumu ile sonuçlanır. Bu füzyon proteini (p210) artmış tirozin kinaz aktivitesi olan bir onkoproteindir ve Philadelphia-positive (Ph^+) klona belirgin bir büyüme avantajı sağlar. Ayrıca p210'un potansiyel endojen immunojenik tümör-spesifik antijen olduğu düşünülür (3). Bu füzyon proteinleri immun sisteme yabancı olan peptid dizileri içerdiği için hastanın HLA molekülleri tarafından sunulduklarında tümör spesifik sitotoksik T hücre yanıtı oluşturabilirler. Bazı in vitro çalışmalar, HLA moleküllerinin KML hücrelerine karşı immun yanıtta anahtar rol oynayabileceklerine işaret etmektedir (4). Birçok klinik çalışma KML ile belirli HLA allelleri arasında ırklara göre farklılık gösteren bir ilişki olduğunu bildirmiştir (5,6). Bu çalışmalarda belirli HLA allellerinin KML gelişimini önleyici bazılarının ise hastalığın ortaya çıkışında kolaylaştırıcı etkileri olabileceğini ileri sürmektedir. Ancak yapılan meta-analizlere rağmen KML patogenezinde HLA'nın rolü halen tam olarak anlaşılamamıştır (5). Bu çalışmada bölümümüzde takip ettiğimiz KML hastalarında sınıf I ve sınıf II HLA allel sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya polikliniğimizde KML tanısı ile takip edilmekte olan 170 hasta alındı. Hasta grubunun yaş aralığı 19-79 olup medyan yaş 45, cinsiyet dağılımında %50'si kadın idi. Kontrol grubu (n=426) sağlıklı donörlerden oluşup %49,5'un cinsiyeti kadın idi. Hasta ve kontrol grubunun sınıf I ve sınıf II HLA allel tipleri karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan tüm hasta ve donörlerden alınan tam kandan 2010 yılından önce PCR-SSP, 2010 yılından sonra ise PCR-SSO yöntemi ile HLA tiplendirmesi yapıldı.

Bulgular: HLA-A* 01, B* 52, C* 01, C* 06, DRB1* 03 ve DQB1* 02 allel sıklığının KML hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığı, HLA-C* 16, DRB1* 04, DRB1* 11 ve DQB1* 03 allel sıklığının ise azaldığı izlendi. Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılık sınırları değerlendirildiğinde DQB1* 03 sıklığındaki azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda değerlendirilen KML hastalarında DQB1* 03 allel sıklığında azalmanın izlenmesi bu allelin ifadesinin KML gelişiminden koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum DQB1* 03 ve diğer allellerin ifadesinin tedavi yanıtları ve hastalık seyri üzerine etkilerinin belirlenmesini gerekli kılmaktadır.

Kaynaklar

1. McAulay K.A, Jarrett R.F. Tissue Antigens, 2015, 86, 98-113.
2. Carvalho D, Barbosa C, Carvalho A, et al. Rev Bras Hematol Hemoter 2012;34(4):280-4
3. Graham S, Jørgensen H, Allan E, et al. Blood 2002;99:319-325
4. Posthuma EFM, Falkenburg JHF, Apperley JF, et al. Leukemia 2000;14:859–862
5. Zhang MY, Chen FY, Zhong H. Leukemia Research 35;2011: 1564-1570
6. Chhaya S.U. Leukemia & Lymphoma, February 2006; 47(2): 291-295

Anahtar Kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, HLA antijeni, MHC, İmatinib

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-45

Referans Numarası:215

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMASINDA 26 YILLIK TEK MERKEZ SONUÇLARIMIZ

Rejin Kebudi[1], Sema Büyükkapu Bay[2], Ömer Görgün[1], Bülent Zülfikar[1], İnci Ayan[2], Fulya Ağaaoğlu[3], Yavuz Dizdar[3], Ayça İribaş[3], Öner Doğan[4], Emin Darendeliler[3]

[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fafültesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Merkezimizde Hodgkin lenfoma tanısıyla tedavi ve takibi yapılmış çocuk hastaların epidemiyolojik, klinikopatolojik özellikleri, tedavi ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç-Yöntem: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde 1990-2017 yılları arasında Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi ve takibi yapılan 18 yaş altı 150 hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Konsülte edilip başka merkeze tedavi için sevk edilen veya kemoterapinin bir kısmı veya tamamı başka merkezde alıp, radyoterapiye gelen olgular çalışmaya alınmadı. Tanı, tedavi ve takibi merkezimizde yapılan 131 olgu değerlendirmeye alındı. Tanıda tutulu lenf nodu biyopsisi, Ann-Arbor evrelemesi, Rye -WHO sınıflaması ile histopatolojik sınıflama yapıldı. Görüntülemede lokal bölge ve metastaz taramasında akciğer grafisi, boyun, toraks, batın USG/BT/MR, kemik sintigrafisi, son yıllarda PET/CT, B semptomu olanlarda ve ileri evrede kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmıştı. Tedavide İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Protokolu olarak evre I ve IIA ya 2 kür ABVD, evre IIB ve IIIA ya 4 kür ABVD, evre III B ve IVA ve IV B de 6 kür (M)COPP/ABV ve tutulmuş alan radyoterapi (IFRT) 20 $\pm$ 5 Gy uygulanmıştır.

Bulgular: 131 hastanın ortanca tanı yaşı 10 (2-18) yaş, E/K oranı 1.97 (87/44) idi. En sık histopatolojik alt gruplar %42 nodüler sklerozan, %38.9 mikst selüler idi. Yıllara göre gruplandırıldığında ise; 1990-2000 yılları arasındaki 55 hastanın ortanca tanı yaşı 9 (2-17), E/K oranı 2.9 (41/14), en sık histopatoloji mikst selüler tip (%51) idi. 2000 yılı sonrası 76 hastanın ortanca tanı yaşı 11 (3-18), E/K oranı 1.5 (46/30), en sık histopatolojik alt grup nodüler sklerozan (%50) idi.Hastaların %53.4'ü Evre I-II; %46.6'sı ise Evre III-IV idi ve B semptomu hastaların %48' inde vardı. En sık tutulan nodal bölge servikal bölge idi (%82.4), ekstranodal tutulum tanıda %8.4 hastada vardı ve bunlar akciğer, karaciğer, perikard, kemik idi.

Hastaların ortanca izlem süresi 7 $^{2/12}$ yıl (2 ay-25 yıl) idi ve tüm olgularda 5 yıllık sağ kalım %97, EFS % 82 saptandı. Üç olguda ikincil tümör saptandı (histiositoz, schwannom, Hodgkin dışı lenfoma).

Sonuç: Hodgkin lenfoma olgularında evre ve riske göre düzenlenmiş tedavi ile sonuçlar başarılıdır. Geç yan etkilerden korunmak için etkin, en az toksik tedavilerin kullanılması önemlidir. Önceki yıllarda yapılan değerlendirmelerde tip 1 epidemiyoloji olarak adlandırılan miks selüler histoloji, erkek ve 10 yaş altı hasta sayısı daha fazlayken, son yıllarda nodüler sklerozan alt tipin artış gösterdiği ve tanıdaki median yaşın yükseldiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: çocuk, Hodgkin lenfoma

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-46

Referans Numarası:276

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE HİPERCVAD/PETHEMA-93 KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nergiz Erkut[1], Osman Akıdan[2], Derya Selim Batur[1], Volkan Karabacak[3], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kombine kemoterapi protokolleri ile tam kür oranları oldukça yüksek olmasına rağmen, erişkin hastalarda genetik ve sitogenetik özelliklere bağlı olarak kombine kemoterapiye yanıt oranları %70-80 olmakla birlikte, uzun dönem sağkalım oranları %20-35 arasındadır. Günümüzde erişkin hastalarda HiperCVAD, PETHEMA, CALGB-8811 ve BFM-95 gibi farklı kombine kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada erişkin ALL'li hastalarda HiperCVAD ve PETHEMA-93 tedavi protokollerinin sonuçları değerlendirildi.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Eylül 2008 ile Mart 2017 yılları arasında ALL tanısı ile HiperCVAD (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon, metotreksat, sitarabin, metilprednizon) ve PETHEMA-93 (daunorubisin, vinkristin, prednizon, asparaginaz, siklofosfamid, metotreksat, sitarabin, merkaptopürin, mitoksantron) alan hastaların tedaviye yanıtları retrospektif olarak incelendi.

Değerlendirilmeye alınan 51 hastanın 38'i HiperCVAD ve 13'ü PETHEMA-93 tedavi protokolü almıştı. HiperCVAD alan hastaların 18'i (%47) kadın ve 20'si (%53) erkek olup ortanca yaşı 32 (17-58) yıl idi. Hastaların ortalama lökosit sayısı $55\pm90\times10^9$/L, trombosit sayısı $68\pm84\times10^9$/L, hemoglobin değeri 9.9±2.4 g/dL ve laktat dehidrogenaz değeri 1056±1043 U/L olup, hemoglobin ve trombosit değerleri benzer olmakla birlikte PETHEMA-93 protokülü alanlarda lökosit sayısının daha yüksek olduğu izlendi (PETHEMA-93; $113\pm132\times10^9$/L, HiperCVAD; $35\pm60\times10^9$/L, p:0.03). Tanı anında hastaların 31'inde (%61) splenomegali, 43'ünde (%84) hepatomegali, 22'sinde (%43) lenfadenopati mevcuttu. Hastaların 18'i (%35) düşük risk grubunda, 33'ü (%65) yüksek risk grubunda idi. 14 (%27.5) hastada *Philadelphia kromozomu saptandı*. Hastaların 36'sı (%71) B lenfosit, 15'i (%29) T lenfosit kaynaklıydı. Tanı anında hastalarda santral sinir sistem tutulumu izlenmezken, 11 (%22) hastada mediastinal kitle mevcuttu. HiperCVAD alan 1 (%2) hasta remisyon indüksiyonu sürecinde sepsise bağlı öldü. HiperCVAD alan hastaların 13'üne (%34) ve PETHEMA-93 alan hastaların 2'sine (%15) allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Hastaların 47'sinde (%92) tam yanıt gözlenirken, 3 (%6) hasta primer refrakter olarak izlendi ve 1 (%2) hastada ise tedaviye sekonder kemik iliği hiposellülaritesi gelişti. HiperCVAD alan 34 (%90) hastada tam yanıt izlenirken, PETHEMA-93 alan tüm hastalarda tam yanıt gözlendi. Hastaların 29'u (%57) relaps oldu (22 (%58) hasta hiperCVAD, 7 (%54) hasta PETHEMA-93). 10 (%20) hastada non-relaps mortalite gelişti (8 (%21) hasta HiperCVAD, 2 (%15) hasta PETHEMA-93). Hastaların toplam sağkalım süresi 17.5 ay (95%CI, 12.7-22.3 ay), 2 yıllık toplam sağkalım oranı %31, 5 yıllık toplam sağkalım oranı %19 olup, HiperCVAD alanlarda toplam sağkalım süresi 17.5 ay (95%CI, 8.8-26.1 ay), 2 yıllık toplam sağkalım oranı %30, 5 yıllık toplam sağkalım oranı %18 iken, PETHEMA-93 alan hastalarda toplam sağkalım süresi 18.6 ay (95%CI, 13.7-23.5 ay), 2 yıllık toplam sağkalım oranı %40 idi (5 yıllık toplam sağkalıma henüz ulaşılamadı). Hastaların hastalıksız sağkalım süresi 12.8 ay (95%CI, 9.5-16.1 ay), 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %31, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 23 olup, HiperCVAD alanlarda hastalıksız sağkalım süresi 12.1 ay (95%CI, 4.6-19.6 ay), 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %24, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %20 iken, PETHEMA-93 alan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 12.9 ay (95%CI, 3.8-21.9 ay), 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %44 idi (5 yıllık hastalıksız sağkalıma henüz ulaşılamadı). HiperCVAD ve PETHEMA-93 alan hastalarda toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından bir fark izlenmedi (p=0.754, p=0.756, sırasıyla).

HiperCVAD ve PETHEMA-93 protokollerinin tedaviye yanıt ve sağkalım sonuçları benzer idi. Sonuç olarak, her iki tedavinin hasta uygunluğuna bağlı olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblasitk lösemi, HiperCVAD, PETHEMA-93, mortalite

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-47

Referans Numarası:274

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE 14. GÜN KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ SONUÇLARININ KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİ

Nergiz Erkut[1], Osman Akıdan[2], Derya Selim Batur[1], Volkan Karabacak[3], Ümit Çobanoğlu[4], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı
[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) çok sayıda sitogenetik anormallikler, moleküler mutasyonlar ve aşırı gen ekspresyonu ile karakterize heterojen bir hematolojik malignensidir. İndüksiyon tedavisinin 14. gününde yapılan erken kemik iliği değerlendirilmesi prognoz ve tedavi kararı için klinik pratikte kullanılan bir yöntemdir. Fakat bu yöntemin duyarlılık ve hassasiyeti düşük olduğu için zamanı ve gerekliliği ile ilişkili

tartışmalar mevcuttur. Bu çalışmada indüksiyon tedavisinin 14. gün kemik iliğinin klinik sonuçlar ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Şubat 2010 ile Aralık 2016 yılları arasında AML tanısı alan hastaların indüksiyon tedavisinin 14. gününde yapılan kemik iliği biyopsi sonuçlarının klinik üzerine olan etkileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 84 AML'li hastanın 48'i (%57) erkek ve 36'sı (%43) kadın olup ortanca tanı yaşı 49 (aralık 18-60) idi. Hastaların ortalama lökosit sayısı $48\pm99\times10^9$/L, ortalama trombosit sayısı $74\pm80\times10^9$/L, ortalama hemoglobin değeri 9±2.4 g/dL ve ortalama laktat dehidrogenaz değeri 753±519 U/L idi. İndüksiyon tedavisi alan hastaların 14. gün kemik iliği değerlendirildiğinde 65'inde (%78) optimal yanıt (blast≤ %5), 7'sinde (%8) intermitant yanıt (blast %6-19) ve 12'sinde (%14) rezidüel hastalık (selülaritesi azalmış ve blast sayısı azalmakla birlikte, blast≥ %20) mevcuttu. Rezidüel hastalık olan 3 hastaya reindüksiyon tedavisi verildi ve bu hastaların tümü remisyona girdi. Takiplerde 2'sinde relaps gelişmezken, 1'inde 7 ay sonra relasp geliştiği gözlendi. Reindüksiyon tedavi almadan takip edilen 81 hastanın 78'i (%96.3) remisyona girdi ve bu hastaların 41'inde (%53) relaps gözlendi. Rezidüel hastalık olan ve reindüksiyon tedavisi verilmeyen 9 hastanın 5'inde blast infiltrasyonu devam ettiği için yüksek doz tedavi, 3'ünde geç remisyon gözlendiği için konsalidasyon tedavisi verildi ve konsalidasyon tedavisi verilen hastaların tümünde relaps izlendi. İntermitant yanıt olan 7 hastada kendiliğinden remisyon izlendiğinden dolayı konsalidasyon tedavisi ile devam edildi ve bu hastaların 4'ünde relaps gelişti.14. gün kemik iliği biyopsisinde blastik hücre infiltrasyonu izlenmeyen hastaların median toplam sağkalım süresi 34 ay (95%CI,20.4-47.5 ay), intermitant yanıt olan hastaların median toplam sağkalım süresi 41.3 ay (95%CI, 0-103.8 ay) ve rezidüel hastalık olan hastaların median toplam sağkalım süresi 4.5 ay (95%CI, 0.5-18 ay) idi (p=0.006).

Sonuç: 14. gün kemik iliği biyopsisinde intermitant yanıtı olan hastaların tedavi sonuçları blastik hücre infiltrasyonu gözlenmeyen hastalar ile benzerlik göstermektedir. Bu hastalarda reindüksiyon tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak için yakın takip yapılmasının uygun olacağı düşünüldü. Bununla birlikte rezidüel hastalık olanlarda ise reindüksiyon ya da yüksek doz tedavi seçenekleri uygulanabilir. Bu sonuçlar bize 14. gün kemik iliği değerlendirmesinin hastanın sitogenetik ve moleküler değerlendirmeden bağımsız olarak hastalık prognozunu göstermemekle birlikte, erken tedavi değişimi sağlayarak prognozu etkileyebileceğini göstermekteydi.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, 14. gün kemik iliği biyopsisi, mortalite

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-48

Referans Numarası:198

PEDİATRİK ÖNCÜ B-ALL'DE ADAY PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dilara Fatma Akın[4], Deniz Aşlar Öner[1], Ahmet Emin Kürekçi[1], Mehmet Nejat Akar[2], Hilal Özdağ[3]

[1]*LÖSANTE Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara.*
[2]*TOBB-ETU Hastanesi, Ankara.*
[3]*Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.*
[4]*Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı*

Giriş: Hematopoetik kök hücreden, B-hücre serisinin gelişimi, birçok transkripsiyon faktörü, gen ve genlerin ilişkili olduğu yolaklar ile düzenlenmektedir.Bu nedenle öncü B-ALL multigenik,heterojen bir hastalık grubunu içine almaktadır.Pediatrik öncü B-hücreli ALL'de halen birden çok tanımlanmış alt grup olmakla beraber henüz tanımlanmamış olan diagnostik ve prognostik biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması ile alt grupların sınıflandırılabilir/tahmin edilebilir şekilde belirlenebileceği düşünülmektedir.

Amaç: Bu çalışmada literatürde birbirinden bağımsız yapılan çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda B-ALL ile prognostik olarak ilişkilendirilmiş genler (*IKZF1, PAX5, EBF1, CREBBP, CRFL2, JAK2, ERG, CXCR4, ZAP70, VLA4, NF1, NR3C1, RB1, TSLP, ZNRF1, FOXO3A)* tespit edilmiştir.Sistematik bir literatür analizi ile belirlenen bu genlerin DNA dizilimleri ve transkripsiyon seviyelerinin analizlerinin hasta grubumuzda araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler; pediatrik öncü B-ALL gibi heterojen bir lösemi alt grubunun teşhis ve tedavisinde yol gösterebilecek yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına yardımcı olabilecek öncü çalışma olma niteliğindedir.

Materyal-Metot: Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesinde tanı almış sitogenetik anomalisi olmayan 45 pediatrik öncü B-ALL ve çalışma verilerinin doğrulanabilmesi açısından 10 çocuktan oluşan kontrol grubu gerekli etik izinler alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir.Hasta ve sağlıklı bireylerden 2 ml kan örneği alınmıştır.Genlerin belirlenen eksonları Yeni Nesil DNA Dizi Analizi GS Junior (Roche) sistemi kullanılarak dizilenmiş ve sonuçlar Sequence Pilot Module SeqNext Patient (JSI medical systems) yazılımı ile analiz edilmiştir. Seçilen genlerin ifade seviyeleri ise Light Cycler 480 II (Roche) sisteminde SYBR Green PCR (Roche) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.İfade seviyeleri Pffal metoduna göre ve tüm çalışma sonuçları istatiksel olarak IBM SPSS Statistics 20-Chi-Square ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir.

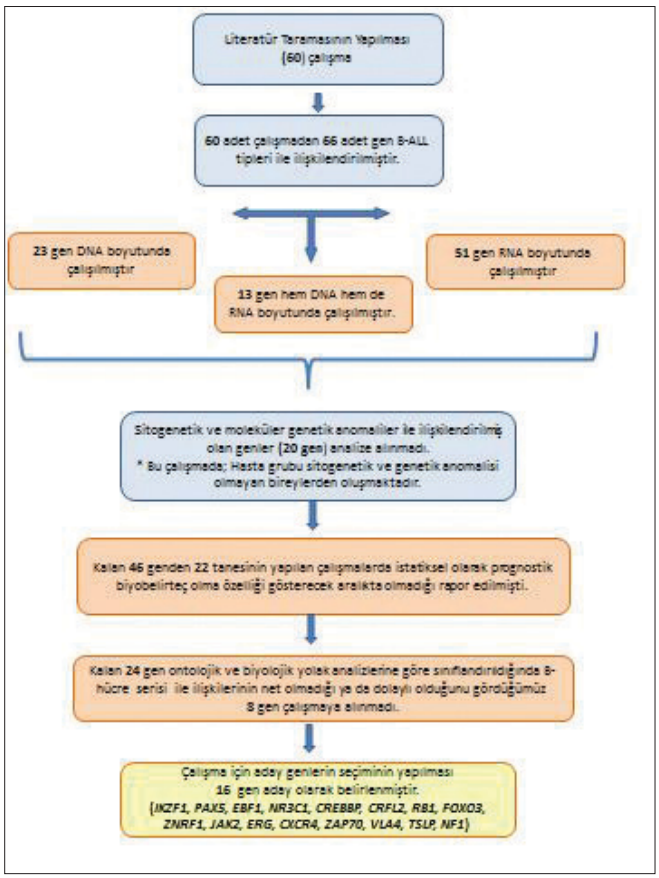
Bulgular: Çalışma örneklerinin tamamında yapılan mutasyon analizi sonucunda **328** (28 adet insersiyon, 47 adet indel, 74 adet nükleotid değişimi, 75 adet duplikasyon ve 104 adet delesyon) değişim tespit edilmiştir ve bu değişimlerin 15'i daha önce HGMD e-veri tabanında kayıtlıdır.

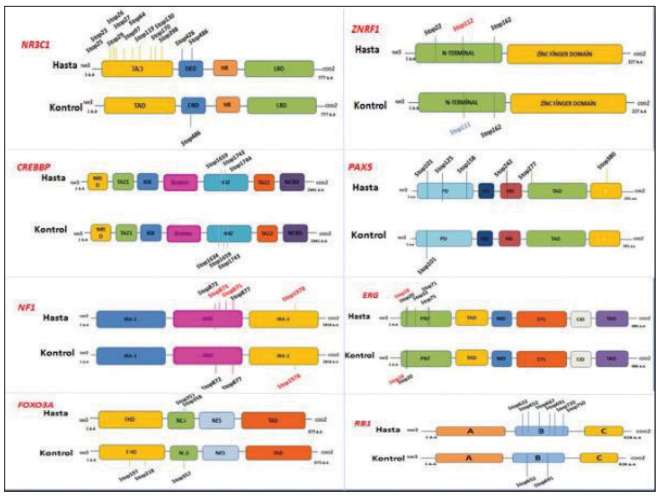
Değişimlerin genlere göre dağılımında CRFL2 (47) en çok değişim görülmekte olan, TSLP (6) en az değişim görülen gen olarak belirlenmiştir.Hasta ve kontrol gruplarında: IKZF1, 42 hastada (%93) tespit edilerek sıklığı en fazla olan,CREBBP ise 10 (%22) hastada tespit edilerek sıklığı en az olan olarak belirlenmiştir.ZAP70, RB1, IKZF1 ve CREBBP ayıklama bölgesi dizilerinde değişim saptanan genlerdir. 9 gende (*CRLF2, RB1, FOXO3A, ZNRF1, NF1, ERG, PAX5, IKZF1, NR3C1*) yanlış anlam mutasyonu tespit edilmiştir. En çok çerçeve kayması mutasyon saptanmış olan NR3C1, en az tespit edilen ise JAK2' dir,mutasyon analizi yapılan 14 genin tamamında çerçeve kayması mutasyon tespit edilmiştir.Sonlanma kodonu oluşmasına neden olarak translasyonun erken bitmesine neden olan anlamsız mutasyonlar FOXO3A, IKZF1 ve CRFL2' de saptanmıştır.

Gen ifade analizi çalışma sonuçlarına göre; JAK, ERG ve IKZF1 için çalışma gruplarında artmış ifadelenme seviyesi belirlenmiştir.

Sonuçlar: Çalışma ile literatürde ilk defa rapor edilebilecek önemli bulgular ortaya çıkartılmıştır.Saptanan değişimler genlerin ürünlerinin erken evrede sonlanmasına, olası transkriptinin farklı kesime uğramasına ve evrimsel süreçte korunmuş olan a.asitlerin değişimesine yol açmasına neden olabilecek nitelikte olduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen ifade seviyesinin artışı; genlerin lösemi patogenezinde önemli olduğu ve prognostik biyo belirteç olmak için güçlü adaylar arasında olduğu doğrulanmıştır.Mutasyon analizleri tespit edilen değişimlerin, gen ifade analizleri ile fonksiyonel genomu nasıl etkilediği belirlenmiş ve bu genlerin öncü B-ALL'de tanı-tedavi aşamasında, MRD takibinde kullanılabilecek nitelikte olduğu doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik öncü B-hücreli ALL; prognostik faktör; aday gen; biyobelirteç; yeni nesil DNA dizileme, q-PCR





SS-49 *Referans Numarası:256*

MYELODİSPLASTİK SENDROM PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMLERİ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN GERİYE DÖNÜK TEST EDİLMESİ

Ferda Can[1], Mehmet Sezgin Pepeler[1], Güzin Çakmak[1], Burcu Ülküden[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Münci Yağcı[1]

[1]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS); sıklığı yaşla birlikte artan, sitopeniler ve displaziye neden olan genetik bozukluklarla ortaya çıkan hematopoetik kök hücre hastalığıdır (1). Oldukça değişken olan prognozu öngörebilmek için çok sayıda skorlama sistemi geliştirilmiş, risk faktörü belirlenmiştir. Risk skorlamaları ise tedavisiz izlemden allojenik kök hücre nakline kadar değişen bir yelpazede tedavi seçeneklerine yönlendirdiğinden oldukça önemlidir (2). Bu çalışmanın amacı MDS serimizde mevcut prognostik skorlama sistemlerinin ve diğer olası risk faktörlerinin sağkalıma etkisini test etmektir.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 2000-2017 yılları arasında MDS tanısı alan 40 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve tanısal özellikleri, tanı anında WHO 2008 sınıfı, IPSS, R-IPSS ve WPSS kategorisi, tedavileri, lösemik dönüşüm veya sağ kalım bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 16'sı (%40) kadın, 24'ü (%60) erkek ve ortanca yaş 62 (29-85) idi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflandırmasına göre hastaların 17'si (%42.5) refrakter anemi artmış blast (RAEB)-I, 7'si RAEB-II, 6'sı (%15) refrakter sitopeni çoklu seride displazi (RCMD), 5'i (%12.5) sınıflandırılamayan MDS (MDS-U), 3'ü (%7.5) refrakter sitopeni tek seride displazi (RCUD), 1'i (%2.5) refrakter anemi ring sideroblast (RARS) ve 1'i (%2.5) izole 5q delesyonuydu. Hastaların 20'sinde (%50) en az bir eşlik eden hastalık mevcuttu. Beş (%12.5) hastanın ECOG performans durumu ≥2 bulundu. Yirmi iki hastada (%55) değişen derecelerde kemik iliği fibrozisi saptandı. Ortanca toplam sağkalım (TSK) ilk 1 yılda %72 iken izlem süresi sonunda %11 bulundu. Hastaların risk skorları dağılımı ve buna göre TSK olasılıkları Tablo 1'de verilmiştir. R-IPSS ve WPSS kategorisi çok yüksek riskliye doğru değiştikçe TSK olasılığının da anlamlı olarak azaldığı saptandı. Bunun dışında TSK 'a yaş (p=0.06), kemik iliğinde blast oranı (p=0.05), C reaktif protein(CRP) (0.003) ve trombosit sayısının (p=0.05) anlamlı etkisi olduğu; cinsiyet, WHO 2008 tanı sınıfı, hemoglobin, lökosit, MCV, LDH, demir profili, kemik iliği fibrozisi ve hücreselliğinin anlamlı etkisi olmadığı (p>0.05) saptandı. Toplam 10 hastada (%25), ortanca 24. ayda akut myeloid lösemi (AML) dönüşümü saptandı. AML'ye dönüşen hastalarda TSK olasılığı anlamlı olarak daha azdı (%45 ve %15; p=0.04).

Sonuç: MDS hastaların risk sınıflamaları; kemik iliği blast oranı, sitopenilerin sayısı, sitogenetik özellikler, hemoglobin, trombosit, mutlak nötrofil düzeyi ve transfüzyon gereksinimine göre yapılmakta olup en son 2012 yılında bu konuda güncelleme yapılmıştır (2). Çalışmamızda görece az sayıda hasta bulunmasına karşın literatürle uyumlu olarak R-IPSS ve WPSS kategori riski arttıkça toplam sağkalımın anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca henüz risk skorlamalarında yer almayan yüksek CRP düzeylerinin toplam sağkalımı anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. İnflamatuar bir marker olan CRP' nin MDS' li hastalardaki rolü net olarak ortaya konulmamıştır. Yüksek CRP düzeyleri lösemik dönüşümü işaret edebilmesi yanında relaps dışı mortalite nedenlerine de etkili olabilmektedir (3).

Kaynaklar

1. Guillermo GM.Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2015;90(9)
2. Greenberg PL. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-65
3. Messa E. Et al. Prognostic Value of Serum Ferritin, Transferrin Saturation and C-Reactive Protein At Diagnosis In Myelodysplastic Syndrome Patients: Analysis of Patients From the MDS Piedmont Registry. Blood 2011 118:3807

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik sendrom, IPSS, R-IPSS, WPSS, sağ kalım

Tablo 1. Risk skoru kategorisi ve toplam sağ kalım olasılıkları

	Çok düşük	*Düşük*	*Orta-1*	*Orta-2*	*Orta*	*Yüksek*	*Çok yüksek*	*p*
IPSS (n/%TSK)	x	8/87.5	18/14.4	11/20.8	x	1/-	x	0.08
R-IPSS (n/%TSK)	9/100	2/50.0	x	x	13/34.6	9/15.2	3/0	0.01
WPSS (n/%TSK)	8/100	1/-	x	x	8/20.8	18/15.0	2/0	0.005

SS-50 *Referans Numarası:111*

NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ARAŞTIRILAN ÇALIŞMALAR NE KADAR STANDARDİZE?

Cengiz Beyan[1], Esin Beyan[2]

[1]Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Suam İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Amaç: Nötrofil lenfosit oranı (NLO) tam kan sayımından kolayca hesaplanabilen ve sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edildiği için de birçok farklı hastalıkta tanı, klinik seyir, tedaviye yanıt ve prognoz gibi farklı parametreler ile ilişkisi araştırılan bir indekstir. Bu çalışmanın amacı NLO hakkında yayınlanmış araştırmalarda ölçüm yeterliliğini etkileyebilecek faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada PubMed veri tabanında 2011-2016 yıllarında dizinlenmiş NLO teriminin taranması ile ulaşılan 782 araştırmanın verileri incelendi. Dörtyüzyedi araştırma kanser, 129 araştırma ise kardiyoloji alanında yapılmıştı. Araştırmaların 254'ü Türkiye, 234'ü Çin, 97'si Japonya, 67'si Güney Kore, 43'ü ise Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilmişti.

Bulgular: Yediyüzsekseniki araştırmanın sadece 115'i (%14,7) hasta grubu verilerinin değerlendirilebilmesi için gerekli olan sağlıklı kontrol grubu verilerini içeriyordu. Sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmaların 74'ü (%64,3) retrospektif olarak gerçekleştirilmişti. Sağlıklı kontrol grubu nötrofil, lenfosit ve NLO ortalamaları sırasıyla 47, 47 ve beş çalışmada belirtilmemiş olup 2,79-7,70 x10^9/l, 1,70-3,30 x10^9 /l ve 0,64-3,45 arasında değişmekte idi. Sağlıklı kontrol grubu bulunan çalışmaların sadece 22'sinde (%19,1) ölçümde kullanılan antikoagulan ve kanın alınmasından ölçüm zamanına kadar geçen süreler belirtilmişti. Sağlıklı kontrol grubu bulunan araştırmalar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığı zaman erkek hakimiyeti bulunan gruplar ile kadın hakimiyeti bulunan gruplar arasında nötrofil, lenfosit ve NLO ortalamaları arasında farklılık yoktu. Yaş ortalamaları ile lenfosit ortalamaları negatif, NLO ortalamaları ise pozitif yönde korelasyon gösteriyordu (sırasıyla r= -0,462; p <0,05 ve r= 0,407; p <0,05). Çocuk, erişkin ve yaşlı yaş gruplarında lenfosit ortalamaları anlamlı farklı idi ve çocuk yaş grubu erişkin ve yaşlı yaş gruplarından daha düşük NLO ortalamasına sahipti (Tablo 1). Türkiye ve Çin'de gerçekleştirilen sağlıklı kontrol grubu içeren araştırmaların NLO ortalamaları farklılık göstermiyordu. Sağlıklı kontrol grubu bulunan çalışmalarda tam kan sayımında kullanılan cihazlar 41 çalışmada (%35,6) belirtilmemiş olup 28 çalışmada Beckman Coulter, 21 çalışmada Sysmex, 18 çalışmada Abbott CELL-DYN, üç çalışmada HORIBA ABX, üç çalışmada Mindray BC-6800, bir çalışmada ise Siemens ADVIA idi. Farklı teknolojilere sahip tam kan sayım cihazları ile ölçülen nötrofil, lenfosit ve NLO değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de olup lenfosit ölçümleri açısından Beckman Coulter cihazları (%12,8), NLO ölçümleri açısından ise Sysmex cihazları (%15,1) diğerlerinden anlamlı olarak daha düşük ölçümlere sahipti. Prospektif olarak gerçekleştirilmiş, sağlıklı kontrol grubu bulunan, ölçümde kullanılan cihazın, ölçümde kullanılan antikoagulanın ve kanın alınması sonrası ölçüm zamanının belirtildiği standardize edilmiş araştırma sayısı sadece iki (%0,26) idi.

Sonuç: Sonuç olarak, NLO hakkında basılmış çalışmaların ölçümleri yeterince standardize edilmemiştir. Bu durum benzer patolojilerde gerçekleştirilen araştırmaların sonuçları arasındaki farklılıkları açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: Tam kan sayımı, inflamasyon, nötrofiller, lenfositler, testlerin belirleyicilik değeri

Tablo 1. Farklı yaş gruplarında ölçülen mutlak nötrofil, lenfosit ve nötrofil lenfosit oranı değerlerinin karşılaştırılması

Mutlak Nötrofil Sayısı (x10^9/l)				
	Çalışma Sayısı	*Ortalama ± Standart Sapma*	*Erişkin*	*Yaşlı*
Çocuk	4	3,670 ± 0,686	p= 0,375	p= 0,268
Erişkin	56	4,033 ± 0,785	-----	p= 0,626
Yaşlı	4	4,114 ± 0,245	-----	-----
Mutlak Lenfosit Sayısı (x10^9/l)				
	Çalışma Sayısı	*Ortalama ± Standart Sapma*	*Erişkin*	*Yaşlı*
Çocuk	4	3,145 ± 0,173	p= 0,0007	p= 4,137 x 10^-5
Erişkin	56	2,348 ± 0,297	-----	p= 0,0039
Yaşlı	4	2,049 ± 0,113	-----	-----
Nötrofil Lenfosit Oranı				
	Çalışma Sayısı	*Ortalama ± Standart Sapma*	*Erişkin*	*Yaşlı*
Çocuk	8	1,395 ± 0,275	p= 0,0017	p= 0,0021
Erişkin	87	1,848 ± 0,357	-----	p= 0,090
Yaşlı	9	2,204 ± 0,549	-----	-----

Tablo 2. Farklı teknolojilere sahip tam kan sayım cihazları ile ölçülen mutlak nötrofil, lenfosit ve nötrofil lenfosit oranı değerlerinin karşılaştırılması

Mutlak Nötrofil Sayısı (x10^9/l)				
	Çalışma sayısı	*Ortalama ± Standart Sapma*	*Abbott CELL-DYN*	*Sysmex*
Beckman Coulter	13	3,807 ± 0,385	p= 0,051	p= 0,430
Abbott CELL-DYN	11	4,698 ± 1,311	-----	p= 0,106
Sysmex	15	3,960 ± 0,611	-----	-----
Mutlak Lenfosit Sayısı (x10^9/l)				
	Çalışma sayısı	*Ortalama ± Standart Sapma*	*Abbott CELL-DYN*	*Sysmex*
Beckman Coulter	13	2,190 ± 0,226	p= 0,040	p= 0,034
Abbott CELL-DYN	11	2,512 ± 0,427	-----	p= 0,867
Sysmex	15	2,483 ± 0,439	-----	-----
Nötrofil Lenfosit Oranı				
	Çalışma sayısı	*Ortalama ± Standart Sapma*	*Abbott CELL-DYN*	*Sysmex*
Beckman Coulter	27	1,988 ± 0,432	p= 0,621	p= 0,010
Abbott CELL-DYN	18	1,918 ± 0,481	-----	p= 0,010
Sysmex	19	1,687 ± 0,329	-----	-----