Sözel Bildiriler

Deneysel Hematoloji/Gen Tedavisi/Rejeneratif Tıp/ Hücresel Tedaviler

Abstract: 0504 SS-001

DENDRİTİK HÜCRE ÜRETİM VE ANTİJEN YÜKLEMESİ OPTİMİZASYON ÇALIŞMASI.

Fatma Eyüboğlu Ünüvar[1], Ercüment Ovalı[1], Hasan Aydın[1], Utku Seyis[1], Aslı Önder Gül[3], Akbaş Meryem[4], Merve Kongur[1], Muhammet Yılancı[1], Ferda Işık[1], Serdar Çelik[1], Meltem Kilercik[3], Nil Banu Pelit[1], Erdal Karaöz[2]. *[1]Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası, [2]Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre ve Gen Tedavileri Aaraştırma ve Uygulama Merkezi, Kocaeli, [3]Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları, İstanbul, [4]Acıbadem Patoloji Laboratuvarı*

İmmün yanıt profesyonel antijen sunan hücreler olarak bilinen dendritik hücrelerin (DH) T hücrelerine antijeni sunması ile başlar. DH'ler immün sistemin bilinen en güçlü antijen sunan hücreleridir ve bu özellikleri sayesinde kanser aşı uygulamalarında kullanılmaktadır. Fakat temel sorun üretim ve maturasyon için ideal olan standart bir sitokin kokteylinin belirlenmemiş olmasıdır. Bu nedenle daha etkin DH üretimi için arayışlar devam etmektedir. Bu problemler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilen bu çalışma ile etkinliği yüksek DH aşı üretimi için etkili bir model geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem-Gereçler: Çalışmamızda Aferez ile toplanmış periferik mononükleer hücreler iki farklı sitokin grubu ile desteklenmiş serum free "Cell Gro DC" mediumda 5 gün boyunca 37°C'de CO2 inkübatörde inkübe edilerek immatür DH'ler elde edilmiştir. Ardından 48 saatlik, farklı gruplar halinde sitokin desteği ayrıca 5 ve 7. Gün olarak iki farklı zamanda antijen yüklenerek 7. günde matur DH'ler geliştirilmiştir. Maturasyon sonrası elde edilen hücrelerin akım sitometrik analizleri, lenfosit proliferasyon yetenekleri (MTT Bazlı) ve adezyon yetenekleri ölçülmüştür.

Bu çalışmada İmmatür DH (iDH) üretimi için ideal olduğu bilinen IL-4 ve GM-CSF sitokin kokteyli IL-15 ve GM-CSF ile karşılaştırılırken maturasyon için standart olarak kabul edilen IL-ß1, IL-6, TNFα, PGE2'den oluşan sitokin kokteyli ise IL-1ß, IFNα, TNFα ve IL-1ß, TNFα, IFNα, IFNγ kokteylleri ile karşılaştırılmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda IL-15 kullanılan gruplarda erken (5.gün) antijen yüklemesi ile migrasyon yeteneği, T hücre stimulasyon kabiliyeti ve ko-stimulatuar molekül ifadesi yüksek DH populasyonunun elde edildiği görülmüştür. Kullanılan maturasyon kokteylleri arasında yapılan karşılaştırma da ise IFNα ve IFNγ sitokinlerinin etkinliği ortaya koyulmuştur.

Tartışma: Elde edilen veriler IL-15 + GM-CSF sitokinleri desteği ile immatur DH eldesi ardından beşinci gün antijen yüklemesi ve maturasyon kokteyli olarak IL-1ß, TNFα, IFNα ve IFNγ kokteylinin kullanılması ile, kanser immunterapisinde etken bir DH aşı modeline ulaşılabileceği saptanmıştır. Bu sonuçlar etkili bir model olarak ortaya çıkan bu metodun hayvan çalışmaları ile desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dendritik Hücre, İnterlökin-15, İnterferon Gama

Abstract: 0440 SS-002

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE JUMONJİ C DOMAİN İÇEREN HİSTON DEMETİLAZLARIN TERAPÖTİK POTANSİYELLERİNİN BELİRLENMESİ.

Duygu Koca, Nurcan Haştar, Yusuf Baran. *İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir*

Giriş: Günümüzde sitotoksik ilaçlar ve kemik iliği transplantasyonu ile Akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde gelişmeler olmasına karşın hala tam başarılı bir tedavi söz konusu değildir. Epigenetik bir faktör olan histon modifikasyonunda görevli demetilazların normalden fazla ifadelenmesi lösemi de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerine yol açabilmektedir. Farklı çeşitleri olan demetilazlar, LSD1 ya da Jumonji C ailesinin üyesidirler.

Amaç: Bu çalışmada, Histon demetilaz inhibitörü olan Methylstat'ın HL60 AML hücreleri üzerindeki sitotoksik, sitostatik ve apoptotik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Methylstat'ın HL-60 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri MTT hücre proliferasyon testi, apoptotik etkileri ise kaspaz-3 enzim aktivitesindeki değişimler, mitokondri zar potansiyelindeki bozulmalar ve apoptotik hücre popülasyonu değişimleri ile belirlenmiştir. Antiapoptotik BCL2 ve BCL2L1 genlerinin farklı Methylstat dozlarında ifadelenmeleri RT-PCR yöntemiyle belirlenmiştir. Hücre döngüsü profilleri propidyum iyodit (PI) uygulanması ile akım sitometrisi yardımıyla analiz edilmiştir. Methylstat ajanının sağlıklı hücreler etkisini görebilmek için insan akciğer bronş hücreleri olan BEAS2B hücre hattı üzerindeki sitotoksik ve sitostatik etkilerine bakılmıştır. Ek olarak, Doxorubicin'in Methylstat ile kombinasyonunun MTT hücre proliferasyon testi ile belirlenmiştir.

Sonuçlar: Methylstat HL-60 hücreleri üzerine sitotoksik etkisi olduğu, 1.7 µM ve 6 µM dozların 72 saat süreyle hücre çoğalmasını kontrol grubuna kıyasla sırasıyla %50 ve 80 azalttığı belirlenmiştir. Artan dozlarda Methylstat (3-, 5-, 10- ve 20 µM) ile 72 saat muamele edilen HL-60 hücrelerinin sırasıyla 2.3-, 17.9-, 20- ve 25 kat mitokondri zar potansiyelinde bozulma, apoptotik hücre populasyonunda kontrol grubuna oranla 1.2-, 7.9-, 21- ve 23 kat artma, kaspaz 3 enzim aktivitesinde ise kontrole göre 1.2-, 1.9-, 2.1-, ve 2.1 oranında artışlar meydana gelmiştir. Yine artan dozlarda (5-,10-, 20 µM) Methylstat ile muamele edilen hücrelerin BCL2 ve BCL2L1 genlerinin ekspresyon seviyelerinin kontrol grubuna göre sırasıyla %78,2, 86,21, 91,1 ve %24,72, 85,41, 77,57 azaldığı saptanmıştır. Hücre döngüsü analizleri, Methylstat uygulanan hücrelerin S ve G2/M fazında baskılandığı tespit edilmiştir. BEAS2B hücrelerinin, HL60 hücrelerinin IC50 değerinde %100 canlılık gözlemlenmiştir. Doxorubicin ve Methylstat IC50'sinin kombine uygulandığı hücrelerde güçlü sinerjistik sitotoksite belirlenmiştir.

Tartışma: Bu araştırmadan elde edilen veriler ile Methylstat'ın HL60 hücreleri üzerine güçlü apoptotik etkisi olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı hücrelerde ise kanser hücrelerine göre daha az sitotoksik olduğu gözlemlenmiştir. Demetilazların kanser oluşumunda rol aldığı bilindiğinden demetilaz inhibitörleri kanser tedavisinde önemli bir hedef molekül haline gelebilecektir. Bu çalışma TUBİTAK 2209/A Nolu proje tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: akut miyeloyid lösemi, demetilaz, apoptoz

Abstract: 0418 SS-003

MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN YAŞLANMANIN OLUMSUZ ETKİLERİNİ AZALTMA POTANSİYELLERİNİN MOLEKÜLER, HİSTOMORFOLOJİK VE İMMNUHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ: IN VIVO DENEYSEL BİR ÇALIŞMA.

Pınar Eroğlu[1], Melis Kartal Yandım[2], Aysun Adan Gökbulut[2], Yağmur Kiraz[2], İlknur Kozanoğlu[3], Yusuf Baran[2]. *[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, [2]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir, [3]Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Adana*

Giriş: Yağ dokusu kökenli erişkin kök hücrelerin anjiogeneze katkısı ve in vivo koşullarda uygulandıkları alandaki hücrelere differansiyasyon özelligi nedeni ile fibroblast sayısında ve vaskülaritede artış ve bunlara bağlı olarak kollajen matürasyonunda düzenlilik ve doku gerginliğinde artışa neden olabilmektedir. Bu potansiyelleri ile yağ dokusu kökenli erişkin kök hücrelerin tirozinaz aktivitesini azaltarak pigmentasyon azalması ve yaşlılık belirtilerini azaltabilmektedirler.

Amaç: Bu çalışmada, mezenkimal kök hücrelerin (MKH) yaşlanma modeli oluşturulmuş sıçanlarda yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltma potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda 51 adet Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçanların 3 tanesinin yağ dokusundan MKH'ler izole edilmiştir. Yaşlanma modeli, intraperitoneal d-galaktoz 50 mg/kg/gün uygulanarak oluşturulmuştur. 48 adet sıçan dört gruba ayrılmıştır (Grup-I: yaşlandırılan sıçan+MKH($1x10^6$); Grup-II: yaşlandırılan sıçan+serum fizyolojik(SF); Grup-III: SF+MKH($1x10^6$). Grup-IV; SF+SF). Her gruptan altışar sıçan 14. (iyileşmenin proliferasyon döneminin ortası) ve 28. günde (iyileşmenin matürasyon evresinin başlangıcı) sakrifiye edilmiştir. İnsizyon skarı hattının histomorfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir. TRP-1, TRP-2 ve Tirozinaz protein düzeyleri western blot ile belirlenmiştir. Oksidatif hasarın kantitatif belirteci olarak sıçanların 12 saatlik idrarlarında kütle spektrometrisi ile 8-OH-d-Guanin ölçümü yapılmıştır.

Sonuçlar: Yaşlanma nedeniyle oluşan yetersiz kollajen üretimi, vaskülarizasyonda azalma, melanin pigment artışı ve epidermal incelme, yara iyileşmesini geciktirmiştir. Sakrifikasyonlar esnasında grup-III'te tüylenmede ve vaskülarizasyonda artışlar görülmüştür. Deri insizyon hattında grup-III'te kapiller yoğunlaşma olduğu görülmüştür. Histolojik incelemelerde VEGF, TGF-β, tip-1 prokollajenin grup-I ve -III'te yoğun olduğu belirlenmiştir. Grup-I ve -III'teki sıçanların sırt insizyon hattında MKH varlığı immünfloresan mikroskop ile gösterilmiştir. Yaşlanmaya immün yanıtta önemli rol oynayan TRP-1, TRP-2 ve Tirozinaz'ın protein düzeylerinin grup-I ve -II'de arttığı tespit edilmiştir. Sıçanların 12 saatlik idrar sonuçlarında grup-I ve II'de 8-OH-d-Guanin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, yaşlanmanın tetiklendiği deride MKH uygulaması ile kollajen üretimi, kapiller yoğunluk, vaskülarizasyon ve melanin sentezinde artışların tetiklenerek yaşlanma belirtilerinin azaltıldığını göstermiştir.

Tartışma: MKH uygulamasının deri kalitesinde artış ve yara iyileşmesine olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, yaşlanmanın olumsuz etkilerinin geri çevrilmesinde MKH'lerin önemli bir potansiyeli olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: hücresel tedavi, mezenkimal kök hücre, rejeneratif tıp

Abstract: 0618 SS-004

PEDİATRİK AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA LEF1 MUTASYON ANALİZİ.

Fulya Tozan[1], Yücel Erbilgin[1], İsmail Can[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Orçun Taşar[1], Sevcan Mercan[1], Sinem Şişko[1], Deniz Çakmak[1], Sinem Fırtına[1], Zeynep Karakaş[2], Tülin Tiraje Celkan[3], Saniye Sema Anak[2], Nazan Sarper[4], Emine Türkkan[5], Yıldız Yıldırmak[6], Gönül Aydoğan[7], Çetin Timur[8], Uğur Özbek[1], Müge Sayitoğlu[1]. *[1]İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, [2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, [3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, [4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli, [5]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, [6]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, [7]İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, [8]Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

LEF1 hematopoezde rol oynayan ve WNT sinyal iletisinin önemli moleküllerinden birisidir. LEF1 geninde meydana gelen mutasyonlar ile ortaya çıkan onkogenik etki birçok kanser türünde ve lösemilerde gösterilmiştir. LEF1, T ve B hücrelerinin kök hücrelerden farklılaşması ve proliferasyonunu düzenleyen bir yazılım faktörüdür. Normal B ve T hücre gelişiminde yüksek oranda anlatımı görülmekte. LEF1 kendi kendisi düzenleyen eden bir proteindir ve en yüksek anlatımı immatur hücrelerde gösterirken, olgun hücrelerde anlatımı azalmaktadır. LEF1 geninde meydana gelen mutasyonlar neticesinde anormal LEF1 aktivasyonu gözlenmektedir. Bu çalışmada pediatrik ALL hastalarında LEF1 geni sıcak bölge (2 ve 3. Ekzonlar) mutasyonları (n=95) amplikon derin dizi (454 FLX GS Junior) yöntemi ve gen kopya sayısı değişiklikleri ve delesyonları (16 tanı ve 16 nüks) SNP array (Illumina HumanCytoSNP-12 DNA Analysis BeadChip Kit) yöntemleri ile analiz edilmiştir. Aynı zamanda tespit edilen varyasyonların gen anlatımına etkileri (n=100) kantitatif gerçek zamanlı PZR ile tespit edilmiştir. Derin dizi analizi yapılan 95 örneğin örneğin 8'inde varyasyon (%8,4) saptanmıştır. B-ALL hastalarında c.253G>A missense mutasyon ve intronik varyantlar (c.280+29T>A, g.4466 A>G, g.4449A>G) saptanmıştır. T-ALL hastalarında ise c.408 G>A sinonim mutasyonu ve intronik varyasyon (g.6117 A>G) saptanmıştır. SNP/CNV mikrodizilim analizi kapsamında, LEF1 geni içerisinde yer alan 17 adet SNP takip edilmiş ve 1 T-ALL hastasının eşlenik tanı-nüks örneğinde LEF1 geni tek kopya, iki B-ALL hastasında ise 3 kopya olarak tanımlandı. Hastaların LEF1 mRNA anlatımı düzeylerine bakıldığında T-ALL ve B-ALL hastalarının tamamında timosit ve kemik iliği kontrollerine göre artmış LEF1 gen anlatımı saptandı (sırasıyla, $p=0.002$ ve $p<0.001$). Çalışmamız sonucunda hastaların çok büyük bir kısmında gözlenen LEF1 aktivasyonunun bu gendeki nokta mutasyonlarına bağlı olarak meydana gelmediğini gördük. Ancak tanı ve nüks örneklerinde gözlenen gen kopya sayısı değişiklikleri gen aktivasyonu için muhtemel alternatif mekanizma olarak düşünülebilir. Farklı hematolojik malignitelerde artmış LEF1

aktivasyonunun kötü prognostik etkisine dair çalışmalar bulunmaktadır. Gerek pek çok genin yazılımını etkileyen bir protein olması ve gerekse hastalarda görülen anormal aktivasyonu LEF1 potansiyel terapötik aday moleküller arasına sokmaktadır.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, lef1, yeni nesil dizileme

Abstract: 0608 SS-005

YARI ÜÇ BOYUTLU MATRİKS'İN (USHEF 1.1) MEZENKİMAL KÖK HÜCRE GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ.

Hasan Aydın, Serdar Çelik, Fatma Eyüboğlu Ünüvar, Utku Seyis, Muhammet Yılancı, Özlem Beydilli, Ömür Selin Araz, Türker Toktay, Nil Banu Pelit, Ercüment Ovalı. *Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası*

Giriş: Hücre kültürünü etkileyen 5 temel parametre ortam ısısı,nemi, kültüre edilen alanın adezyon yüzeyinin iki yada 3 boyutlu olması, besiyeri ve difuze olan havanın oksijen-iyon yapısıdır. Ortam ısısı ve nem oranı için 37°C ve %90 bağıl nem standart olarak kabul edilmiştir fakat diğer parametrelere ilişkin doğal ortama daha yakın bir ortam yaratma arayışı devam etmektedir.

Çalışmamızda mevcutta kullanılan geleneksel hücre kültür kapları henüz patent aşamasında olan ve tamamen doğal bileşenlere sahip ve yarı-üçboyutlu ortam sağlayan bir ürün ile kaplanmıştır. Yapılan hücre kültürünün ardından bu flasklardan ve herhangi bir kaplama materyali bulunmayan flasklardan elde edilen hücreler karakterizasyon, proliferasyon ve farklılaşma kapasiterli açısından karşılaştırılarak doğal yarı-üç boyutlu matriksin bu parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Amaç: Bu çalışma ile aynı anda yarı-üç boyutlu ve ESM- hücre ilişkisini sağlayacak bir hücre kültür ortamının hücre proliferasyonu, farklılaşması ve karakterizasyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda kaplanmış ve boş T-75 flasklar kullanılmıştır. 10 ml miktarında doğal yarı-üç boyut matriks 1 adet T-75'e eklenerek 37°C'de inkube edilmiştir. 1 saatlik inkubasyonun ardından, içerisindeki materyal toplanarak atıldıktan ve yıkama yapıldıktan sonra, flask 4°C ısıda buzdolabına saklamaya alınmıştır.

Kaplı ve boş flaskların herbirine $0{,}5x10^6$ miktarında yağ doku kaynaklı 1. Pasaj aşamasındaki mezenkimal kök hücreler ekilmiştir. Kültür boyunca invert mikroskobik inceleme ile gözlem yapılmış 5.gün sonlandırılan kültürde elde edilen hücreler test edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Hücrelerin üretim esnasında farklılaşmadan ve yeteneklerini yitirmeden çoğaltılabilmeleri için ideal yüzey gerilimin ayarlanması ve kültür işlemlerinin üç boyutlu uygun hücre nişlerinde yapılabilmesi önemlidir. Yapılan ve henüz devam eden bu çalışmanın ilk verileri bize gerek proliferasyon gerekse fenotipik özellikler ve farklılaşma kapasitelerinin yarı üç boyutlu matriks sisteminde çok daha iyi olduğunu göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda benzeri bulgular saptanmış olup hücrelerin üretileceği zeminin, gerilimi ve yapısının hücrelerin karakteri, gelişimi ve yetenekleri üzerinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada da benzer olarak, doğru matriksin hücre çoğalma hızını canlılığını hatta osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını olumlu şekilde etkilediği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda, üç boyutlu matriks ortamı oluşturmak için kullandığımız USHEF 1.1 patent aşamasında olup, bu matriksle meydana gelen değişikliklerin gen ifadelerine etkisi çalışılmaya devam etmektedir. Bizler doğru kök hücrenin, ancak doğal ortamı çok iyi taklit edilmiş dizaynlarda üretilebileceği ve bunun da temel elemanlarından birinin doğru matriks seçimi olduğu inancındayız.

Anahtar kelimeler: matriks, mezenkimal kök hücre

Abstract: 0241 SS-006

ALERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULAN FARELERDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN AKCİĞER VE NAZAL HİSTOPATOLOJİ VE SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ.

Sakine Işık[1], Meral Karaman[2], Yusuf Baran[3], Müge Kıray[4], Şule Çağlayan Sözmen[1], Hüsnü Alper Bağrıyanık[4], İlknur Kozanoğlu[5], Aysun Adan Bulut[3], Özkan Karaman[1], Nevin Uzuner[1]. *[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, [3]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir, [4]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı, İzmir, [5]Başkent Üniversitesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana*

Amaç: Bu çalışmada kemik iliğinden köken alan MKH'lerin alerjik rinit (AR) modeli oluşturulan farelerde akciğer ve nazal histopatoloji ve sitokin düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya alınan yirmi yedi fare beş gruba ayrılmıştır (grup-I (kontrol), grup-II (plasebo), grup-III (AR modeli oluşturulan ve intraperitoneal $1x10^6$ MKH/fare verilen grup), grup-IV (AR modeli oluşturulan ve intraperitoneal $2x10^6$ MKH/fare verilen grup), grup-V ($1x10^6$ MKH verilen sağlık fare grubu). Grup-I ve -V haricindeki gruplara önce sensitizasyon amacıyla ovalbumin ve aliminyum hidroksit karışımı intraperitoneal olarak verilmiş ve AR modelini oluşturmak için 14. günden itibaren ovalbumin intranazal olarak uygulanmıştır. AR modeli oluşturulan farelere semptom skorlaması yapılmıştır. MKH uygulamasını takiben sakrifiye edilen farelerde akciğer ve nazal histopatolojik bulgular ile akciğer homojenatlarında ve nazal sıvıda ELISA yöntemiyle ölçülen IL-4, IL-5, IL-13, NO düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: AR modeli oluşturulan grupların semptom skorları diğer gruplara göre oldukça yüksektir. Nazal dokunun ışık mikroskobik değerlendirmesinde MKH verilen her grup-III ve IV'te nasal goblet ve mast hücre sayılarında plasebo grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0{,}05$). AR modeli oluşturulan gruplarda (II,III ve IV) akciğer dokusunun ışık mikroskobik değerlendirmesinde kronik astıma ait histopatolojik bulgular saptanmıştır. Bu bulgulardan subepitelyal düz kas kalınlığı, epitel kalınlığı, goblet ve mast hücre sayısı MKH verilen her iki grupta plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0{,}05$). Grup-IV'te akciğer homojenatlarında bakılan IL-4, IL-5, IL-13, NO düzeyi, grup-III'te ise IL-4, IL-13, NO düzeyi plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0{,}05$). MKH verilen gruplarda tüm sitokin düzeyleri plaseboya göre anlamlı olarak azalmıştır.

Sonuç: Alerjik havayolu hastalıkları üzerine olumlu etkileri gösterilen MKH'lerin bu hastalıkların tedavisinde alternatif olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: alerjik rinit, fare model, mezenkimal kök hücre

Abstract: 0390 SS-007

T315I MUTASYONA SAHİP HÜCRELERDE SFİNGOZİN KİNAZ 1/SFİNGOZİN-1-FOSFAT RESEPTÖR 2 SİNYAL İLETİ YOLAĞININ HEDEFLENMESİ İLE NİLOTİNİB DİRENÇLİLİĞİNİN GERİ ÇEVRİLMESİ.

Aysun Adan Gökbulut[1], Besim Öğretmen[2], Yusuf Baran[1]. [1]*İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir,* [2]*Medical University of South Carolina, Hollings Cancer Center, Charleston, SC, USA*

Giriş: Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde önemli başarılar sağlamasına karşın hastalarda gözlenen direnç önemli bir problemdir. Mutant, özellikle T315I mutasyonuna sahip, BCR-ABL1'in ifade edilmesi nilotinib direncine neden olmaktadır. Sfingolipid metabolizması ve sinyal yolağındaki değişimler, BCR-ABL1'den bağımsız direnç mekanizmaları arasında önemli yer tutmaktadır. Sfingozin Kinaz 1 (SK-1)/Sfingozin-1-Fosfat (S1F) aracılı direnç gelişim mekanizmasının, S1F reseptör 2 (S1FR2) aracılığı ile Protein Fosfataz 2A (PP2A)'nın inhibe edilmesi ve BCR-ABL1'in stabilitesinin artması ile ilişkili olduğu tarafımızca gösterilmiştir. Ancak, bu işlemde rol alan spesifik sinyal yolağının mekanizması aydınlatılmamıştır.

Amaç: Bu çalışmamızda, yabani tip BCR-ABL1 ve T315I mutasyonuna sahip BCR-ABL1'i ifade eden 32Dcl3 hücrelerinde SK-1/S1FR2 bağımlı sinyal yolağının mekanizmalarını açıklamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, kontrol 32Dcl3, 32-D p210 Bcr-Abl (Yaban tip), 32D-p210 Bcr-Abl (T315I mutant)'yi ifade eden murin hücreleri kullanılmıştır. Nilotinib, SK-1 inhibitörü PF-543, S1FR2 inhibitörü JTE-013 ve fosfolipaz-C inhibitörü U-73122'nin ve ayrıca nilotinibin PF-543 ve JTE-013 ile kombinasyonunun 32D/Wt-Bcr-Abl1 ve 32D/T315I-Bcr-Abl1 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri MTT testi ile saptanmıştır. Izobalogram analizleri CompuSyn programı kullanılarak belirlenmiştir. Bcr-Abl1, SK-1, S1FR2'nin mRNA ve protein seviyeleri qRT-PCR ve western blot yöntemi ile gösterilmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Kontrol olarak kullanılan 32Dcl3 hücreleri nilotinibe cevap vermezken normal ve T315I mutant hücreleri için nilotinib'in IC50 değerleri sırasıyla 8 ve > 500 nM olarak belirlenmiştir. JTE-013 için IC50 değerleri ise 20 ve 40 mikroM iken, PF-543 için 8 ve 30 mikroM olarak hesaplanmıştır. Nilotinib/PF-543 ve Nilotinib/JTE-013 kombinasyonları, normal ve T315I mutant hücrelerinde oldukça güçlü sinerjistik etki göstermiştir. qRT-PCR sonuçları mutant hücrelerde BCR-ABL1 seviyesinin yaklaşık 1 kat daha fazla olduğunu göstermesine rağmen, protein seviyesinde bir değişiklik belirlenmemiştir. SK-1 ve S1FR2 mRNA ve protein seviyeleri mutant hücrelerde normal hücrelerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Kombinasyon uygulamaları sonucu BCR-ABL1 proteininin seviyesinde özellikle rezistant hücrelerde kontrol, PF-543 veya JTE-013'ün tek başına uygulamalarıyla karşılaştırıldığında önemli azalmalar saptanmıştır. U-73122 ve Gq peptide uygulamaları tek başına kontrol ile karşılaştırıldığında BCR-ABL1'in protein miktarını azaltırken, okadaik asit ile kombine edildiğinde protein seviyesinde artma saptanmıştır. Sonuç olarak, SK-1/S1FR2 sinyal yolağı Gq ve Fosfolipaz-C aracılığı ile PP2A'yi aktif hale getirerek BCR-ABL1 seviyesini azalttığı belirlenmiştir. Bu durum, SK-1/S1FR2 yolağının hedeflenmesi ile nilotinib direncinin aşılabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: BCR-ABL1, Sfingozin kinase-1, Sfingozin-1-fosfat reseptör 2

Erişkin Akut Lösemiler

Abstract: 0194 SS-008

TEPKİSEL TROMBOSİTOZ BİRİNCİ TAM REMİSYONA GİREN AML HASTALARINDA İYİ PROGNOZUN BAĞIMSIZ BİR GÖSTERGESİDİR.

Ümit Yavuz Malkan, Gürsel Güneş, Hakan Göker, İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, Nilgün Sayınalp, Haluk Demiroğlu, Salih Aksu, Osman İlhami Özcebe, Eylem Eliaçık, Ayşe Işık, Mürüvvet Seda Balaban, Tuncay Aslan, Sezgin Etgül, Yahya Büyükaşık. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Bu çalışmada yeni tanı AML hastalarında kemoterapi sonrası nötrofil ve trombosit toparlanma hızlarının ve tepkisel trombositoz veya nötrofili ortaya çıkmasının klinik asosiasyonları ve prognostik önemleri araştırıldı.

Yöntem: Ekim 2002-Aralık 2013 tarihlerinde tanı konulan AML hastalarından induksiyon verilip tam remisyon elde edilenler çalışmaya alındı. Kök hücre nakli yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tepkisel nötrofili ve trombositoz için eşik değerleri sırasıyla >7000 ve >525000 olarak tarif edildi.

Bulgular: Çalışmaya 100 hasta alındı. 12 hasta tam remisyon için reindüksiyon ihtiyacı duymuşlardı. Tepkisel trombositoz ve nötrofili sırasıyla 34'er hastada gelişmişti. Tek değişkenli analizlerde total sağkalım süresi ile ilişkili olması muhtemel bulunan (p<0,1) değişkenler indüksiyon sonrası ara ilik değerlendirmesinde rezidü hastalık bulunması,reindüksyion ihtiyacı duyulması, tanıdaki ECOG performans skoru, ELN sitogenetik risk kategorisi, >525000 tepkisel trombositoz ortaya çıkması, tanıdaki lökosit sayısının >30000 olması idi. Reindüksyion ihtiyacı stratifikasyon parametresi kullanılarak yapılan Cox reg.analizi sonucunda yalnızca tepkisel trombositoz total sağkalım süresiyle ilişkili (p=0.06,tahmini rölatif risk=7[0,92-53]) bulundu. Hastalıksız sağkalım süresi ile ilgili parametreler incelendi. Tek değişkenli analizlerde total sağkalım süresi ile ilişkili olması muhtemel bulunan (p<0,1) değişkenler indüksiyon sonrası ara ilik değerlendirmesinde rezidü hastalık bulunması, reindüksyion ihtiyacı duyulması, tanıdaki ECOG performans skoru, >525000 tepkisel trombositoz ortaya çıkması, lösemi tipi idi. Reindüksiyon ihtiyacı stratifikasyon parametresi kullanılarak yapılan Cox reg.analizi sonucunda yalnızca tepkisel trombositoz hastalıksız sağkalım süresiyle ilişkili anlamlı) (p=0.024,tahmini rölatif risk=10[1,3-75]) bulundu. Tepkisel trombositoz ve nötrofili geliştiren hastalarda diğerlerine göre ilik toparlanma süresi (trombosit için 10,3±5,2 güne karşı 12,8±8,5gün,p=0,43;nötrofil için 15,8±7,8'e karşı 20,3±9,7,p=0,07) ve nadir zamanından 1. konsolidasyona kadar geçen süre (trombosit için 27,8± 7,9'a karşı 29,1±15,2,p=0,07;nötrofil için 30,2±11,2'ye karşı 34,6±18,2,p=0,12) daha kısa idi. Tepkisel trombositozun iyi rekürren mutasyon ya da normal karyotip varlığı ile çok yakın ilişkisi vardı. İyi rekürren mutasyon taşıyan 31 hastanın 11'inde, normal karyotipli 19 hastanın 6'sında, bunlar dışında sitogenetik bozukluğu olan 26 hastanın 2'sinde ve sitogenetik sonucu bilinmeyen 24 hastanın 3'ünde tepkisel trombositoz gelişmişti (p=0,03).

Tartışma ve Sonuç: Tepkisel trombositoz ya da nötrofilisi olan hastalarda ilik toparlanma sürelerinin daha

kısa olması tepkisel hücre artışları altında yatan mekanizmanın daha iyi ilik kapasitesi olduğunu düşündürmektedir. Özellikle tepkisel trombositoz ile iyi rekürren mutasyon varlığı arasında belirlenen yakın korelasyon bu tip lösemilerdeki iyi prognozun altında yatan biyolojik gerçekleri belirlemek açısından önemli bir ipucu olabilir.

Anahtar kelimeler: tepkisel trombositoz, AML, prognoz

Cox Regresyon Analizleri

Total Sağkalım İçin Parametrelerin Cox Regresyon Analizi

	Sig.
Ara İlik Hastalık	0,870
ECOG	0,220
ELN_Sitogenetik	0,298
Tanı Lökosit	0,228
Rebound Trombositoz	0,060

*Olgular reindüksiyon alıp almadıklarına göre gruplandırılarak analiz edilmişlerdir.

Hastalıksız Sağkalım için Parametrelerin Cox Regresyon Analizi

	Sig.
Ara İlik Hastalık	0,734
ECOG	0,116
Rebound Trombositoz	0,024
Lösemi Tipi	0,532

*Olgular reindüksiyon alıp almadıklarına göre gruplandırılarak analiz edilmişlerdir

Şekil 1. Tekli değişkenlerin kaplan-meier analizlerinde p<0.1 saptanan parametreler cox-regresyon analizine alındı.

Parametrelerin hastalıksız sağkalım ile olan ilişkisi

Parametrelerin Hastalıksız Sağkalım'a Etkisinin Karşılaştırılması

		Olgu Sayısı	Ortalama (Ay)	Alt Sınır (Ay)	Üst Sınır (Ay)	P değeri
Ara İlik Hastalık	Yok	85	71	57	84	0,001
	Var	15	13	6	21	
Cinsiyet	Kadın	43	62	43	81	0,430
	Erkek	57	48	37	59	
ECOG	0	32	52	35	70	0,001
	1	52	62	45	78	
	2	12	35	21	48	
	3	3	7	2	12	
	4	1	1	1	1	
ELN Sitogenetik	İyi Risk	48	75	57	92	0,108
	Diğerleri	52	39	28	51	
Reindüksiyon	Aldı	88	8	4	11	0,001
	Almadı	12	78	57	83	
Rebound Nötrofili*	Var	66	51	40	61	0,197
	Yok	34	51	30	73	
Rebound Trombositoz**	Yok	78	51	37	64	0,001
	Var	22	68	62	74	
Lösemi Tipi	APL	15	62	50	74	0,048
	CBF	16	82	53	111	
	Diğer	69	39	29	49	
Tanı Lökosit Değeri***	30000 ve üstü	35	33	21	44	0,181
	30000 altı	65	67	52	82	
Yaş	60 ve üstü	28	43	22	65	0,151
	60 altı	72	53	43	62	

*Rebound Nötrofili için eşik değer 7000'nin üstü olarak kabul edildi.

**Rebound Trombositoz için eşik değer 525000'nin üstü olarak kabul edildi.

***Tanı Lökositoz için eşik değer 30000 ve üstü olarak kabul edildi.

NOT: P değeri <0.1 olanlar multivariate analize alındı.

Şekil 2. Parametreler, hastalıksız sağkalıma etkilerinin saptanması amacıyla kaplan-meier analizi ile incelendi.

Parametrelerin total sağkalım ile olan ilişkisi

Parametrelerin Total Sağkalım'a Etkisinin Karşılaştırılması

		Olgu Sayısı	Ortalama (Ay)	Alt Sınır (Ay)	Üst Sınır (Ay)	P değeri
Ara İlik Hastalık	Yok	85	78	64	92	**0,001**
	Var	15	18	11	25	
Cinsiyet	Kadın	43	68	48	87	**0,488**
	Erkek	57	52	41	64	
ECOG	0	32	60	45	75	**0,035**
	1	52	68	51	85	
	2	12	39	26	52	
	3	3	9	4	14	
	4	1	8	8	8	
ELN Sitogenetik	İyi Risk	48	85	68	103	**0,030**
	Diğerleri	52	42	31	54	
Reindüksiyon	Aldı	88	14	8	21	**0,001**
	Almadı	12	77	64	91	
Rebound Nötrofili*	Var	66	56	45	66	**0,137**
	Yok	34	56	34	78	
Rebound Trombositoz**	Yok	78	57	43	72	**0,002**
	Var	22	69	63	75	
Lösemi Tipi	APL	15	63	51	75	**0,134**
	CBF	16	83	53	112	
	Diğer	69	45	35	55	
Tanı Lökosit Değeri***	30000 ve üstü	35	34	23	45	**0,057**
	30000 altı	65	75	60	91	
Yaş	60 ve üstü	28	52	27	76	**0,439**
	60 altı	72	56	46	66	

*Rebound Nötrofili için eşik değer 7000'nin üstü olarak kabul edildi.

**Rebound Trombositoz için eşik değer 525000'nin üstü olarak kabul edildi.

***Tanı Lökositoz için eşik değer 30000 ve üstü olarak kabul edildi.

NOT: P değeri <0.1 olanlar multivariate analize alındı.

Şekil 3. Parametreler, total sağkalıma olan etkilerinin saptanması amacıyla kaplan-meier analizi ile incelendi.

Abstract: 0638 SS-009

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI YAŞLI HASTALARDA İNTENSİF TEDAVİ SONRASI PROGNOSTİK BELİRTEÇLER:3 PROGNOSTİK MODELİN VALİDASYONU. Ebru Koca[1], Aysun Halaçoğlu[1], Ümit Yavuz Malkan[2], Deniz Arıca[1], Sema Karakuş[1], Hakan Göker[2], İbrahim C. Haznedaroğlu[2], Nilgün Sayınalp[2], Osman Özcebe[2], Yahya Büyükaşık[2]. [1]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara,* [2]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Epidemiyolojik çalışmalarda akut miyeloid lösemi için ortanca yaş geriatrik yaş sınırına girse de, hastalık özellikleri ve yaşlı hastaların kırılganlığı nedeniyle bu yaş grubunun tedavisi hala çözülememiş bir konudur. Literatürde, intensif tedaviye uygun yaşlı hastaları şeçebilmek için değişik modeller önerilmiştir. Fransız ALFA grubunun, Alman Study Alliance Leukemia grubunun ve M. D. Anderson Kanser Merkezi (MDACC) grubunun modelleri yeni modellerdendir. Fransiz modeline göre kötü karyotipli ve/veya şu özelliklerden 2 veya fazlası olan hastalara intensif tedavi verilmemelidir: ECOG performans durumu >=2, beyaz küre sayısı >=50000/µL ve yaş >=75. MDACC grubu da şu özelliklerden herhangi birisini taşıyanlarda intensif tedavinin uygun olmadığını ortaya koymuştur: yaş>80, ECOG >=2, kreatinin >1,3 mg/dl, kompleks karyotip. Alman grubunda ise karyotip, CD34 ifadesi, beyaz küre sayısı, LDH, NPM1 durumu bağımsız prognostik risk faktörleri olarak belirlenmiş ve bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bizim bilgimize göre, bu modellerin dış merkezlerde validasyon çalışması bulunmamaktadır.

Hacettepe ve Başkent Üniversitesi Hematoloji Bölümlerinde 1999 ile 2014 yılları arasında AML tanısı almış 60 yaş üzeri 114 hastayı geriye dönük olarak inceledik. Median yaş 70 idi. Hastaların 18'i (%15,8) destekleyici bakım, 68'i (%59,6) intensif tedavi ve 28'i (%24,9) intensif olmayan tedaviler almıştı. Çalışmanın birincil

sonlanım noktası genel sağkalım idi. Genel sağkalım, tanıdan herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen gün olarak hesaplandı ve son takipte ölmemiş olan hastalar sansürlendi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier metoduyla hesaplandı. Sağkalım oranlarının karşılaştırılması Log-rank testi ile yapıldı.

Tüm hastaların ortanca genel sağkalımı 4.2 aydı. İntensif tedavi alan hastalarda sağkalım almayanlara göre daha uzundu: 5.3 aya (0-11,58 %95 CI) karşı 2.4 ay (0,8-3,9 %95 CI), p=0,12. İntensif tedavi gören hastalara her 3 modeli de uyguladık. Çok sayıda NPM1 durumu ve CD34 ifadesi bilgisi eksik olduğu için Alman modelini kullanamadık. Fransız modeline göre genel sağkalım yüksek riskli (n=18) grupta 1,5 ay (0,1-2,84 %95 CI) iken diğerlerinde 28,7 aydı (10,3-47 %95 CI), p=0,008. MDACC modeli ile de intensif tedavi alan hastalar içinde yüksek riskli (n=28) olanların prognozu daha kötüydü: ortanca genel sağkalım 2.3 aya (1.2-3.4 %95 CI) karşı 28,7 aydı (7,6-49,7 %95 CI), p=0,013. Fransız ve/veya MDACC modellerine göre intensif tedavi alması uygun olup almayan 7 hasta vardı. Ortanca sağkalım bu hastalarda intensif tedavi alanlara göre daha kısaydı; 4,6 aya (2,1-7 595 CI) karşı 15,9 ay (0,9-30,8 %95 CI), p=0,02. Bu gruplara göre intensif tedavi alması uygun olmayan hastalardaysa genel sağkalımda fark yoktu (p>0,05).

Sonuç olarak Fransız ve MDACC modelleri klinik pratiğimizde hangi hastaların intensif tedaviden fayda görebileceğini belirlemek için faydalı idi. NPM1 mutasyonu yaygın olarak bakılamadığından Alman modelini uygulamak zordu.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, prognoz, yaşlı

Abstract: 0540 SS-010

AKUT LÖSEMİLERDE TRANSPLANTASYON SONRASI NÜKSTE YAKLAŞIMLAR. Mehmet Gündüz, Mehmet Özen, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Nahide Konuk, Günhan Gürman, Pervin Topçuoğlu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Bu çalışmada akut lösemili hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN) sonrası nükste tedavi yaklaşımlarımızı sunmayı amaçladık.

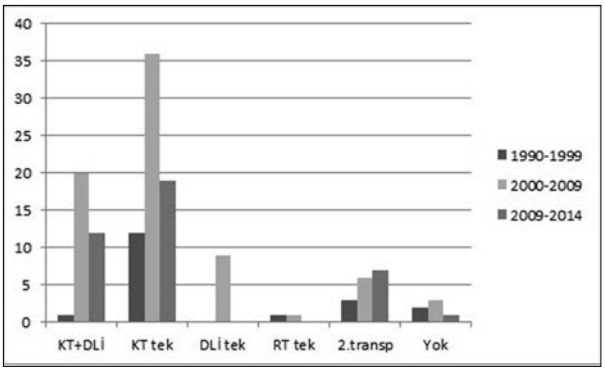
Hastalar: Allo-HKHN sonrası Haziran 1990 ile Ekim 2013 arasında nüks eden toplam 133 akut lösemi tanılı hastayı geriye dönük olarak değerlendirdik. Bunların 86'sı erkek, 47'si kadın olup transplantasyon anındaki ortanca yaşları 30 (16-63) idi. Hastaların 89'u AML (12'si sekonder AML), 41'i ALL iken üç hastanın tanısı bifenotipik lösemi idi. Allo-HKHN sonrası ortanca nükse kadar geçen süre ortanca 165 (13-4713) gündü. Nüks olduklarında yalnızca ekstramedüller nüks (EMN) 11 hastada gözlenirken, 92 hastada yalnızca hematolojik nüks (HN) vardı. Kalan 30 hastada ise eş zamanlı hematolojik ve EMN birlikteydi.

Bulgular: Hastalarımızda nüks sonrası tedavi yaklaşımımız 109 hastada kemoterapi ve/veya donör lenfosit infüzyonu (DLİ) iken, 16 hastada aynı veya farklı vericiden ikinci kez Allo-HKHN yapıldı. İki hastaya yalnızca radyoterapi verildi. Kalan altı hasta herhangi bir tedavi verilemeden hayatını kaybetti. Yıllara göre yaklaşımlarımıza baktığımızda DLİ uygulaması ve ikinci Allo-HKHN sayılarının 1999'dan sonra giderek arttığı görülmektedir (Şekil 1).

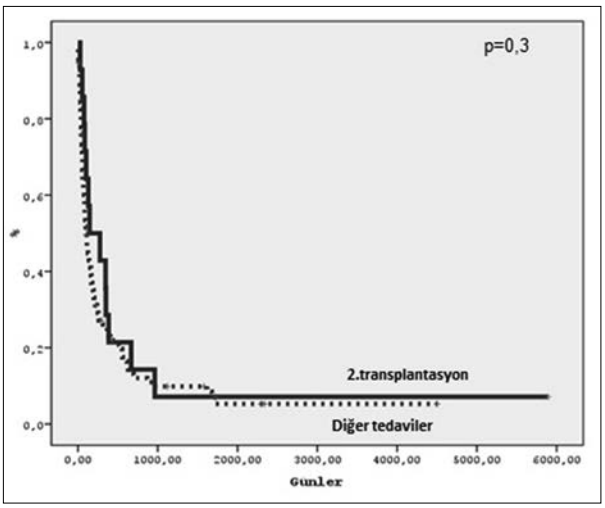
Nüks veya hastalık ilerlemesi olan tüm hastalarda sağkalım analizi yapıldığında: 3-aylık, 6-aylık ve 1-yıllık toplam sağkalım sırasıyla %53,7±4,4, %35,1±4,3 ve %24,2±3,9 olarak hesaplandı. Nüks sonrası sağkalım ortanca 102 gündü (68-135 gün,%95 güvenlik aralığı). Nüks tipinin (yalnızca EMN, yalnızca HN, EMN ile birlikte HN) ve lösemi tipinin (AML ve ALL) sağkalım üzerine etkisi gözlenmedi (p sırasıyla 0,8 ve 0,2). İkinci Allo-HKHN yapılanlar ile diğer tedavi yaklaşımları karşılaştırıldığında nüks sonrası sağkalımın değişmediği gözlendi (p=0,3) (Şekil 2). Ayrıca nüksün gözlendiği yıllara göre hastalar gruplandığında bunun toplam sağkalıma etkisi saptanmadı (1990-1999, 2000-2009 ve 2010-2014) (p=0,7).

Sonuç: Allo-HKHN sonrası nüks ve hastalık ilerlemesi olan akut lösemilerde tanımlanmış etkin bir tedavi seçeneği yoktur. Allo-HKHN sonrası nükslerde tedavi yaklaşımlarımız yıllar içerisinde farklılıklar göstermesine rağmen henüz bir tedavi seçeneğinin bir diğerine üstünlüğü görülmemektedir. Bu nedenle her merkez etkin bir tedavi seçeneği tanımlanana kadar nüks ve hastanın durumuna göre tedavi yaklaşımlarını kendileri belirlemelidir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, transplantasyon sonrası nüks, tedavi yaklaşımı



Şekil 1. Yıllara göre tedavi yaklaşımları



Şekil 2. Tedavi yaklaşımlarına göre toplam sağkalım

Abstract: 0331 SS-011

LÖSEMİ OLUŞUMUNDA TBX3 VE MITF PROTEİNLERİNİN ROLÜ. Durmuş Burgucu[1], Ozan Salim[2], İhsan Karadoğan[2], Levent Ündar[2], Uğur Yavuzer[1]. *[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Antalya [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Antalya*

Tbx3 ve MITF microphthalmia-associated transcription factor) adlı proteinler birer transkripsiyon faktörüdür ve embriyolojik gelişimde önemli görevler üstlenmişlerdir. Bu proteinler, hücre bölünmesinde görev alan bazı genlerin ifadesini düzenleyerek hücreleri bölünmeye ve dolayısıyla çoğalmaya yönlendirmektedir. Embriyolojik gelişim esnasında veya yetişkin hayatta hücre yenilenmesinde çok gerekli olan bu etki, fizyolojik kontrol mekanizmalarının işlevsiz kalması durumunda tehlikeli bir hale gelmekte ve kontrolsüz hücre çoğalması veya farklılaşmasına yol açarak kanser gelişimine neden olmaktadır. Nitekim birçok kanser türünde Tbx3 ve MITF düzeylerinin arttığı saptanmıştır.

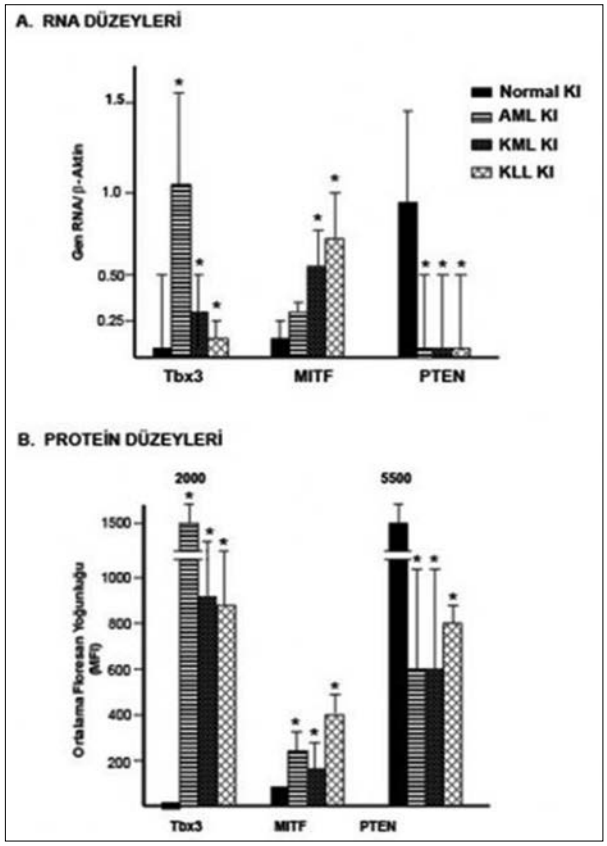
Hematolojik kanserler köken aldıkları hücre tipine göre farklı mekanizmaları kullanarak gelişmektedir. Ama temel sorunun "kontrolsüz hücre çoğalması ve/veya farklılaşması" olduğu göz önüne alınırsa, doğrudan hücre döngüsünü etkileyebilen gen ürünlerinin ve kullandıkları mekanizmaların ortaya konulmasının gerek tanı evresinde gerekse tedavide önemli katkıları olabileceği de açıktır. Bu çalışmada öncelikle, hücre döngüsüne pozitif etkileri olduğu bilinen Tbx3 ve MITF transkripsiyon faktörleri ile birçok kanser türünün gelişmesinde görev alan, ancak hücre döngüsünü dolaylı olarak durduran PTEN proteinin hematolojik kanserlerdeki etkileri incelenmiştir.

Toplam 40 hastanın kemik iliğinden elde edilen hücrelerdeki TBX3, MITF ve PTEN gen ifadeleri hem mRNA, hem de protein düzeyinde incelenmiş ve normal kemik iliği (klinik tanı amaçlı alınan fakat herhangi maligniteye rastlanılmamış) ve periferik kan mononükleer hücreleri ile karşılaştırılmıştır.

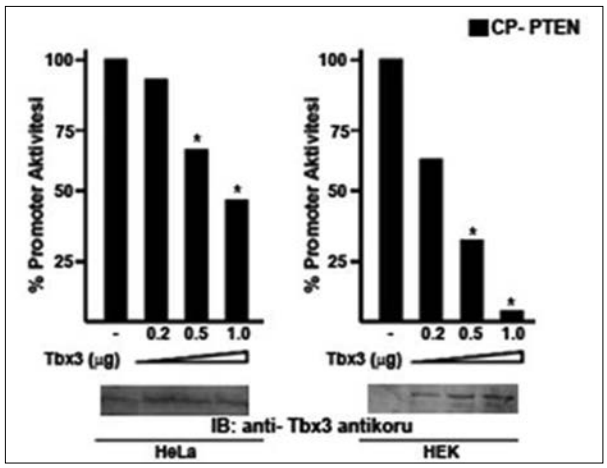
Hastalarda, TBX3 ve MITF gen ifadelerinin artmasına karşılık, PTEN geni ifadesinin azaldığı saptanmıştır (Şekil 1). Bu ters ilgileşimin nedenlerini ortaya koymak amacıyla rekombinant DNA teknikleri kullanılarak PTEN promoter bölgesi genomik DNA'dan izole edilerek klonlanmış ve hücre kültürü ortamında transkripsiyonel aktivasyon deneyleri ile Tbx3 proteininin PTEN gen ifadesini baskıladığı gösterilmiştir (Şekil 2). Ayrıca, PTEN geni üzerinde Tbx3 proteinin bağlandığı bölgenin DNA dizini (GGGTGC) de EMSA yöntemi ile ortaya konmuştur.Son olarak; bir grup AML hastasının lösemi kök hücrelerinde (CD34+CD38-CD123+) Tbx3 ve PTEN protein düzeyleri flow sitometrik olarak saptanmış ve normal kemik iliği kök hücreleri ile karşılaştırılmıştır. Lösemi kök hücrelerinde de Tbx3 protein düzeyi artarken PTEN düzeyinin düştüğü saptanmıştır.

Bu çalışma ile, hematopoezi denetleyen fizyolojik mekanizmaların bozulması sonucu gerek myeloid gerek lenfoid seriden köken alan hematolojik kanserlerin gelişiminde kullanılan ortak bir mekanizmanın varlığı ortaya çıkarılmıştır (Şekil 3). Ayrıca, Tbx3 proteininin lösemi kök hücrelerinin tanımlanmasında yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği de ortaya konulmuştur.

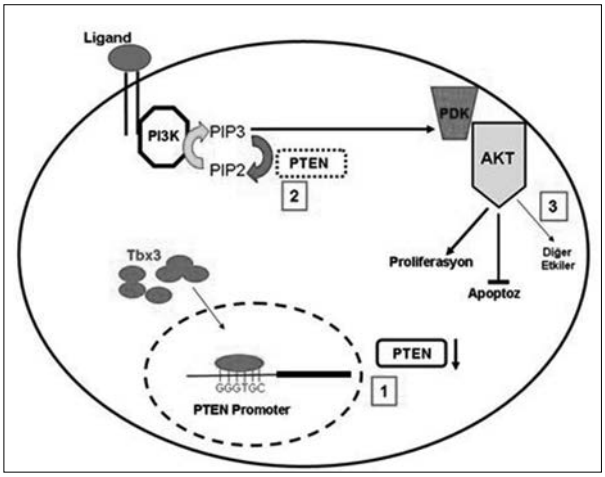
Anahtar kelimeler: Tbx, PTEN, Hematolojik Kanserler



Şekil 1. Hematolojik Kanserlerde Tbx3, MITF ve PTEN gen ifadeleri
A. AML, KML ve KLL hastalarının kemik iliğinden elde edilen hücrelerdeki Tbx3, MITF ve PTEN mRNA düzeyleri. Tbx3 mRNA'sı tüm lösemi tiplerinde kontrole göre belirgin olarak artmış ($p<0.05$), PTEN mRNA'sı ise azalmıştır ($p<0.002$). MITF mRNA'sı ise KML ve KLL'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.05$). **B.** AML, KML ve KLL hastaları kemik iliği hücrelerinde Tbx3, MITF ve PTEN protein düzeyleri. Her 3 lösemi tipinde de Tbx3 ve MITF protein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak saptanırken, PTEN protein düzeyi azalmış olarak bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 2. PTEN promoter aktivitesinin Tbx3 tarafından doz bağımlı olarak baskılanması
CP-PTEN plasmidi ile birlikte artan miktarlarda Tbx3 eksprese eden plasmid ve Tbx3 içermeyen plamid (-) HeLa ve HEK hücrelerine aktarılmış, 2 gün sonra promoter aktivitesi ölçülmüştür. Sonuçlar "%promoter aktivitesi" olarak sunulmuştur. Her bir sonuç için ortamdaki Tbx3 protein miktarı immün blot ile gösterilmiştir. Artan miktarlardaki Tbx3 eksprese eden plasmide orantılı olarak hücre içinde Tbx3 protein miktarının arttığı görülmektedir.



Şekil 3: Tbx3 /PTEN/PI3K/AKT Yolağı
Hücre içinde artan **Tbx3: 1)** PTEN promotoruna bağlanır ve transkripsiyonunu baskılar. **2)** PTEN'in PI3K üzerindeki negatif etkisi azalır/kaybolur. **3)** AKT yolağı aktivasyonu ile proliferasyon artar,apoptoz baskılanır.

Abstract: 0512 SS-012

AML'DE FLT3-ITD MUTASYONLARININ MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLERİ. Aslı Toylu[1], Ozan Salim[2], Orhan Kemal Yücel[2], Utku Iltar[2], Ramazan Erdem[2], Melike Okur Çivril[4], Melike Ulubahşi[3], Ayşen Timurağaoğlu[2], Levent Ündar[2]. *[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya, [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, [3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Hematoloji Akım Sitometrisi Birimi, Antalya, [4]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Moleküler Hematoloji Birimi, Antalya*

Amaç: FMS benzeri tirozin kinaz 3 geni iç tandem duplikasyonu (FLT3-ITD) mutasyonu incelenen ve pozitif saptanan akut myeloid lösemi (AML) olgularında ITD bölgesine ilişkin moleküler özelliklerin incelenmesi ve olguların klinik özellikleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi.

Gereç-Yöntem: Olgulara ait kemik iliği örneklerinden DNA izolasyonu sonrasında *FLT3* geni juxtamembran bölgesi primerler ile çoğaltılmış ve jel elektroforeziyle görüntülenmiştir. Elektroforez görüntüsündeki *FLT3*geni duplikasyon büyüklükleri ve normal/mutant allel yoğunlukları analiz edilmiştir. Kemik iliği örnekleri akış sitometrisi ile incelenerek taşıdıkları immünofenotipik özellikleri incelenmiş ve hücre morfolojilerine göre FAB sınıflaması yapılmıştır.

Bulgular: Kliniğimizde 2011(Ekim)-2014(Temmuz) yılları arasında toplam 62 olguda FLT3-ITD mutasyonu incelemesi yapılmıştır. FLT3-ITD negatif saptanan 5 olguda FLT3-D835 bölgesinde, 5 olguda *NPM-1* geninde ve 1 olguda her iki bölgede de mutasyon belirlenmiştir.

8 olguda FLT3-ITD mutasyonu pozitif saptanmıştır. Bu olguların ikisinde eş zamanlı olarak *NPM-1* geni mutasyonunun da var olduğu belirlenmiştir. Olgularda *FLT3* geni duplikasyonu bölgesi büyüklüğü yaklaşık olarak 20-80 bp aralığında dağılım göstermektedir. Normal *FLT3* alleli olguların 7›sinde mutant allelden daha fazla gözlenmiştir. Sadece bir olguda mutant *FLT3* alleli normal allelden daha yüksek oranda saptanmıştır.

FLT3-ITD pozitif saptanmış olgular immünofenotipik olarak M0, M1-2, M3 ve M4 grupları arasında dağılım göstermiştir. Klinik takipte, FLT3-ITD mutasyonu pozitif olan bir olguda tedavi sonrasında FLT3-ITD mutasyonu saptanamamıştır.

Sonuç: AML olgularında immünofenotipik özellikler, sitogenetik değişiklikler ve gen mutasyonlarının varlığına göre prognoz farklılıkları gözlenmektedir. Son yıllarda AML prognozunun belirlenmesinde özellikle *FLT3*geni ITD mutasyonlarının belirleyici etkisi yoğun olarak incelenmektedir. ITD mutasyonu bölgesindeki duplikasyon büyüklüğünün prognoz üzerine etkisinin nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte genel olarak belirleyici olmadığı yönünde yayınlar bulunmaktadır. FLT3-ITD mutasyonu taşıyan allelin normal allelden fazla olması halinde ise prognozun olumsuz etkilendiği çeşitli yayınlarda bildirilmektedir. Kliniğimizde izlenen olgularda FLT3-ITD mutasyonlarının değişik büyüklüklerde olabildiği gözlenmiştir. Allel dağılımları büyük oranda normal allel lehine dağılım göstermektedir. Bu değişkenlerin AML prognozu üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş olgu gruplarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: AML, FLT3, FLT3-ITD

Abstract: 0563 SS-045

FMS BENZERİ TİROZİN KİNAZ 3 VE NÜKLEOFOSMİN 1 GEN MUTASYONLARININ AKUT MYELOİD LÖSEMİDE SAĞKALIMA ETKİSİ. Mehmet Gündüz, Pınar Ataca, Mehmet Özen, Hale Akfırat, Erden Atilla, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Taner Demirer, Meral Beksaç, Hamdi Akan, Günhan Gürman, Osman İlhan, Nahide Konuk, Önder Arslan. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Akut myeloid löseminin (AML) tanısı ve sınıflaması morfolojik ve genetik sonuçların değerlendirmesine dayanır. FMS-benzeri tirozin kinaz 3 internal tandem dublikasyon (FLT3-ITD), FMS-benzeri tirozin kinaz 3 tirozin kinaz domain (FLT3-TKD) ve nükleofosmin 1 gen (NPM1) mutasyonları AML hastalarında en sık gözlenen mutasyonlardır. Biz çalışmamızda AML hastalarımızda FLT3 ve NPM1 mutasyonlarının prognostik değerini ölçmeyi hedefledik.

Metod: 2007 ile 2014 yılları arasında WHO kriterlerine göre AML tanısı almış 121 hastayı geriye dönük olarak gözden geçirdik. FLT3 ve NPM 2 mutasyonları Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyon yöntemi ile tespit edildi. FLT 3 ve NPM 1 mutasyonlarına göre toplam sağkalım ve relapssız sağkalım Kaplan-Mayer metodu ve Log-Rank testi kullanılarak analiz edildi. P değer 0,05'in altında olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 121 hastanın 50'si (41%) kadın 71 (59%)'i erkekti. Tanı anında AML kadın hastalarının ortanca yaşı 50.52±2.23 erkek hastaların 50.62±2.15 olarak bulundu. Hastaların 115 (95%)'i remisyon indüksiyon tedavisi olarak sitarabin (ARA-C) ve antrasiklin (7+3 protokol) almışken, geri kalan 6 hasta ileri yaş veya kötü performans durumu nedeniyle herhangi bir remisyon indüksiyon tedavisi alamadı. Ayrıca 33 hastaya reindüksiyon olarak yine 7+3 protokolü verildi. Tüm hastaların 67(%55)'si yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon tedavisi aldı. Allojenik kök hücre nakli 31 hastaya uygulanabildi.

FLT 3 ve NPM 1 mutasyonları 27 hastada periferik kandan 94 hastada kemik iliği örneğinden çalışıldı. Toplam 27 hastada (%22) NPM 1 mutasyonu pozitif iken

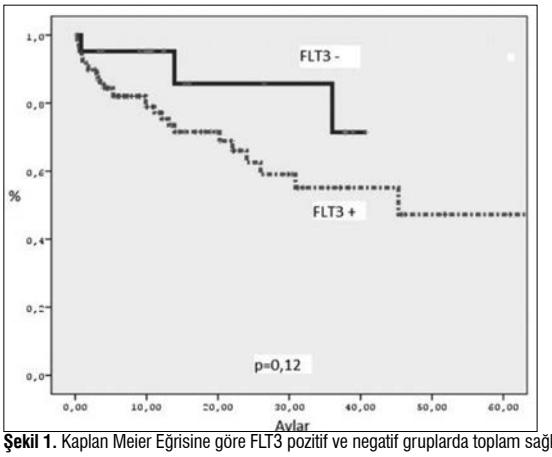
22(%18) hastada FLT3 mutasyonu pozitif idi. FLT3 pozitif olan 22(%18) hastanın 4'ünde FLT3 TKD pozitif iken, kalan 18 hastada FLT3 ITD pozitifti. FLT3 pozitif hastalar FLT3 negatif hastalardan daha yaşlıydı(ort:56) (p<0.05).

FLT 3 mutasyonu pozitif olan grupta toplam ve relapsız sağkalım sırasıyla ortalama 17.9±13.86 ve 13.38±11.59 ay iken, FLT3 mutasyonu negatif grupta sırasıyla 11.98±12.79 ve 15.03±14.90 aydı. NPM mutasyonu pozitif hastalarda ise toplam ve relapssız sağkalım sırasıyla 14.53±13.03 ve 12.26±12.11 ay iken NPM negatif hastalarda toplam ve relapsız sağkalım 15.85±15.20 ve 12.23±12.73 aydı.

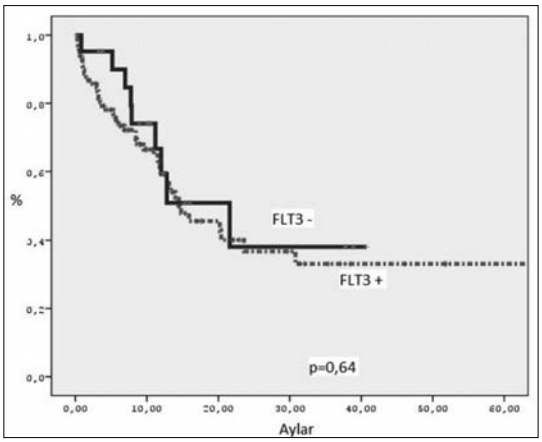
FLT3 mutasyonları veya NMP1 mutasyonu pozitif hastalardaki toplam ve relapssız sağkalım ile FLT3 mutasyonları veya NMP1 mutasyonu negatif hastalardaki toplam ve relapsız sağkalım arasında fark yoktu (P>0.05) (Şekil 1 ve Şekil 2).

Sonuç: Önceki çalışmalarda sitogenetik anomalisi bulunmayan hastalarda, FLT3 ITD mutasyonunun kötü prognozla, NPM1 gen mutasyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmişti. Bu çalışmada toplam sağkalım ve relapsız sağkalım açısından FLT3 ve NPM1 gen mutasyonları açısından fark saptayamadık. FLT3 pozitifliği saptanan hasta grubu daha yaşlıydı. Bu yaş grubu, standart indüksiyon kemoterapilerini alamadıklarından dolayı kötü prognoz ile ilişkilendirildi.

Anahtar kelimeler: FLT3 ve NPM1 gen mutasyonları, Akut myeloid Lösemi, Sağkalıma etkileri



Şekil 1. Kaplan Meier Eğrisine göre FLT3 pozitif ve negatif gruplarda toplam sağkalım



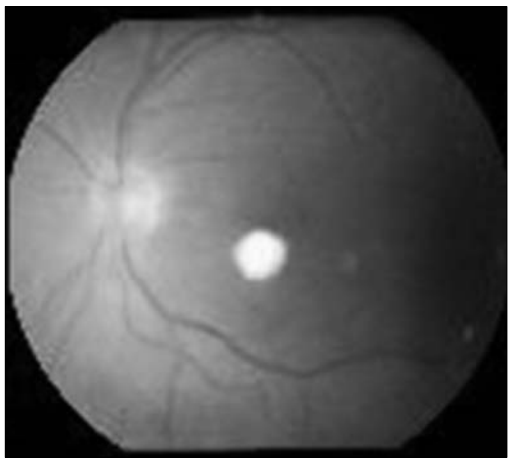
Şekil 2. Kaplan Meier Eğrisine göre FLT3 pozitif ve negatif gruplarda relapssız sağkalım

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

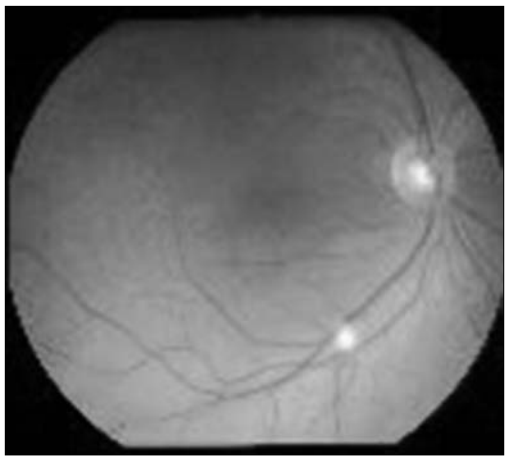
Abstract: 0587 SS-013

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ TANISINDA GÖZ DİBİ DEĞERLENDİRİLMESİNİN ÖNEMİ. Ali Zahit Bolaman, İrfan Yavaşoğlu, Gürhan Kadıköylü. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın*

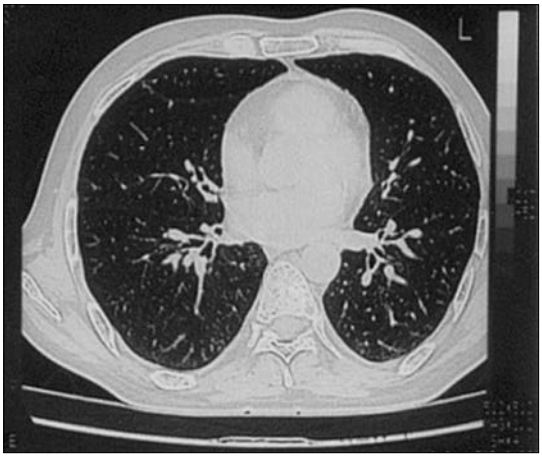
Kırksekiz yaşında erkek hasta, evre II İgG kapa tipi multipl myelom sebebi ile VAD tedavisi almaktaydı. HAstada ikinci kür tedavi seyrinde 39-40 ateş, baş ağrısı ve terleme şikayeti başladı. Fizik muayenede ateş 39 C; göz dibinde, beyaz renkli, zeminden kabarık görünümde, beyaz krem renginde, düzgün sınırlı sağda 0.5 cm; solda 0.3 cm çapında koroidal tüberküller gözlendi (Şekil 1 ve 2). Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı akciğer tomografisinde her iki akciğerde 1-2 mm çapında yaygın milier nodüllerin saptandı (Şekil 3). Hastayaizoniazid, etambutol, rifampisin, pirazinamid başlanıldı. Tedavinin 1. haftasından itibaren ateş ve baş ağrısı azaldı. İkinci haftadan sonra ateş ortadan kalktı ve genel durumda düzelme belirginleşti. Tüberküloz tedavisinin 6. ayında göz dibindeki koroidal tüberküller ortadan kayboldu, antitüberküloz tedaviden ethambutol çıkarıldı. Tedaviye 3'lü olarak devam edildi. 1. yılın sonunda çok iyi kısmı remisyonda olan hastaya kök hücre nakli yapıldı.



Resim 1. Sağ göz dibinde tüberkülom



Resim 2. Sol göz dibinde tüberkülom



Resim 3. Bilgisayarlı tomografide akciğerde milier nodüller

Myelomlu hastalarda ateş mevcudiyetinde göz dibi değerlendirmesi rutin ateşli hastaların tanısında yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Göz dibi, tüberküloz, enfeksiyon

Abstract: 0653 SS-014

PEDİATRİK HEMATOLOJİK BENİGN VE MALİGN HASTALIKLARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE UZUN SÜRELİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

Özlem Martı Akgün[1], Ceren Yıldırım[1], İbrahim Eker[2], Orhan Gürsel[2], Oğuzhan Babacan[2], Feridun Başak[1], Ahmet Emin Kürekçi[2]. [1]*Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara,* [2]*Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan çocuklarda meydana gelen immünsüpresyonun derinliği nedeniyle, oral kavitedeki herhangi bir problem hayatı tehdit eder duruma gelebilir, hastanede kalış sürelerini, komplikasyonları ve tedavi masraflarını artırabilir. Bu çalışmada hematolojik benign ve malign hastalıklar için, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Pediatrik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Merkezinde nakil yapılan olguların, nakil öncesi ve nakil sonrası ağız ve diş sağlığı değerlendirme sonuçları sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde nakil yapılan 37 hastanın, nakil öncesi ve nakil sonrası sırasıyla 100.gün, 6.ay, 12.ay ve 24.ayda yapılan ağız ve diş sağlığı değerlendirmelerinden elde edilen DMFT indeksi (çürük, kayıp, dolgulu dişler indeksi), plak indeksi (PI), gingival indeks (GI) ve sondalamada kanama (BOP) skorları (Tablo 1) retrospektif olarak incelendi. Hastanın nakil öncesindeki değerlendirmesi ve eğitimi hangi pedodontist tarafından yapılmış ise, diğer tüm ağız ve diş muayenelerine, tedavilerine ve eğitimlerine aynı pedodontist tarafından devam edildi. Değerlendirmeler reflektör ışığında, ayna ve periodontal sond kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 10'du (1-18 yıl), 10'u kız, 27'si erkekti (Tablo 2). Transplantasyon sonrası 100 günlük, 6 aylık ve 12 aylık takip süresini tamamlayan hastaların tamamının tüm ağız ve diş sağlığı değerlendirmeleri yapılmıştı, 24 aylık takip süresini tamamlayan 24 hastanın ise 8 tanesinin (%33,3) 24.aydaki dahil tüm ağız ve diş sağlığı değerlendirmeleri yapılmıştı. Hastaların DMFT indeksi, GI, PI ve BOP açısından transplantasyon öncesi değerlendirme sonuçları ile transplantasyon sonrası 100. gün ve 6. ay değerlendirme sonuçları birbirine çok benzerdi. Fakat 12.ay değerlendirmelerinden itibaren başlamakla birlikte, 24.aydaki değerlendirmelerinde daha belirgin olarak, hastaların çürük düzeylerinin, plak oluşumunun, gingival enflamasyonların ve kanamaların önceki değerlendirmelerine göre çok arttığı, bir başka ifade ile hastaların ağız ve diş sağlıklarının nakil sonrası 1.yıldan itibaren belirgin olarak giderek bozulduğu dikkati çekmekteydi (Tablo 3).

Tablo 1. DMFT indeksi, GI, PI ve BOP oranı değerlendirme skalası

DMFT indeksi (çürük, kayıp, dolgulu dişler indeksi)	
≤3	Düşük düzeyde çürük
3,1-4,5	Orta düzeyde çürük
4,6-6,9	Yüksek düzeyde çürük
≥7	Çok yüksek düzeyde çürük
Gingival indeks	
0	Sağlıklı dişeti
1	Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem var, sondalamada kanama yok
2	Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak kırmızı ödemlidir, sondalamada kanama var
3	Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya meyil ve ülserasyon var
Plak indeksi	
0	Dişte dişeti alanı plaktan yoksun
1	Çıplak gözle gözlenemeyen ancak sonda ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak
2	Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle görülür
3	Yumuşak eklenti kalınlığı gingival sulkusu doldurur
Sondalamada kanama	
(+)	Periodontal sondun dişin bukkal, lingual ve distal bölgede 30sn süreyle hafif basınç uygulayarak gezdirildikten sonra kanama varlığı
(-)	Periodontal sondun dişin bukkal, lingual ve distal bölgede 30sn süreyle hafif basınç uygulayarak gezdirildikten sonra kanama yokluğu

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (nakildeki ortanca yaş; yıl)	10	(1-18)
Cinsiyet (K/E)	10 / 27	
Tanı (sayı)		
ALL	10	(%27)
AML	9	(%24,4)
KML	2	(%5,4)
Talasemi Major	8	(%21,6)
Fanconi Aplastik Anemisi	3	(%8,1)
Akkiz Aplastik Anemi	1	(%2,7)
Wiskott Aldrich Sendromu	1	(%2,7)
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik	2	(%5,4)
Hemofagositik Lenfohistiositoz	1	(%2,7)
Transplantasyon tipi (sayı)		
Allojenik	31	(%83,7)
Haploidentik	5	(%13,5)
Singeneik	1	(%2,8)
Hazırlama rejimi (sayı)		
Kemoterapi	20	(%54)
Kemoterapi ve TVI	15	(%40,5)
Hazırlama Rejimi Almayan	2	(%4,5)
Transplantasyon sonrası takip süresi (tamamlayan hasta sayısı)		
100 gün	37	(%100)
6 ay	35	(%94,6)
12 ay	30	(%81)
24 ay	24	(%64,8)

Tablo 3. Hastaların ağız ve diş sağlığı değerlendirmeleri sonuçları

	Transplantasyon öncesi (n=37)	100. gün (n=37)	6. ay (n=35)	12. ay (n=30)	24. ay (n=8)
DMFT indeksi					
≤3 (%)	32 (%86,4)	32 (%86,4)	30 (%85,7)	25 (%84)	3 (%40)
3,1-4,5 (%)	2 (%5,4)	2 (%5,4)	2 (%5,7)	2 (%6,6)	3 (%40)
4,6-6,9 (%)	2 (%5,4)	2 (%5,4)	2 (%5,7)	1 (%2,8)	1 (%10)
≥7 (%)	1 (%2,8)	1 (%2,8)	1 (%2,9)	2 (%6,6)	1 (%10)
Gingival indeks					
0 (%)	17 (%46)	17 (%46)	20 (%57,2)	15 (%50)	0 (%0)
1 (%)	19 (%52)	19 (%52)	14 (%40)	13 (%44)	6 (%75)
2 (%)	1 (%2)	1 (%2)	1 (%2,8)	2 (%6)	2 (%25)
3 (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Plak indeksi					
0 (%)	17 (%46)	17 (%46)	16 (%46)	13 (%43,4)	1 (%12)
1 (%)	19 (%52)	19 (%52)	18 (%52)	15 (%50)	3 (%38)
2 (%)	1 (%2)	1 (%2)	1 (%2)	2 (%6,6)	4 (%50)
3 (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Sondalamada kanama					
Kanama (+) (%)	2 (% 5,4)	2 (%5,4)	1 (%2,8)	2 (%6,6)	6 (%75)
Kanama (-) (%)	35 (%94,6)	35 (%94,6)	34 (%97,2)	28 (%93,4)	2 (%25)

Tartışma ve Sonuç: Konu ile ilgili literatür bilgileri çalışmadaki bulgularımızla uyumlu olarak HKHT sonrası uzun dönemde hastaların oral, periodontal ve gingival problemlerinin arttığını, bunun da sebebinin HKHT sonrası ağız ve diş sağlığına verilen önemin giderek azalması olduğunu göstermektedir. Nakil öncesi ve nakil sonrası erken dönemdeki gibi, nakil sonrası uzun dönemde de hastaların uyumlu ve düzenli olarak pedodontik takip ve tedaviye devam etmelerini sağlayacak tedbirlerin alınması çok önemlidir. Pedodontistler ve pediatristler tarafından ağız ve diş sağlığı konusunda ortak rehberler hazırlanması, hastanın ve ona bakım verecek kişilerin ağız ve diş sağlığı açısından düzenli periyodlarla kontrolü ve eğitimi, hem transplantasyonun başarısı hem de ağız ve diş sağlığı açısından çok büyük öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Ağız ve diş sağlığı, pediatrik, transplantasyon

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Abstract: 0661 SS-015

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ VE APLASTİK ANEMİLİ OLGULARDA DOLAŞAN ENDOTEL ÖNCÜL HÜCRELERİ VE TROMBOZA ETKİSİ.

Esra Turan Erkek, Esra Nazlıgül, Meliha Nalçacı, Melih Aktan, Mustafa Nuri Yenerel. *İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) edinsel klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Kronik intravasküler hemolitik anemi, kemik iliği yetersizliği ve tromboza eğilim en önemli klinik bulgularını oluşturur. Tromboz hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedeni kabul edilmektedir. Hastaların tromboza eğilimi konusunda birden çok etken sorumlu tutulmaktadır. Endotel öncül hücreleri (EÖH) primitif hematopoetik kök hücrelerden köken alan ve endotel hücrelere dönüşme kabiliyeti taşıyan hücrelerdir. Normal koşullarda dolaşımda son derece az sayıda bulunur. EÖH düzeylerinin vasküler hastalık ve olası hasar durumunda onarım kapasitesinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda düşük seviyelerde bulunmaları da ayrıca risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada PNH hastalığında dolaşan EÖH'lerin durumu ve trombozla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Fakültemiz İç Hastalıkları Hematoloji Bölümünde takip edilmekte olan 17 PNH, 18 aplastik anemi hastasıyla 10 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Akım sitometri ile dolaşan EÖH'lerin tespiti amacıyla CD309, CD133 ve CD34 antikorları kullanıldı ve üç antikoru da birlikte eksprese eden hücreler EÖH olarak analiz edildi. Hazırlanan örnekler 6 renkli lazeri olan BD FACS Canto II cihazında endotelyal öncül hücreler için FACS Diva programında önceden hazırlanmış bir listmode yazılımı kullanılarak okutuldu ve her bir analiz için toplam 1.000.000 hücre değerlendirildi.

İstatistik işlemleri SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile, nicel verilerin analizi ANOVA, kruskal-wallis, mann-whitney u testleriyle ve niteliksel verilerin analizi ki-kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular ve Tartışma: PNH lı hastaların beşinde trombotik komplikasyon mevcuttu. Hastaların hepsinde portal ven trombozu birinde ayrıca periferik arter hastalığı ve buna bağlı ampütasyon hikayesi vardı. EÖH oranları incelendiğinde PNH grubunda tromboz öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05). Aynı şekilde Eculizumab kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında da EÖH oranı açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05). Aplastik anemi grubuyla PNH grubu arasında, hatta aplastik anemi grubu içinde düşük oranda da olsa PNH klonu olan ve olmayan gruplar arasında da EÖH oranları arasında anlamlı (p>0,05) fark bulunmadı Yapılan çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek bulgu EÖH oranı ile LDH arasındaki ilişkiydi (p<0,05). PNH lı hastalarda LDH oranı yükseldikçe EÖH oranlarının da arttığı gözlendi. Bu durum PNH da hemolizle ilişkili vasküler endotelde hasar ve/veya yeni damar oluşumunun uyarılmış olabileceğini düşündürdü. Nitrik oksit (NO) endotel hücre öncüllerinin dolaşıma salınmasında uyarıcı bir moleküldür. PNH gibi NO deplesyonu yapan bir hastalıkta EÖH'lerin artmış saptanması tromboza eğilim konusunda endotel hücrelerinin de sorumlu olduğunun bir kanıtı olarak kabul edildi.

Anahtar kelimeler: aplastik anemi, endotel öncül hücreleri, pnh

Tablo 1. PNH, AA, Sağlıklı gönüllü gruplarının genel özellikleri ve EÖH oranları

		Aplastik Anemi grubu	*PNH grubu*	*Kontrol grubu*	*p*
Yaş	ort±s.s med(min-mak)	40,0±14,7 37,5 (20,0-67,0)	41,9±13,9 43,0 (19,0-78,0)	29,3±3,5 29,5(24,0-34,0)	0,047
Cinsiyet	Kadın n-% Erkek n-%	7 %38,9 11 %61,1	9 %52,9 8 %47,1	5 %50 5 %50	0,687
EÖH(%)	ort±s.s med(min-mak)	%0,2 %0,2 %0,1 (%0,0-0,6)	%0,3±%0,3 %0,1 (%0,0-0,9)	%0,1±%0,0 %0,0(%0,0-0,2)	0,393
All Events (x1000)	ort±s.s med(min-mak)	617±172* 565 (360-914)	588±255* 471 (250-1000)	878±143 950(655-1000)	0,003
CD309 ve CD34	ort±s.s med(min-mak)	0,003±0,002 0,002 (0,001-0,007)	0,005±0,004 0,000-0,011)	0,001±0,001 0,001 (0,000-0,002)	0,009
CD133	ort±s.s med(min-mak)	45,8±36,3 58,3 (0,0-88,2)	45,8±39,6 60 (0,0-94,7)	42,0±19,4 46,4 (11,1-81,3)	0,867

*ANOVA/Kruskal-wallis/Mann-Whitney U testi/ki-kare testi *Kontrol grubu ile fark p<0.05 EÖH: Endotel öncül hücreleri*

Abstract: 0588 SS-016

MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ.

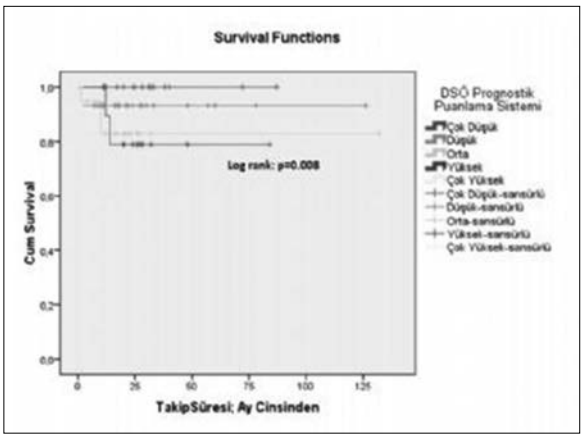
Mehmet Şevki Uyanık[1], Muhammet Maden[1], Elif Gülsüm Ümit[1], İdris Kurt[2], Fulya Özpuyan[3], Gülsüm Emel Pamuk[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]. *[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, [2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, [3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne*

Giriş: Miyelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliği yetersizliği nedeniyle hastanın ölümüne neden olan kemik iliği displazilerinin tümünü çatısında toplayan bir klinik tanımlamadır. Sağ kalımları birbirinden apayrı birçok alt sınıfı içermesi nedeniyle bu sendrom; FAB ('French American British') ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmaları, IPSS (Uluslararası prognostik puanlama sistemi), Dusseldorf skorlama sistemi, WPSS (Dünya Sağlık Örgütü puanlama sistemi) ve yakın zamanda tanımlanmış IPSS-R gibi puanlama sistemleri çerçevesinde değerlendirilmektedir.

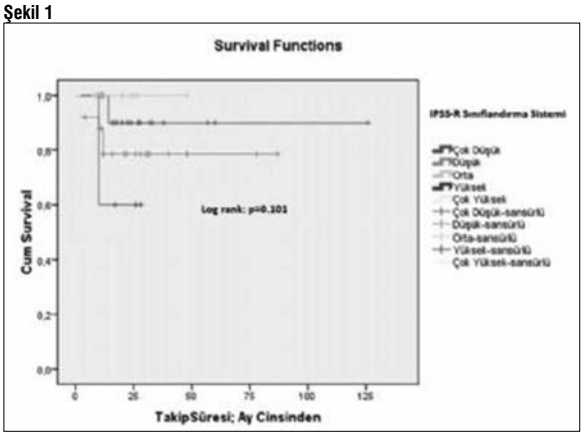
Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 01/01/2010 ile 01/08/2014 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlemi yapılmış

MDS tanılı hastaların sosyo-demografik ve hastalık ilişkili özelliklerini geriye dönük incelemeyi hedefledik. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistik çerçevesinde değerlendirildi. Sağ kalım analizi Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile değerlendirildi. Karyotip incelenmesi hizmet anlaşması yapılan bir genetik merkezinde gerçekleştirildi.

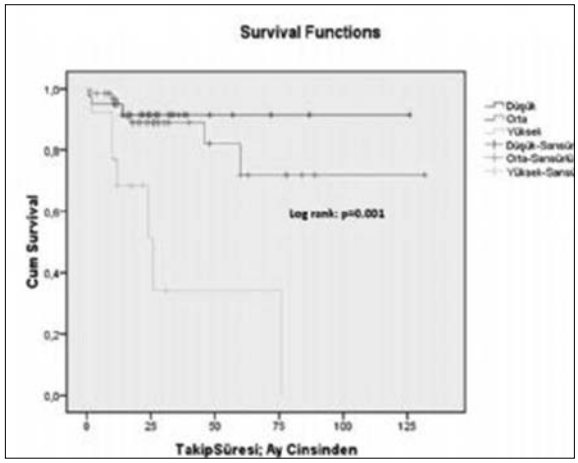
Sonuç: Çalışma süresi içerisinde toplam 128 MDS tanısı konulmuş hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması 66,0±12,1 (27-91) yıl idi. Ortalama hastalık yaşı 24,1±24,4 (3-132) aydı. Hastaların %50,4'ü kadın, %49,6'sı erkekti. Tanı esnasındaki ortalama; hemoglobin miktarı 9,8±2,1 gr/dl; MCV 90,4±11 fL lökosit sayısı 4645±3028/mm^3 ve trombosit sayısı 157.010±126.471/mm^3 idi. Hastaların FAB ve DSÖ sınıflandırmasına göre yüzdelik dilimi Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama WPSS skoru 1,73±1,4 iken, ortalama IPSS skoru ise 0,80±0,83 idi (Tablo 3). Hastaların 79'u (%66,5) tedavisiz; 5'i (%4,2) eritropoetin, 1'i (%0,8) talidomid, 7'si (Hipometlile edici ajan), 1'i Eltrombopag (%0,7) ve 7'si (%5,7) kemoterapi ile izlenmekteydi. Hastaların 86'sının (%67,2) eritrosit transfüzyonu ihtiyacı yokken, 24'ü (%18,8) transfüzyon bağımlısıydı ve 15'inde (%11,7) nadiren eritrosit transfüzyonu gerekli oluyordu. Hastaların 7'sine (%6) şelasyon uygulanmaktaydı. Hastaların izlemleri esnasında 15'inde (%11,7) akut miyelositer lösemi gelişti. İzlem süresi boyunca hastaların 18'i (%14,1) öldü, 2'2i (%1,6) ise izlem dışı kaldı. Hastaların IPSS-R, WPSS ve Düsseldorf sınıflamasına göre sağ kalım eğrisi Şekil 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

Tablo 1. MDS Tanılı hastaların FAB sınıflandırmasına göre alt grupları

	FAB n (%)
RA	99 (77,3)
RARS	1 (0,8)
RAEB	21 (16,4)
RAEB-t	2 (1,6)
Total	123 (96,1)

Tablo 2. MDS Tanılı hastaların WHO sınıflandırmasına göre alt grupları

	WHO n (%)
RAUC	21 (16,4)
RCMD	78 (60,9)
RARS	1 (0,8)
RAEB-I	10 (7,8)
RAEB-II	12 (9,4)
	122 (95,3)

Tablo 3. MDS Tanılı hastaların WPSS skorlarının yüzdesi

	WPSS n (%)
Çok Düşük	20 (15,6)
Düşük	31 (24,2)
Orta	20 (15,6)
Yüksek	21 (16,4)
Çok Yüksek	6 (4,7)

Tartışma: MDS'li hastaların sosyo-demografik özelliklerini özetlediğimiz ve 39. Ulusal THD kongresinde sunduğumuz çalışmamızda MDS tanılı hastalarımızın özellikle IPSS'e göre orta-1 ve orta-2 risk grubundaki hastaların sağ-kalım farklılıkları saptanmamıştı. Mevcut çalışma ile özellikle orta risk sınıfındaki hastaların sağ-kalımlarını en iyi tahmin edecek skorlama sistemi üzerinde çalıştık. Sonuç olarak WPSS skorlama sistemi bizim olgularda orta risk grubu hastaları ayırt etmede en uygun skorlama sistemi olarak saptanmıştır. Böylelikle sitogenetik analizi optimum düzeyde yapamayan merkezlerin skorlama sistemi olarak özellikle WPSS'i kullanmaları yerinde olacaktır.

Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, skorlama sistemi, prognoz

Abstract: 0397 SS-017

ERİŞKİNLERDE EDİNSEL ERİTROBLASTOPENİ: RUTİN KLİNİK PRATİKTE SIKLIK VE KLİNİK BİRLİKTELİKLER. 12340 KEMİK İLİĞİ ÖRNEĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ.

Gürsel Güneş[1], Arzu Yaşar[2], Ümit Yavuz Malkan[1], Eylem Eliaçık[1], Ayşe Işık[1], Nilgün Sayınalp[1], Haluk Demiroğlu[1], Hakan Göker[1], Salih Aksu[1], İbrahim Celalettin Haznedaroğlu[1], Osman İlhami Özcebe[1], Tuncay Aslan[1], Seda Balaban[1], Sezgin Etgül[1], Yahya Büyükaşık[1]. *[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

Edinilmiş eritroblastopeni (EE) kemik iliğindeki eritroid prekürsörlerin belirgin azalması, periferik kanda retikülositlerin ciddi düşüklüğü ve anemi ile karakterize nadir görülen bir klinik durumdur. Diğer hücre serilerinin gelişimleri normaldir. EE ile seyreden en iyi tanımlanmış tablo saf eritroid dizi aplazisidir (SEDA). Bu çalışmada erişkinlerde EE'nin rutin klinik pratikteki sıklık ve klinik birliktelikleri 12340 kemik iliği örneği retrospektif değerlendirilerek incelenmiştir.

2002-2013 arasında yapılmış olan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (KİAB) raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Sellülarite normal olduğu ve artmış blast (>=%5), plazma hücresi (>=%10) ya da lenfosit oranı (>=%30) olmadığı halde proeritroblast + eritroblast oranı <=%5 olanlar seçildi. Bu vakalardan myeloproliferatif hastalık (MPH), MDS/MPH, ilik aplazisi sonrası rebound miyeloid hiperplazi ya da G-CSF nedeniyle eritroid/myeloid oranı azalmış olanlar, aspirasyon raporu infiltrasyon göstermediği halde biyopside infiltrasyon belirlenenler ve biyopsi raporları eritroblastopeni ile uyuşmayanlar hariç bırakıldı. Değerlendirilen 5245 hastanın 34'ünde (%0,64) yukarda tanımlanan ilik bulguları karşılandığı için eritroblastopeni olduğu kabul edildi. Bu hastaların KİAB yapılma endikasyonları, sonuçları ve eritroblastopeni nedenleri tablo 1, 2 ve 3'de özetlenmiştir.

SEDA tanımı muğlaktır. Tanı için ilikte hangi oranda eritroid prekürsör olması gerektiği tartışmalıdır. Bu nedenle belki de 'eritroblastopeni'tanımını kullanmak daha doğrudur. Çalışmamızda EE, SEDA vakalarını ve ilikte <= %5 eritroblast bulunan vakaları kapsamıştır. Bu eşik değer empirik olarak belirlenmiştir. Literatürde bununla ilgili tanımlanmış eşik değer yoktur. EE ve SEDA ile ilgili çalışmalar daha çok olgu sunumları vesilesiyle literatürün gözden geçirilmesi şeklindedir. Bu çalışmalarda EE için bildirilen etyolojik nedenler enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün hastalıklar, timoma, neoplaziler ve eritroid öncüllere karşı gelişen otoantikorlardır. Bizim çalışmamızda en sık iki EE nedeni MDS ve idiopatik SEDA vakalarıydı (%17,7).

KİAB endikasyonları üzerinden değerlendirme yapıldığında EE en sık ateş etyolojisi araştırılan hastalarda saptanmıştı (%2,7). EE ile ilişkisi bilinen parvovirus B19'un nadiren saptanmış olması önceden virüse maruziyeti olmayan pediatrik hastaların kohortumuzda bulunmaması ve immün yetmezlik hastalarında uygun önlemlerin alınmış olması ile ilgili olabilir. Çalışmamızda infiltrasyona bağlı eritroid baskılanma vakalarını ekarte etmek kaygısıyla >= %5 blast olan ilikler hariç tutulmuştur.

Eritroblastopenik MDS sayısı MDS şüphesi olan ve bu tanısı doğrulanan hastaların (6/210 vaka) %2,9'una denk gelmekteydi.

Sonuç olarak erişkinlerde en sık EE nedeni idiopatik SEDA ile birlikte blast artışı olmayan MDS vakalarıdır. Çeşitli enfeksiyon hastalıkları ve bu iki hastalık EE ile yakın birlikteliği olan durumlardır. Bu bulgular daha önce literatürde tanımlanmamış epidemiyolojik verilerdir.

Anahtar kelimeler: Edinsel Eritroblastopeni, Myelodisplastik Sendrom, Saf eritroid dizi aplazisi

Tablo 1. Hastalarda kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılma endikasyonları ve eritroblastopeni saptanan hastaların oranı

KİAB Endikasyonları	*KİAB yapılan hasta sayısı*	*KİAB yapılan hasta yüzdesi*	*Eritroblastopeni saptanan hasta sayısı*	*Eritroblastopeni saptanan hasta yüzdesi*
Anemi etyolojisi araştırma	1427	27,2	7	0,49
Bisitopeni-pansitopeni	998	19	8	0,62
Myeloproliferatif hastalık şüphesi	726	13,8		
Trombositopeni	473	9		
Evrelendirme-tutulum değerlendirme	403	7,7		
Ateş etyolojisi araştırma	149	2,9	4	2,7
Organomegali etyolojisi araştırma	149	2,9		
Lökopeni etyolojisi araştırma	132	2,5		
Hematolojik neoplazi izlemi	788	15	15	1,9
Toplam	5245	100	34	0,64

Tablo 2. Edinsel eritroblastopeni olgularının cinsiyete göre yaş, hemoglobin ve retikülosit düzeyleri

	Kadın n=19 (%56)	*Erkek n=15 (%44)*	*Toplam n=34*
Yaş Ortalama±standart sapma	38,5 ± 13,27	42,64 ± 19,31	40,31 ± 16,04
Hemoglobin Ortalama±standart sapma	10,38 ± 1,27	9,19 ± 2,04	9,86 ± 1,73
Retikülosit Ortalama±standart sapma	1,43 ± 0,77	1,46 ± 0,90	1,45 ± 0,80

Tablo 3: Edinsel eritroblastopeni nedenleri

Eritroblastopeni nedeni	*Sıklık (hasta sayısı)*	*Yüzde*
MDS	6	17,7
SEDA etyolojisi bilinmeyen	6	17,7
Parvovirus enfeksiyonu	1	2,9
Kemoterapi sonrası aplazi çıkışı	15	44,3
Ateş etyolojisi	1	2,9
Plazmaproliferatif hastalık (MGUS)	1	2,9
Sekonder amiloidoza bağlı bakır eksikliği	1	2,9
Hemofagositik sendrom	1	2,9
Enterik ateş	1	2,9
Lejionella pnömonisi	1	2,9
Toplam	34	100

* Ateş, sağ alt kadran ağrısı ve ishal yakınmaları ile başvuran ve steril idrar incelemesinde gram (-) basiller saptanıp empirik levofloksasin verilen ve anemi etyolojisi araştırmak için kemik iliği incelemesi yapılan hasta. İdrar kültüründe üreme saptanmamıştır.

Abstract: 0697 SS-018

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ TEDAVİSİNDE ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BD DENEYİMİ.

Mustafa Merter, Erden Atilla, Uğur Şahin, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Nahide Konuk, Günhan Gürman. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Paroksismal noktürnal hemoglobulinüri (PNH), kompleman aracılı hemolitik anemi, trombofili ve kemik iliği yetersizliği ile karakterize olup, ender görülen, kazanılmış ve klonal bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Özellikle hemolitik anemi ve trombozun ön planda olduğu PNH'de etkin bir ilaç olan "eculizumab"ın yaygın klinik kullanımına karşın halihazırdaki salt küratif yaklaşım allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir (AHKHN). Bu noktadan hareketle biz de kendi klinik deneyimimizi paylaşmak istedik.

Gereç-Yöntem: Kliniğimizde 2005 ve 2014 yılları arasında PNH tanısıyla AHKHN yapılan 9 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 29 (21-40) yıl ve 3'ü erkek, 6'sı kadındı. AHKHN öncesi tüm hastalarda anemi belirgin olup, 8 (%88) hastanın sık transfüzyon ihtiyacı vardı. 1 hastada transfüzyon gerektiren derin trombositopeni ve 3 hastada ise kanıtlanmış venöz tromboemboli öyküsü vardı. 4 hastaya takip eden doktoru tarafından hemolitik anemi ve/veya tromboemboli kliniği ön planda olduğu için "eculizumab" uygulanmış ancak tedavi altında hemolitik ve trombotik ataklarının devam etmesi nedeniyle ilaç kesilmişti. Tüm hastalarda HLA tam uyumlu vericiden AHKHN uygulanmış olup vericilerin ortanca yaşı 24 (17-46) yıl idi. Tanıdan transplantasyona kadar geçen zaman ortanca 11 (2-180) ay olup, 7 hastaya hazırlık rejimi olarak fludarabin, siklofosfamid, ATG içeren düşük yoğunluklu rejim (Flu-Cy-ATG [RIC]), 1 hastaya siklofosfamid, ATG içeren düşük yoğunluklu rejim ve 1 hastaya da busulfan, siklofofsfamid, ATG içeren myeloablatif rejim uygulanmıştı. 2 hasta nakil sürecinde sepsise bağlı olarak kaybedildi. Hastaların hiçbirinde yamanma yetersizliği saptanmazken transplantasyon ilişkili mortalite ise %22 olarak bulundu. Takip süresi ortanca 51 (17-105) ay olup ağustos 2014 itibariyle 7 hastamız hala hayatta ve hematolojik olarak tam remisyondadır. AHKHN sonrası hastaların hiçbirinde tromboembolik olay izlenmemiştir.

Sonuç: Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, AHKHN'nin PNH için etkin ve tedavi edici potansiyele sahip bir seçenek olduğunu desteklemektedir. Bu süreçte hazırlık rejimi olarak kullanılan Flu-Cy-ATG [RIC] kombinasyonunun da uygun olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, paroksismal noktürnal hemoglobinüri

Abstract: 0506 SS-019

YÜKSEK RİSKLİ MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE AKUT LÖSEMİLİ OLGULARDA AZASİTİDİN(VİDAZA) KULLANIMININ DEĞERLENDİRİMİ.

Vildan Özkocaman[1], Olga Meltem Akay[2], Fahir Özkalemkaş[1], Hilmi Erdem Gözden[1], Deniz Gören Şahin[2], Tuba Ersal[1], Tuğcan Erus[1], Rıdvan Ali[1]. *[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, [2]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

Hipometile edici ajanlar (Azasitidin); DNA metil transferaz inhibisyonu ile etki etmektedir. Hipermetilasyon ile indüklenen tümör supresör gen susturulması metil transferaz inhibitörleri ile eski haline döndürülür. Epigenetik mutasyonların eski haline dönmesi ile profilerasyon kontrolü ve apopitozis duyarlılığı sağlanmaktadır. Yüksek Riskli Miyelodisplastik sendrom (MDS RAEB-I ve RAEB-II) ve akut lösemili olgularda tanı sırasındaki hemogram değerleri, azasitidin kullanımı sırasında eritrosit ve trombosit süspansiyonu ihtiyaçları ile tedaviye alınan cevaplar ve yan etkiler yönünden dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dallarında Ekim 2009 ile Nisan 2014 tarihleri arasında tanısı konulan, azasitidin ile tedavisi düzenlenen ve takibe alınan toplam 88 (59 Yüksek riskli MDS, 26 akut lösemi ve 3 KMML tanılı) olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 53'ü erkek (%56), 35'i (%44) kadındı. Olguların yaş ortalaması 66 idi. Tedavi şeması olarak azasitidin kullanıldı. Bu olguların 55'i (%63) 75mg/m^2/gün dozunda 7 gün s.c, 28 günde bir klasik tedavi şemasıyla aldı. Otuzbiri (%35) 50mg/m^2/gün, 10 gün (5+2-5+), 28 günde bir şemasıyla, 2'si (%2) 50mg/m^2/gün dozunda 5 gün, 28 günde bir, 7 kür planlanarak tedavilerini aldı. Azasitidin öncesinde eritropoetin alan olgular olduğu gibi, azasitidin ile birlikte Valproik asit ve ATRA, ARA-C, Epo kullanımı 4 olguda mevcuttu. Tanı sırasında Hb<9 g/dl'nin altında 51 (%58) olgu saptandı. Tanı anında trombosit sayıları 14 (%16) olguda ise plt<20 000 bulundu. Olguların 22'sinde (%25) nötrofil sayısı <1000'in altında idi. Azasitidin tedavisi sırasında eritrosit transfüzyon ihtiyacı 2 ünite/ay'dan daha fazla olan olgu sayısı 39 (%44) bulundu. Trombosit süspansiyonu ihtiyacı 2 ünite/ay'dan fazla olan hasta sayısı 26 (%30)idi. Tedavi ve takip süresince nötropeni izlenmeyenler, grade I ve II izlenenler yanı sıra grade III ve IV derecelerde nötropeni saptananlar 32 (%36) olarak saptandı. Tedaviye cevap dağılımları şöyle idi; 5 hastada tam yanıt (%6) ve 8 hastada kısmi yanıt (%9) gözlendi (Tablo 1). Sekiz hafta için progresyonun kanıtı yoksa, en azından kısmi cevaba ulaşmada başarısızlık saptananlar stabil hastalık olarak değerlendirildi. Onaltı (%18) olguda stabil hastalık, 26 (%30) olgu başarısız (tedavi öncesi MDS alttipinde ilerleme/blast yüzdesinde artış) bulundu. Eksitus ile sonlanan olguların ortalama yaşam süresi 5.5 ay, AML'ye transformasyon süresi ise ortalama 13.8 ay idi. İlacın tolere edilmesinde sorun yaşanmazken 39 (%44), 17 olguda (%19) enjeksiyon yerlerinde nodüler ekimotik alanlar izlendi. İki MDS-RAEB-II tanılı olguda tedavi sırasında mide kanseri ve non-Hodgkin lenfoma saptandı. İlacın etkin olduğu tam cevap, kısmi cevap ve stabil hastalık birlikte değerlendirildiğinde ise 29 olguda (%33) başarılı bulundu.

Anahtar kelimeler: miyelodisplastik sendrom, akut lösemi, azasitidin

Tablo 1. Hastaların özellikleri, laboratuvar değerleri, azasitidin tedavisine cevapları ve gözlenen yan etkiler

	Toplam	*MDS-RAEB-Ive II*	*Akut lösemi*	*KMML*
Hasta sayısı	88	59	26	3
K/E	35/53	25/34	8/18	2/1
Medyan yaş	66	65	69	60
Medtan takip süresi (ay)	15	12	12	10
IPSS Orta I		1		
Orta II		5		
Belirlenemeyen		8		
Vidaza şeması	-	-	-	-
10 gün	31 (%35)	20	11	-
7 gün	55 (%63)	37	15	3
5 gün	2 (%2)	2	0	-
Tanı anı Hb 9-11 (g/dl)	24	13	11	
Hb<9	51 (%58)	36	15	
Plt değeri(/mm³) Plt>100 bin	28	23	5	
Plt 50-100 bin	15	7	8	
Plt 20-50 bin	27	18	9	
Plt<20 bin	14 (%16)	10	4	
Nötrofil sayısı (/mm³) Neu<1000	22 (%25)	12	10	
Neu>1000	62	46	16	
Karyotip normal:	15	6	7	2
Kompleks	1	-	-	1
Del 5q, monozomi	1	1	-	-
Trizomi 8	1	-	-	1
Belirlenemeyen	70	-	-	-
Azasidin ile ES İhtiyacı >2 ünite/ay	39 (%44)	26	13	
<2 ünite/ay	36	31	5	
TS ihtiyacı >2 ünite/ay	26 (%30)	19	7	
<2 ünite/ay	48	37	11	
Tedavi sırasında....Nötropeni yok	14	9	5	
Grade I	16	15	1	
Grade II	9	5	4	
Grade III	18 (%20)	14	4	
Grade IV	14 (%16)	11	3	
Değerlendirilemeyen	17	14	3	
Tedaviye yanıt: Tam yanıt	5 (%6)	3	2	
Kısmi yanıt	8 (%9)	4	4	
Progresyon	6 (%7)	3	3	
Başarısızlık	26 (%30)	23	3	
Stabil hastalık	16 (%18)	13	3	
Değerlendirilemeyen	27 (%30)	-	-	
Yan etki	-	-	-	
İlaç iyi tolere edildi	39 (%44)	29	10	
Komplikasyon	17 (%19)	9	8	
Değerlendirilemeyen	32 (%36)	-	-	
-	-	-	-	-
Eks	27 (%31)	12 (%20)	13 (%50)	2
Değerlendirilemeyen	30 (%34)	25 (%42)	5 (%19)	-
Yaşayan	31 (%35)	22 (%37)	8 (%31)	-

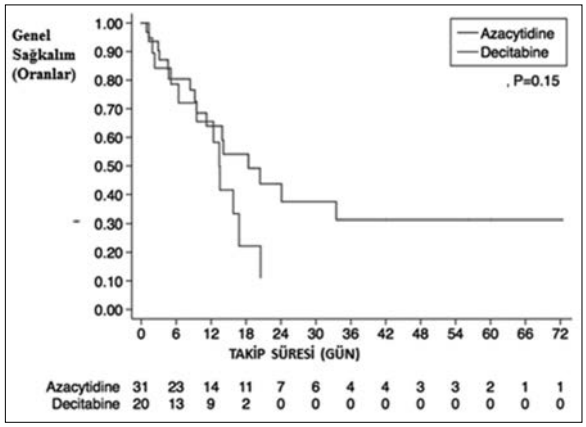
Abstract: 0350 SS-020

MYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA DNA METİL TRANSFERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİNLİK VE HEMATOLOJİK TOKSİSİTE AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI. Esin Avşar[1], Ozan Salim[2], Tayfur Toptaş[3], Burak Deveci[4], Erdal Kurtoğlu[4], Anıl Tombak[5], Eyüp Naci Tiftik[5], Levent Ündar[2]. *[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, [3]Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, [4]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, [5]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin*

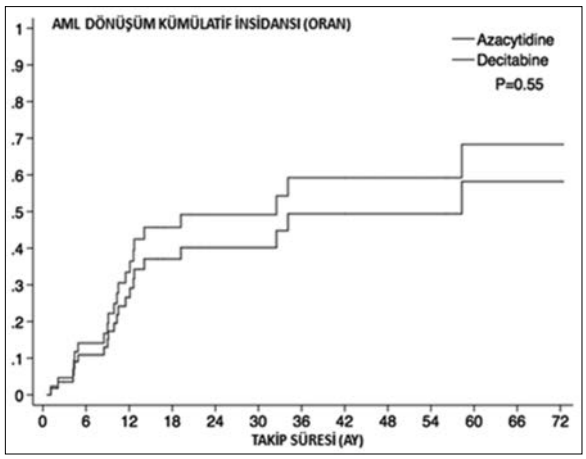
Amaç: MDS RAEB-1 ve RAEB-2 tanılı hastalarda azasitidin ve desitabin tedavisinin etkinlik, sağkalım, AML'ye dönüşüm süresi, hematolojik toksisite ve transfüzyon gereksinimi açısından retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji kliniklerinde takip edilen MDS RAEB-1 ve RAEB-2 tanılı, 18 yaş ve üstü, azasitidin veya desitabin tedavileri uygulanan toplam 51 hasta (35 erkek, 16 kadın, ortanca yaş: 67) retrospektif olarak değerlendirildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, performans skoru, tanı ve etyoloji açısından anlamlı fark yoktu. Tedavi siklus sayısı açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Olguların çoğunluğunda hipometile edici ajanların en az 4 siklus uygulanabildiği görüldü. Kemik iliği hücreselliği ve kemik iliği blast yüzdesi açısından da her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, iki tedavi grubu arasında 12 ay sonunda akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm oranlarının karşılaştırılması; ikincil sonlanım noktaları ise toplam sağkalım süreleri, tedavi yanıtı, transfüzyon ihtiyaçları, febril nötropeni oranları ve tedavi süresince antifungal tedavi kullanım sıklığı olarak belirlendi. Tedavi yanıtı, MDS Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: İki grup arasında tedaviye genel yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı ve febril nötropeni gelişimi açısından da anlamlı fark saptanmadı (p>0.05, p>0.05, p>0.05). Hastaların ortalama takip süresi azasitidin alan grupta 31 ay, desitabin alan grupta 20 aydı. Hastalar 12 aylık genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). Bir yıllık AML'ye dönüşüm insidansı azasitidin grubunda %26, desitabin grubunda %33 idi. Bu oran desitabin grubunda yüksek görünse de fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).



Şekil 1. 12 aylık sağkalım



Şekil 2. 12 aylık AML'ye dönüşüm insidansı.

Sonuç: Hem azasitidin hem desitabinin MDS RAEB-1 ve RAEB-2'nin tedavisinde etkili olduğu ve iki tedavi grubu arasında yanıt, genel sağkalım, lösemik dönüşüm ve hematolojik toksisite açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Azasitidin, Desitabin, MDS

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Abstract: 0499 SS-021

ANTALYA'DA BETA GLOBİN GENİ İLE İLİŞKİLİ ANORMAL HEMOGLOBİNLERİN MOLEKÜLER GENETİK KARAKTERİZASYONU.

İbrahim Keser[1], Türker Bilgen[2], Duran Canatan[3]. *[1]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya, [2]Namık Kemal Üniversitesi, NABİLTEM, Tekirdağ, [3]Antalya Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Antalya*

Amaç: Anormal hemoglobinler dünyada beta-talasemiden sonra en sık görülen hemoglobinopatilerdir. Türk toplumunda 50 kadar anormal hemoglobin varyantı bildirilmiştir. Bunların klinik önemi yüzden, taşıyıcı taramaları hedef alan olmuştur. Çalışmamızda, Antalya toplumunda klinik olarak talasemi fenotipine neden olan anormal hemoglobinlerin moleküler genetik karakterizasyonunu yapmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Bu çalışma, yüksek performanslı sıvı kromatografisininin sonuçlarını takiben farklı moleküler genetik teknikler kullanarak, beta-globin geni ile ilişkili anormal hemoglobinleri tanımladı. Çalışma, 1119 doğum sonrası ve 506 doğum öncesi olmak üzere 1625 olguda, 3250 kromozom incelenerek gerçekleştirildi. Genomik DNA periferik kan, koryon biyopsi, amniyotik hücreler, ve kordon kanlarından standart yöntemlerle elde edildi. Beta-globin geninin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmasını takiben, alelik mutasyonu yansıtan sistem (ARMS), ters dot blot hibridizasyon (RDBH), Nanoçip ve DNA dizileme yöntemleriyle mutasyonlar tanımlandı. Doğum öncesi tanıda belirlenen mutasyonlarda, anneye ait kontaminasyonu dışlamak için değişken sayıda dizi tekrarları (VNTR) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmada ilk defa ve nadir görülen 14 farklı anormal hemoglobin varyantı; Hb Antalya, Hb Tyne, HbS, Hb G-Coushatta, HbE, Hb Knossos, Hb D-Los Angeles, Hb Köln, Hb City of Hope, Hb Valetta, Hb Hamadan, HbJ-Iran, Hb Crete ve Hb Kansas'ın moleküler genetik karakterizasyonu yapılarak açıklığa kavuşturuldu.

Sonuç: Çalışmamızın sonucu olarak, anormal hemoglobinlerin birçoğu stabil değildir ve basit elektroforetik incelemelerle tespit edilemezler. Ülkemizde'de tanımlanmış anormal hemoglobinlerden dokuz tanesinin Antalya'da bulunması, beklenenden sık olduğunu göstermektedir. Anormal hemoglobinler talasemi riski olan ailelerde doğum öncesi tanıda ve genetik danışmada oldukça önemlidirler.

Anahtar kelimeler: Anormal hemoglobinler, Antalya, beta-talasemi

Abstract: 0391 SS-022

DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE ANTİOKSİDAN KAPASİTE İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Hümeyra Aslaner[1], Yasemin Altuner Torun[1], Çiğdem Karakükcü[2], Emine Kaygı Tartıcı[1], Mehmet Akif Dündar[1], Ayşe Betül Ergül[1]. *[1]Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Kayseri, [2]Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Kayseri*

Giriş: Demir eksikliği anemisi (DEA) patogenezinde oksidatif streste artış ve antioksidanlarda azalma rol oynayabilmektedir. Antioksidan kapasitede azalma lipid peroksidasyonunda artışa ve aterosklerotik plakların oluşumuna da zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmamızın amacı demir eksikliği ve sonrasında anemi gelişen hastalarda antioksidan enzim durumunu değerlendirmek ve prematür ateroskleroz göstergesi olan karotis intima media (KİM) kalınlığı arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Yöntem-Gereçler: Çalışmaya 25 DEA, 25 demir eksikliği (DE) olan hasta ve 21 sağlıklı çocuk alındı. Tüm çalışma olgularında glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz ve paraoksonaz (PON) enzim aktiviteleri ve KİM kalınlığı ölçümü yapıldı. DEA olan gruba ise oral demir +2 tedavisi verildikten 60 gün sonra antioksidan enzim düzeyleri ve KİM kalınlığı tekrar ölçüldü.

Bulgular: DEA grubunda PON aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.05$), DEA grubunda tedavi sonrası PON düzeyi tedavi öncesi PON değerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). DEA grubunda KİM kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) ve DEA grubunda tedavi sonrası KİM düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Tüm hasta gruplarında Hg seviyeleri ile PON aktivitesi ve KİM kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon vardı (sırasıyla; $r=0.495$, $p<0.05$; $r = -0.533$, $p<0.05$). DEA grubunda PON aktivitesi ile KİM düzeyi arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttu ($r = -0.505$, $p<0.05$). DEA, DE ve kontrol grubu arasında serum GSH-Px ve glutatyon redüktaz açısından istatiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası Hg, PON ve KİM değerleri

Parametreler	*Tedavi Öncesi*	*Tedavi sonrası*	*P değeri*
Hg	10.2±0.9	12.6±1	p <0.05
PON	105±29.6	242±61	p <0.05
KİM	0.46±0.2	0.42±0.2	p <0.05

Tartışma: DEA oksidan seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (1-2). Genellikle, GSH- Px demir eksikliği anemisinde azalmış olarak bulunmuştur (3,4). Ancak, bazı çalışmalarda, GSH-Px normal olarak olarak bildirilmiştir (5,6). GSH, eritrositlerin en önemli indirgeyici ajanı olup hemoglobini oksidasyondan korur. Antioksidan ve antiaterojenik özelliği olan PON, DEA'da azalmakta ve muhtemelen lipid peroksidasyonunda artışa ve dolayısıyla ateroskleroz neden olmaktadır (7-8). Çocukluk çağında ateroskleroz önce distal abdominal aortadan başlar ve daha sonra karotid arterleri içerir. Karotis intima media kalınlığının ölçümü aterosklerozun erken tespitinde kullanılan bir yöntemdir. Ekokardiyografik inceleme ile

karotis intima kalınığı ölçülerek prematür ateroskleroz gelişimi saptanabilir (9,10).

Sonuç: DEA olan hastalarda antioksidan kapasite azalmaktadır ve çocukluk yaş grubundan itibaren ateroskleroza yatkınlık olabilmektedir. Demir eksikliği anemisinde tedavi verilmesi antioksidan kapasiteyi artırdığı gibi aterojenite riskini de azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Demir Eksikliği anemisi, karotis intima media kalınlığı, paraoksonaz

Abstract: 0405 SS-023

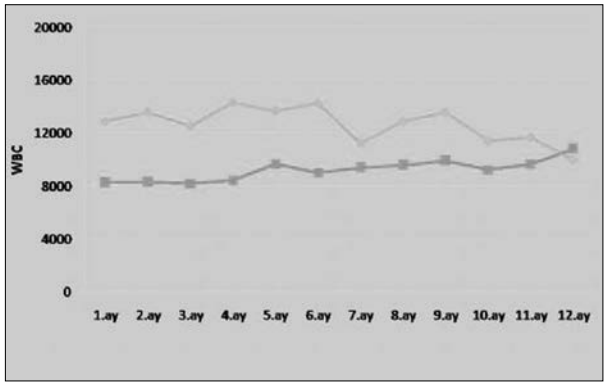
TALASEMİ MAJÖRLÜ ÇOCUK OLGULARDA DEFERİPRON TEDAVİSİ SIRASINDA NÖTROPENİ SIKLIĞI: HAFTALIK BEYAZ KÜRE MONİTORİZASYONU GEREKLİ Mİ?. Fatma Burcu Belen[1], Sevinç Nursev Özsevik[2], Esma Soylu[2]. [1]*Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep,* [2]*Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Gaziantep*

Giriş-Amaç: Deferipron, talasemi gibi aşırı demir birikimi görülen hastalıkların tedavisi için

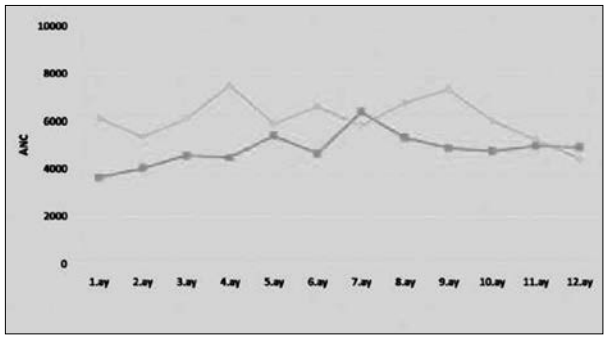
geliştirilmiş bir demir bağlayıcı (şelatör) ajandır. Deferipron'un, agranülositoz da dahil olmak üzere nötropeniye neden olduğu gösterilmiştir. Hastaların nötrofil sayımları her hafta izlenmelidir. Bu, klinik çalışmalarda nötropeni ve agranülositoz vakalarının tanınmasında etkilidir. Talasemi majörlü olgular kullanmakta oldukları şelasyondan bağımsız olarak hipersplenizm ve viral enfeksiyonlar gibi nedenlerle sıklıkla nötropeni atağı geçirmekte ancak bu ataklar genellikle ciddi enfeksiyonla komplike olmamaktadır. Haftada bir kan sayımı monitorizasyonu ilacın kullanım kılavuzunda agranulositozu önlemek amacıyla önerilmesine rağmen, son çalışmalar absolü nötrofil sayısının (ANS) sık monitorize edilmesi ve 1500 /mm^3 altına düşmesi durumunda kesilmesi ile belki de kendi kendini sınırlayacak bir nötropeniyi saptayarak fayda sağlanabilecek bir tedavinin kesintiye uğramasına neden olunduğuna dair bulgular göstermiştir. Çalışmamızda Gaziantep Çocuk Hastanesi'nde izlenmekte olup deferipron monoterapi almakta olan 52 T.majörlü çocuk olgusunun (26 Türk, 26 Suriyeli) beyaz küre (BK), ANS, ferritin değerleri açısından retrospektif değerlendirilmesiyle nötropeni sıklığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem-Gereçler: Olguların BK ve ANS değerleri retrospektif olarak transfüzyon için başvurdukları sırada alınmış olan kan sayımı çıktılarından retrospektif olarak değerlendirildi.

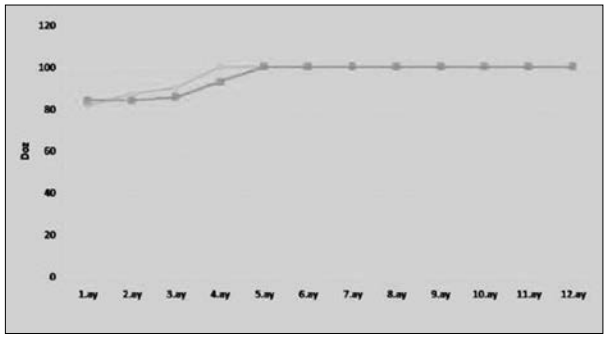
Bulgular: Olguların deferipron tedavisi alırken haftalık kan sayımı ile izlenememesi sosyal şartlardan kaynaklanmaktaydı. Türk (TR) ve Suriyeli olgular (SYR) iki grup şeklinde değerlendirildi.1.ayda ortanca BK ve ANS değeri TR grubunda 12875/mm^3 ve 6115/mm^3 iken SYR grubunda 6115/mm^3 ve 3625/mm^3 idi. 12.ayda ortanca BK ve ANS değeri TR grubunda 9940/mm^3 ve 4425/mm^3 iken SYR grubunda 10800/mm^3 ve 4890/mm^3 idi.12 aylık izlem boyunca toplam 5 olguda nötropenik ataklar oldu. Bunlar sırasında ateş gelişmedi ve retrospektif değerlendirmede deferipron kullanımının devam ettiği ancak agranulositoz gelişmediği görüldü. Olguların BK ve ANS değerlerindeki 12 aylık değişimler Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. 12 aylık süreçteki deferipron tedavi dozları Şekil 3'te verilmiştir. Gruplara Göre Her Bir İzlem Zamanı İçerisinde ANC Düzeyi 1500 ve Altında Olan Olguların Frekans Dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1. 12 aylık izlemdeki BK değerleri



Şekil 2. 12 aylık izlem boyunca Absolü nötrofil sayısı değerleri



Şekil 3. 12 aylık izlem boyunca deferipron tedavi dozları Deferipron dozu 75- 100 mg/kg/gün arasında değişmektedir.

Tablo 1. Gruplara göre her bir izlem zamanı içerisinde ans düzeyi 1500 ve altında olan olguların frekans dağılımı

Aylık izlem zamanı	*TR (Türk olgular) (n:26)*	*SYR (Suriyeli olgular)(n:26)*	*p*
1.ay	1 (%3,8)	1 (%3,8)	-
2.ay	-	2 (%7,7)	0,490
3.ay	-	3 (%11,5)	0,235
4.ay	-	-	-
5.ay	-	1 (%3,8)	-
6.ay	-	3 (%11,5)	0,235
7.ay	-	1 (%3,8)	-
8.ay	-	1 (%3,8)	-
9.ay	-	1 (%3,8)	-
10.ay	-	1 (%3,8)	-
11.ay	-	1 (%3,8)	-
12.ay	-	1 (%3,8)	-

Türk ve Suriyeli T.Majör olgularının 12 aylık izlemi sırasında absolü nötrofil sayısı (ANS) 1500/mm^3 olan olguların frekans dağılımı

Sonuçlar: Nötropeni gelişen 5 olgudan 3'ünde splenektomi sonrası nötropeninin düzeldiği görüldü. 2 olgunun tedavisine 2 hafta ara verildikten sonra devam edildi ve yeniden nötropeni saptanmadı.

Tartışma: Deferipron kullanımı sırasında BK ve ANS monitorizasyonu klasik izlemde haftalık olarak önerilmektedir. Ancak sosyal nedenlerle daha nadir izlem yapıldığında da nötropeni görülme sıklığının literatürle uyumlu olduğu ve ilaç kesilmeden önce hipersplenizm gibi diğer nedenlerin de göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: deferipron, nötropeni, agranulositoz

Abstract: 0473 SS-024

HEMOGLOBİN KANSAS: ÜLKEMİZDE İLK DEFA TANIMLANAN BİR ANORMAL HEMOGLOBİN. İbahim Keser[1], Duran Canatan[2], Alev Öztaş[3], Türker Bilgen[4]. *[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbı Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya, [2]Antalya Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Antalya, [3]Medilpark Özel Hastanesi, Malatya, [4]Namık Kemal Üniversitesi, NABILTEM, Tekirdağ*

Giriş-Amaç: Hemoglobin Kansas [β102(G4)Asn→Thr, AAC>ACC], Hb'nin beta globin zincirinde 102. pozisyonda Asn→Thr, (AAC>ACC) dönüşümü ile oluşan, düşük oksijen affinitesi olan, bir stabil olmayan anormal hemoglobindir. İlk defa ABD Kansas eyaletinde tanımlanmış olup, bugüne kadar üç olguda bildirilmiştir. Bulgu, ülkemizde bildirilen ilk olgu olması ve klinik öneminin duyurulması amacıyla sunulmaktadır.

Olgu: 28 yaşında erkek hasta, dudaklar ve parmak uçlarında morarma yakınması ile Malatya'da hastaneye başvurmuş. Yapılan fizik incelemede; el ve ayaklarda periferik siyanoz dışında sorun tanımlanmamış. Kan gazları normal (Tablo 1), tam kan sayımı normal (Tablo 2) kan kimyası ve kardiyak ekosu normal bulunmuştur.

HPLC de Hb A1: %63.6, HbA2:%32.8, Hb F: %0.2 bulunmuş. Hb A2 yüksekliği ile beraber giden anormal Hb'leri ayırt etmek için agaroz jel elektroforezi yapılmış. Agaroz jel elektroforezinde; Hb A1 ve Hb A2 arasında, Hb S, D, G ile Hb F zonu yanında %39.7 düzeyinde tanımlamayan bir band gözlenmiştir. (Tablo 3)

Kan örneği, DNA dizi analizi ile kesin tanı için Antalya Genetik Hastalıklar Tanı Merkezine gönderilmiştir.

Merkezimizde, Beta globin tüm gen dizi analizi yapıldı. Olgunun, Hb Kansas(Cod102(A>C) taşıyıcısı olduğu bulundu (Tablo 3).

Tablo 1. Olgunun kan gazları ve oksimetri değerleri

pH	pCO2 (mmHg)	pO2 (mmHg)	cHb (g/dl)	cHb (g/dl)	sO2 (%)	fO2Hb (%)	fCOHb (%)	fHHb (%)	fMetHb (%)
7.35-7.45	32-45	83-108	11.5-17.5	11.5-17.5	95-99				0.0-2.0
7.457	29.7	95.7	15.9	48.7	60.8	59.3	1.4	38.3	1.0

Tablo 2. Olgunun tam kan sonuçları

Hb (g/dl)	Hkt (%)	RBC X1012/l	EOV (fl)	EOHb (p/g)	EOHK (g/dl)	RDW (%)	WBC X109/l	PLT X109/l
14	42.3	4.74	81.3	29.5	36.3	16.3	5.7	169

Tablo 3. Olgunun HPLC, Agaroz jel ve Moleküler genetik sonuçları

HPLC	HbA1 (%)	HbA2 (%)	Hb F (%)	Alkali Hemoglobin Elektroforezi (%)	Beta globin DNA Dizi analizi
Olgu	63.6	38.2	0.2	A1:58.49 Hb?:39.74 HbA2:1.77 (Hb S,D,G,Hb F zonu anında tanımlanamayan bir bant	Hb Kansas (Cod 102(A>C)) / Normal

Tartışma ve Sonuç: Hb Kansas; oksijen affinitesi düşük, siyanoz ile seyreden ve stabil olmayan bir anormal hemoglobindir. Düşük oksijen affinitesi ile seyrettiği için, özellikle yeni doğan döneminde siyanotik hastalıklarda ve ileri yaşlarda polisitemi ve periferik siyanoz ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Bu çalışmanın sonucu bize, ülkemizde ilk defa tanımlanan Hb Kansas'ın nadir bir anormal hemoglobin olduğunu, multisentrik orijine sahip ve diğer talasemik mutasyonlarla birlikteliğinin prenatal tanı ve genetik danışma bakımından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Anormal hemoglobin, Hb Kansas, Türkiye

Abstract: 0572 SS-025

DÜZENLİ OLARAK HİPERTRANSFÜZYON REJİMİ VE ŞELASYON UYGULANAN SPLENEKTOMİSİZ PEDİATRİK BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARININ, TROMBOSİTTEN ZENGİN VE TROMBOSİTTEN FAKİR PLAZMA ÖRNEKLERİNDE SAPTANILAN HİPOKOAGÜLABİLİTE VARLIĞI. İbrahim Eker[1], Orhan Gürsel[1], Neşe Yaralı[2], Bahattin Tunç[2], Aysel Pekel[3], Zerrin Ertaş[4], Cengizhan Açıkel[5], Ahmet Emin Kürekçi[1]. *[1]Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, [2]Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, [3]Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, [4]Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [5]Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Çoğunlukla heterojen ve splenektomili hastaların da dahil edildiği hasta gruplarında yapılmış olsalar da, talasemi ve trombofili ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, bu hastalarda pıhtılaşmaya eğilimde artış bulunduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur. Bu eğilimin etiyolojik faktörleri arasında, kronik oksidatif stres zeminindeki vasküler endotel aktivasyonunun ve splenektominin katkısının en fazla olduğu düşünülmektedir (Şekil 1).

Yöntem-Gereçler: Çalışmamızda düzenli olarak hipertransfüzyon rejimi ve şelasyon uygulanan, splenektomi yapılmamış Beta Talasemi Major (TM) hastalarında da pıhtılaşmaya eğilim artışının bulunup bulunmadığını, koagulasyon çalışmaları, trombin jenerasyon testi ve prokoagulan fosfolipid aktivitesi (PPA) ile değerlendirerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve endotelyal mikropartikül düzeyleri (EMP) ile ilişkilerini incelemeyi amaçladık. Yukarıdaki özellikleri taşıyan 2-18 yaşları arasındaki 31 tane TM hastası vaka grubu olarak, 50 tane sağlıklı çocuk da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi açısından fark yoktu. Vaka grubunun ortalama pretransfüzyon hemoglobin düzeyleri 9.9±1.6 g/dl idi, lökosit ve platelet düzeyleri açısından ise anlamlı fark yoktu. Vaka grubunun aPTT, PT ve PPA süresi ortalamaları, kontrol grubundan anlamlı düzeyde uzundu (Tablo 1). Vaka grubunun endojen trombin potansiyeli ortalaması kontrol grubundan, hem trombositten fakir plazma örneklerinde, hem de trombositten zengin plazma örneklerinde anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 2). Vaka grubunda EMP düzeyi (191,7±108,9 / µl), kontrol grubuna göre (86,6±8,2 / µl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.0001) ve ferritin düzeyleri ile EMP, aPTT ve INR düzeyleri arasında anlamlı, pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 3).

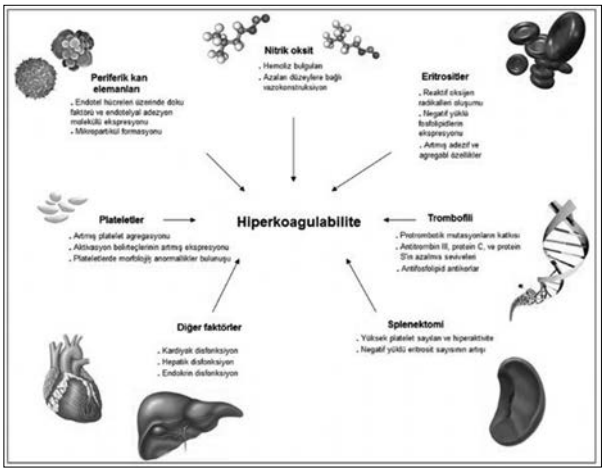
Tartışma: Bu bulgular çalışmamızdaki TM hastalarında, pıhtılaşmaya eğilim artışının aksine, hipokoagülan bir aktivitenin bulunduğunu ortaya koymuştur.Yakın

zamanda EMP'lerin, bilinen klasik prokoagulan fenotiplerinin aksine hem prokoagulan, hem antikoagulan, hem de fibrinolitik özelliklerinin olduğu ve kompleks mekanizmalar aracılığıyla hemostazda rol oynadıkları gösterilmiştir (Şekil 2A ve 2B). EMP'ler antikoagülan etkilerini, endotelyal protein C reseptörleri aracılığıyla, trombin üretimini azaltarak göstermektedirler. Vaka grubundaki hipokoagülan aktivitenin EMP'lerin, trombin üretiminin azalmasına sebep olan antikoagulan etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

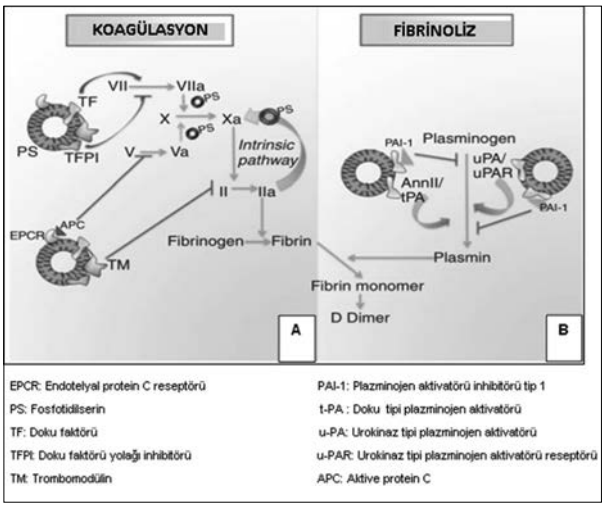
Sonuç ve öneriler: Düzenli hipertransfüzyon ve şelasyon rejiminin TM'li hastaların homeostazisindeki rolü, EMP'leri antikoagülan etkinliğe yönlendiren mekanizmalar, bu tedavi rejimine erişkin yaşta da devam edilmesinin trombotik komplikasyonların sıklığı ve şiddeti üzerine etkisiyle ilgili ileri araştırmalar gerekmektedir.

Bu proje Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tarafından, Araştırma Bilimsel Kurulu'nun AR-2012/58 sayılı kararı ile finanse edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Endotelyal mikropartikül, hipokoagülabilite, talasemi



Şekil 1. Talasemide hiperkoagulabilite etiyolojisinde rol oynayan faktörler. Taher A ve ark. (Blood Rev. 2008 Sep; 22 (5): 283-92)'den alınmıştır.



Şekil 2. A. Endotelyal mikropartiküllerin prokoagulan ve antikoagulan özellikleri **B.** Endotelyal mikropartiküllerin fibrinolitik özellikleri. Lacroix ve ark. (J Thromb Haemost. 2013 Jun; 11 Suppl 1: 24-35)'den alınmıştır.

Tablo 1.

	Talasemi major grubu (n:31)	*Kontrol grubu (n:50)*	*p*
aPTT (sn)	34.8 ± 7.8 (21-47.3)	31.1 ± 5.7 (24.4-39.7)	0.016
PT (sn)	15.4 ± 2.8 (14-19.1)	13.2 ± 0.89 (11.6-14.8)	< 0.0001
PPA (sn)	65.6 ± 12.3 (45.9-91)	59.5 ± 15.2 (35.1-90.8)	0.049

Talasemi major grubu ile kontrol grubunun aPTT, PT ve PPA süreleri açısından karşılaştırılması* (*: Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir)

Tablo 2.

	Talasemi major grubu (n:31)	*Kontrol grubu (n:50)*	*p*
Trombozitten fakir plazma örneklerinde ETP (nM.dakika)	1129.8 ± 187.4 (639-1163)	1260.1 ± 267.7 (772-2043)	0.012
Trombozitten zengin plazma örneklerinde ETP (nM.dakika)	1361,7 ± 312,1 (657-1882)	1767,95 ± 656,4 (772-4022)	0.001

Talasemi major grubu ile kontrol grubunun trombositten fakir ve trombositten zengin plazma örneklerinde ETP açısından karşılaştırılması* (*: Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir)

Tablo 3.

	EMP (mutlak sayı / µl)	*aPTT (sn)*	*INR*
Ferritin r*	0.357	0.417	0.466
(ng/dl) p	0.048	0.019	0.009

Talasemi major grubunda, ferritin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonun saptandığı analiz bulguları (*: Korelasyon katsayısı)

Abstract: 0471 SS-026

BİR HEMOGLONİNOPATİ TANI MERKEZİNİN 10 YILLIK SONUÇLARI (2004-2014). Duran Canatan, Serpil Delibaş, Gülnur Bağrıç. *Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı, Hemoglobinopati Tanı Merkezi, Antalya*

Giriş-Amaç: Talasemi ve anormal hemoglobinler ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık Bakanlığı, 1993 yılında çıkan yasaya dayanak olarak, 2002 yılında Hemoglobinopati önleme yönetmeliğini yayınlamıştır ve 08.05.2003 tarihinde 33 ilde hemoglobinopati önleme çalışmaları başlatmıştır. Bu çerçevede 2003 yılında ruhsatlanan merkez sayısı üç iken ve evlenen çiftlerin %30 taranır iken, 2013 yılında il sayısı 41'e, ruhsatlı merkez sayısı 37'ye ve evlenen çiftlerde tarama oranı %86 ya çıkmıştır. Yeni doğan hasta çocuk sayısında yüzde doksan azalmıştır. Yönetmeliğe göre, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Hemoglobinopati Tanı merkezi 02.04.2004 tarihinde 05 nolu ruhsatı ile, hemoglobinopati önleme çalışmalarını sürdürmektedir. Son on yılda merkezimizde yapılan testlerin sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal ve Yöntem: Kan örnekleri, merkeze başvuran evlilik öncesi taramalardan, köy taramalarından, okul taramalarından, bölgede bulunan hastanelerden ve laboratuvarlardan gelen örneklerden elde edilmiştir. Kan örneklerinden tam kan sayımı ve yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi çalışılmıştır.

Sonuçlar: Toplam 118.575 örneğin 89.981'i (%75.9) evlilik öncesi taramalardan, 2764'i (%23.3) hastane ve laboratuvardan ve 953'ü (%0.8) toplum taramalarından elde edilmiştir.(Tablo 1)

Örneklerin kan sayımı ve HPLC testi sonuçlarını incelediğimizde; 7791 β-talasemi taşıyıcılığı (%6.57), 4226 α-talasemi(%3.56) ve 763 anormal hemoglobin(%0.64) bulunmuştur. İlk sıralarda yer alan alan S, D, E ve G-Coushatta sıklığı sırayla %0.31, 0.15, 0.06 ve 0.02 bulunmuştur. (Tablo 2)

Diğer anormal hemoglobinlerin dağılımına baktığımızda; 15 Hb C, 10 Hb D İran, 6 Hb Wayne, 6 Hb Lepore Boston, 5 Hb J Toronto, 4 Hb Baltimore, 4 J Anatolia, 4 Hb Willamette, 3 Hb O Arab, 3 Hb South Florida, 3 P Nilotic 2 Hb City Cope, 2 Hb N Baltimore, 2 Hb G Galvistone,2 Hb Raleigh, 2 Hb J Iran, 2 Hb J Meerut, 2 Hb D Ibadan,2 Hb Dallas, 2 Hb Strumica, 2 Hb Grady, 2 Hb Westmead, 2 Hb S Florida, birer adet Hb Baltimore, Hb J Daloa, Hb Tarrant, Hb Akron, Hb Q İndia, Hb Q Tayland,Hb Hasharon, Hansworth, Köln, I-High Wycome, Chicago, Richmond, Osu Christansborg, Hope, Delta12, Toulon, Fontaniebleau, G-Waimanalo, Rhode Island, ve Hb Crete saptanmış, Örneklerde toplamda 48 farklı anormal haemoglobin bulunmuştur.

Sonuç olarak, tüm örneklerde toplam 7791 β-talasemi taşıyıcılığı (%6.57), 4226 α-talasemi (%3.56) ve 763 anormal hemoglobin(%0.64) bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: hemogloniopati, tanı merkezi

Tablo 1. Kan örneklerinin geliş yerlerine göre dağılımı (n:118.575)

	Evlilik öncesi taramalar	*Hastane ve Laboratuvarlar*	*Toplum taramaları*
n	89.981	2764	953
%	75.9	23.3	0.8

Tablo 2. Kan örneklerinde hemoglobinopati dağılımı (n:118.575)

	β-Talasemi	*α-Talasemi*	*Hb S*	*Hb D*	*Hb E*	*Hb G*	*Diğer anormal Hb ler*
n	7791	4226	373	178	71	25	116
%	6.57	3.56	0.31	0.15	0.06	0.02	0.09

Abstract: 0181 SS-027

PEDİYATRİK TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA RENAL DİSFONKSİYON SANILANDAN DAHA SIK VE DAHA ERKEN OLABİLİR Mİ?. Müge Gökçe, Deniz Tugcu, Zafer Şalcıoğlu, Gönül Aydoğan, Ferhan Akıcı, Arzu Akcay, Hatice Kup, Gonca Keskindemirci, Hülya Şen. *Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji & Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Talasemi major (TM) tanılı hastalarda artan yaşam süresi ile birlikte 2000'lerin başından itibaren organ hasarı özellikle pediatrik hematologların gündemini oluşturmaya başladı. Karaciğer, kalp ve endokrin organ disfonksiyonları ile ilgili pek çok çalışma yapılmışsa da, renal disfonksiyon ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Kronik hipoksi, hemolize bağlı oksidatif stres, renal demir yükü ve şelatörler renal disfonksiyona yol açan faktörlerdir. Çalışmamızda, TM hastalarında yeni bazı serum belirteçleri ile erken renal hasarının sıklığını ve buna neden olan faktörleri belirlemeyi hedefledik.

Gereç-Yöntem: Kronik transfüzyon programında olan ve deferasirox (DFX) kullanan 71 (37 erkek) TM tanılı hasta çalışmamıza dahil edildi. Benzer özelliklere sahip 35 sağlıklı çocuktan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. İki grubun serum üre-kreatinin, sistatin C (normal; 0.53 - 0.95 mg/L), elektrolit ve glomerular filtrasyon hız (GFH) sonuçları karşılaştırıldı. DFX dozuna göre hastalar; ilacı 25 mg/kg/gün dozunun altında kullananlar; Grup 1 ve >=25 mg/kg/gün dozunda kullananlar; Grup 2 olmak üzere ikiye ayrıldı. GFH değeri; 165 mL/min/1.73 m^2 olan hastalarda glomerüler hiperfiltrasyon olduğu kabul edildi. Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile proteinüri varlığı araştırıldı. Yaş, cinsiyet, DFX dozu, son 3 ayın median hemoglobin ve ferritin değerleri ile, kalp ve karaciğer demir yükünün renal fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların ortanca kreatinin değeri; 0.4 mg/dL (0.2 – 0.76 mg/dL) ve ortanca GFH değeri ise; 192 mL/min/1.73 m^2 (106 - 308 mL/min/1.73 m^2) idi. Hasta grubunun yarısından fazlasında hiperfiltrasyon saptandı (n=48, 67.6%). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hasta grubunda hiperfiltrasyon sıklığının anlamlı oranda daha sık olduğu görüldü (66.2%vs 19.4%) (p=0.0001). Karaciğer demir yükünün glomerüler hiperfiltrasyon ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu görüldü (p=0.02). Hastalarımızın hiçbirinde GFH değeri; 90 mL/min/1.73 m^2'in altında değildi.

Ortalama serum sistatin C düzeyi TM grubunda anlamlı ölçüde yüksek saptandı (p=0.0001). Yaş, cinsiyet, median hemoglobin düzeyi ve kardiyak T2* değerleri ile yüksek sistatin C düzeyleri arasında ilişki bulunmazken, serum ferritin değerleri ve karaciğer demir yükünün yüksek sistatin C düzeyleri ile ilişkili olduğu görüldü (p=0.04 ve p=0.024). DFX dozu ile renal disfonksiyon ilişkisi değerlendirildiğinde; düşük doz DFX alanlarda yüksek sistatin C oranının daha sık olduğu görüldü.

Tartışma: TM hastalarında erken renal hasarın değerlendirilmesinde; serum kreatinin düzeyi tek başına yeterli değildir. Sistatin C gibi yeni serum belirteçlerinin klinikte aralıklı olarak kullanılması düşünülebilir. Demir yükü azaldığında şelatöre bağlı renal toksisite riskinin daha fazla olabileceği, karaciğer demir yükü başlayan hastalarda renal fonksiyonların daha yakından izlenmesi gerektiği ve hepsinden önemlisi TM hastalarında renal hasarın multifaktöryel olduğu akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: sistatin C, talasemi major, renal disfonksiyon

Abstract: 0243 SS-028

TÜRKİYE'DE HEMOGLOBİN H HASTALIĞI: SEKİZ MERKEZ DENEYİMİ. Selma Ünal[1], Gönül Oktay[2], Can Acıpayam[3], Edip Gali[3], Tiraje Celkan[4], Ali Bay[5], Barış Malbora[6], Nejat Akar[7], Yeşim Oymak[8], Tayfur Toptaş[9]. *[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, [2]Antakya Hemoglobinopati Tanı, Kontrol ve Eğitim Merkezi, Hatay, [3]Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hatay, [4]Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [5]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, [6]Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, [7]Türkiye Odalar Borsalar Birliği Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [8]Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, [9]Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van*

Amaç: Hemoglobin H hastalığı; dört alfa geninden üçünün (--/-α) defektif olması sonucu gelişen, yaşamla bağdaşabilen ve klinik seyri oldukça değişken olan konjenital bir hemolitik anemidir. Türkiye'de Hb H hasta sıklığı ve sayısı hakkında genel bir bilgi bulunmamakta ve HbH'li olgular daha küçük guruplar halinde bildirilmektedir. Bu çalışmada, Ülkemizdeki Hb H hastalığı sorununu irdelemek, bölgelere göre dağılımını tespit etmek ve sonuç olarak Hb H hastalığının ülkemiz için önemini vurgulamak amaçlandı.

Merkezler ve Yöntem: Çalışmaya, sekiz merkezden toplam 273 hasta dahil oldu. Merkezler arasında en fazla

bildirimi 232 hasta ile Antakya Hemoglobinopati Tanı, Kontrol ve Eğitim Merkezi sağladı. Bu merkezdeki Hb H hastalığı tanısının, klinik bulgular, hemoglobin elektroforezi ve HbH tayinleri ile konulduğu ve hastaların hiç birinin alfa gen mutasyon analizi sonucunun bulunmadığı öğrenildi. Çalışmaya katılan diğer merkezler ise şu şekildeydi; Cerrahpaşa Ü.T.F. Çocuk Hematoloji BD (n=13), Gaziantep Ü. T. F. Çocuk Hematoloji BD (n=9), Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi (n=8), Türkiye Odalar Borsalar Birliği Ü. Çocuk Hematoloji BD (n=6), Mersin Ü. T. F. Çocuk Hematoloji BD (n=3), Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi (n=1), Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi (n=1).

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 273 hastanın 125'ü kız, 148'si erkek ve yaş aralığı 2-78 yaştı. Antakya Hemoglobinopati Tanı, Kontrol ve Eğitim Merkezi dışındaki diğer merkezlerin toplam 41 hastadan oluşan verileri değerlendirildiğinde; hastaların ortalama yaşının 54 ay (9ay-150 ay) bir hastanın ise erişkin hasta olduğu (58 yaş), hepsinin sağ, olduğu öğrenildi

Çalışmamıza katılan hastaların Hb H genotipleri değerlendirildiğinde; 273 hastanın sadece 18'inde alfa gen mutasyon analizi sonucu mevcuttu. Buna göre 18 hastanın 10'unda MED/3.7, 3'ünde homozigot 20.5, 3'ünde 20.5/3.7, birinde MED/poly A, birinde de poly A homozigot mutasyonu saptandı.

Sonuç: Elde ettiğimiz bu sonuçlar, Türkiye'den bütün merkezlerin katılımı ile gerçekleşmediği için Türkiye'deki Hb H hasta sayı ve verilerini yansıtmayacaktır. Buna karşın özelikle Hatay'dan oldukça fazla hasta bildiriminin olması alfa talasemi yönünden dikkatimizi bu bölgeye yöneltmemize neden olacaktır. Alfa talaseminin yaygın olarak görüldüğü uzak doğu ülkelerinde HbH hastalığını ve hidrops fötalisli bebek gelişimini önlemek amacıyla prenatal tanı yapılmaktadır. Ülkemizde de alfa talasemi sıklığının fazla olduğu bölgelerde sadece beta talasemi yada orak hücre anemi taşıyıcılığı için değil alfa talasemi taşıyıcılığı için de taramaların yapılması, taşıyıcı saptanan bireylere genetik danışmanlık verilmesi ve prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması ile yeni Hb H'li hastaların doğması engellenebilecektir. Ayrıca laboratuar olanaklarının geliştirilmesi ve hastaların moleküler çalışmalarının yapılması ile literatüre katkı sağlayacak çok önemli bulgular elde edilebilecektir.

Anahtar kelimeler: Hb H hastalığı, talasemi, anemi

Abstract: 0426 SS-029

BETA TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA DEMİR BİRİKİMİNİ ÖNGÖRMEDE MRG YERİNE BİYOKİMYASAL TESTLERİN KULLANILMASI.

Münevver Baş[1], Fatma Gümrük[2], Tuncay Hazırolan[3], Nazlı Gonca[4], Murat Tuncer[2], Mualla Çetin[2], Şule Ünal[2]. *[1]Hacettepe Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, [2]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Hacettepe Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, [4]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Beta talasemi majorlu (BTM) hastalarda kardiak ve hepatik T2* MRG ile bu organlardaki demir birikiminin ölçülmesi güvenilir bir metod olarak kullanılmaktadır. Ancak bu çeşit MRG ölçümleri her merkezde yapılamamaktadır. Çalışmamızda, glukoz metabolizması ile ilgili biyokimyasal testlerin pankreas, kardiak ve hepatik T2*/R2* MRG ölçüm değerleri ile korelasyonları test edilmiş ve bu biyokimyasal ölçümlerin, MRG olmayan merkezlerde organlardaki demir birikimini öngörmede kullanılıp, kullanılamayacağı değerlendirilmiştir.

Yöntem-Gereçler: Şubat 2013-Ocak 2013 tarihleri arasında, 7 yaş üzerinde BTM'li hastalar çalışmaya alındı (n=37). Hepatit B, C pozitif ya da sirozu olan hastalar çalışmadan dışlandı. Kardiak T2*, hepatik T2* ve pankreas T2* ve R2* 1.5 T MRG ile ölçüldü. Eş zamanlı açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, HOMA-B ve OGTT ölçümleri yapıldı. HOMA-B: insulin (µU/ml) x 20/glukoz (mg/dl) - 3.5 (normal HOMA-B=130-400); HOMA-IR: insulin (µU/ml) x glukoz (mg/dl) / 22.5 (normal HOMA-IR= 0.8-1.6) olarak hesaplandı. Insülin rezistansı HOMA-IR değerinin 1.6'nın üzerinde olması olarak tanımlandı. Hastaların 2'sinde diabetes mellitus vardı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 20.8±6.3 yıl (7.1-36.8) olup, %43.3'ü 20 yaşın üzerindeydi. Hastaların 32'sinin (86.5%) vücut kitle indeksi (VKİ) normal, 5'inin (13.5%) düşük kilolu bulundu. Hastaların %7.4'ünde insülin rezistansı bulundu. Açlık glukozu ile pankreatik T2* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görüldü. Açlık glukozu, pankreas T2* değerleri azaldıkça artma gösteriyordu ve bu durum pankreatik demir birikimi arttıkça açlık kan şekerinde artış olduğuna işaret etmekteydi (r= -0,55, p=0.016). Açlık insulini ile pankreatik R2* değerleri arasında ise pozitif bir korelasyon izlendi (r= 0.59, 0.01). Bu durum pankreatik demir birikimi artışı açlık insülini arasında paralellik olduğunu göstermekteydi. Kardiak ve hepatik T2*, pankreas T2* ve R2* değerleri ile eş zamanlı hesaplanan HOMA-IR ve HOMA-B değerleri için korelasyon analizi yapıldı ve hepatik T2* ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (r=-0.54, p=0.004). Pankreas R2* ile kardiak T2* arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0.67, p=0.02). Bu durum pankreas demir birikimi ile kardiak demir birikiminin paralellik gösterdiğine işaret etmekteydi.

Sonuçlar: T2*/R2* MRG ölçümlerinin mümkün olamadığı merkezlerde açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR ölçümleri kullanılarak pankreatik demir birikimi hakkında fikir sahibi olunabilir. Hepatik demir yükü ile insülin rezistansı arasında korelasyon olması, BTM'li hastalarda insülin rezistansının karaciğerde aşırı demir birikimine bağlı olarak hepatik insülin klirens mekanizmalarındaki bozulma sonucu olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, BTM'li hastalarda glukoz metabolizmasındaki bozukluklar kardiak demir birikimi için uyarıcı bir işaret olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: demir, MRG, talasemi

Abstract: 0430 SS-030

TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA DEFERASİROX'UN PİTUİTER, PANKREAS VE TİROİDDEKİ DEMİR ŞELASYON ETKİSİ: GÖZLEMSEL VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI.

Münevver Baş[1], Fatma Gümrük[2], Tuncay Hazırolan[3], Murat Tuncer[2], Mualla Çetin[2], Şule Ünal[2]. *[1]Hacettepe Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, [2]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Hacettepe Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Amaç: Beta talasemi majorlu (BTM) hastalarda yeterli demir şelasyonu uygulanmadığında başlıca ölüm nedeni demir birikimine bağlı gelişen kardiyomyopatidir. Erişkin BTM'li hastaların yarıdan fazlasında hipogonadizm (HG), osteoporoz, diabetes mellitus (DM) ya da hipotirodizm görülmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesinde etkin demir şelasyonu tedavinin ana bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, deferasiroxun (DFX) kalp, karaciğer, pituiter, pankreas ve tiroiddeki demir

üzerine etkilerinin, diğer şelatörlerin aynı organlardaki şelasyon etkinlikleri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem-Gereçler: Çalışmaya en az son 1 yıldır aynı şelasyon tedavisini almakta olan ve 7 yaşından büyük, toplam 37 BTM'li hasta alınmıştır. Hastalar, DFX (n=29), desferoksamin (n=4), deferipron (n=1) ya da desferoksamin ve deferipron kombine tedavisi (n=3) almaktaydılar. Ortalama DFX dozu 30.8±6.3 mg/kg/gün (20-40), ortalama desferoksamin dozu 43.1±5.3 mg/kg/gün (39-50) ve ortalama deferipron dozu 73.26±9.45 mg/kg/gündür (70-90). Kardiak T2*, hepatik T2*, tiroid T2 ve R2, pituiter T2 ve R2, pankreas T2* ve R2* MRG ortanca 6 ay (6-11 ay) ara ile iki kez çalışma grubundaki hastalara çekildi. Deferasiroxun (n=29) farklı organlardaki demir şelasyon etkisi, diğer ilaçları alan (n=8) hastalarınki ile başlangıç ve takip MRG ölçümlerindeki değişimler (δ) kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 20.8±6.3 yıl (7.1-36.8) olup, %7.1'inde DM, %8.1'inde hipotiroidizm ve %13.5'inde HG vardı. Hastaların çalışma başlangıcında ve sonunda farklı organlardaki demir birikimi değişimleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların tamamında ilk MRG'de pituiter demir birikimi bulunmaktaydı. Buna göre her iki ilaç grubunda da kardiak, pituiter ve pankreas demir birikimlerinde başlangıca göre azalma olup, ilaç grupları arasında fark bulunmamıştır (p>0.05). Öte yandan, δ karaciğer T2* değeri DFX grubunda negatif yönde olup, takipte demir birikiminde azalmayı işaret ederken; diğer ilaç grubunda pozitif yönde olup artışı göstermekteydi. Ancak bu iki ilaç grubu arasında karaciğerdeki bu değişimler açısından da farklılık izlenmedi (Tablo 1, p=0.9). Her iki ilaç grubunda da çalışma takip süresi sonunda tiroiddeki demir birikiminde artış görüldü ve bu açıdan da DFX ile diğer ilaç grubu arasında fark saptanmadı.

Sonuçlar: Deferasirox, kardiak, karaciğer, pituiter, pankreas ve tiroiddeki demirin şelasyonunda diğer demir şelatörleri ile benzer şekilde etkindir. Çalışma sonunda tiroiddeki demirin şelasyona rağmen her iki ilaç grubunda da artış göstermesi, demir şelatörlerinin tiroiddeki demirin şelasyonunda, diğer organlardaki kadar etkin olamadığını gösteriyor olabilir. Her nekadar hastaların tamamında pituiter demir birikimi gösterilmişse de hastaların ancak %13.5'inde HG bulunmaktadır. Çalışmamız tiroiddeki demir birikiminin MRG ile gösterilmesi bakımından öncüdür.

Anahtar kelimeler: deferasirox, MRG, talasemi

Tablo 1. İlk ve ikinci MRG ölçümleri ile değişim (δ) T2/T2* ve δR2/R2* değerleri

	Şelasyon	Ortalama±SD	Ortanca	Aralık	p
δ hepatik T2 * a (ms)	Deferasirox		-0.06	-8.5-7.20	0.90
	Diğer şelatörler		0.79	-0.98-4.40	
δ kardiak T2 * b (ms)	Deferasirox	-3.83±9.5			0.88
	Diğer şelatörler	-3.2±8.82			
δ pituiter T2 b (ms)	Deferasirox	-0.7±11.3			0.09
	Diğer şelatörler	-1.4±6.4			
δ pituiter R2 * (Hz)	Deferasirox		0.10	-6.20-8.10	0.25
	Diğer şelatörler		0.20	-4.60-1.30	
δ tiroid R2 * (Hz)	Deferasirox		-1.4	-6.1-12.7	0.06
	Diğer şelatörler		-0.1	-3.80-8.1	
δ tiroid T2 * (ms)	Deferasirox		4.8	-59.8-14.6	0.08
	Diğer şelatörler		0.4	-20.6-20.1	
δ pankreas T2* b (ms)	Deferasirox	-7.46±21.6			0.99
	Diğer şelatörler	-7.52±9.63			
δ pankreas R2 * b (Hz)	Deferasirox	9.24±45.23			0.11
	Diğer şelatörler	56.4±73.3			

SD: Standart deviasyon; [a]Parametrik olmayan değişken, ortanca değerler; [b]Parametrik değişkenler, ortalama±SD

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

Abstract: 0175 SS-031

TÜRKİYE'DE FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ GENETİK BOZUKLUKLAR. Ebru Yılmaz Keskin[1], Türkiz Gürsel[1], Zühre Kaya[1], Letian Dai[2], Ülker Koçak[1], İdil Yenicesu[1], Burcu Belen[1], Michael Mitchell[2]. [1]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara,* [2]*St. Thomas Hastanesi, Hemostaz ve Tromboz Merkezi, Londra*

Amaç: Faktör XI (FXI) eksikliği, değişken kanama kliniği gösteren, otozomal resesif geçişli bir kanama bozukluğudur. Hastalık, 4. kromozomun uzun kolunda bulunan F11 genindeki (4q35) mutasyonlardan kaynaklanır. Literatürde şimdiye kadar 220'den fazla F11 mutasyonu tanımlanmıştır. Faktör XI eksikliği nadir görülen (1/1.000.000) bir hastalık olmasına rağmen, Eşkenazi Yahudileri'nde çok sıktır (heterozigot taşıyıcılık oranı %8-9). Yahudi tipi mutasyonlar olarak tanımlanan tip II (p.Glu135*) ve tip III (p.Phe301Leu) mutasyonlar, bu toplumdaki anormal alellerin yaklaşık olarak %98'ini oluşturmaktadır. Bazı başka mutasyonların ise, Fransız Baskları ve Batı İngiltere'de yoğun olarak görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye'deki FXI eksikliğinin genetiğine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de FXI eksikliğine neden olan mutasyonları geniş bir hasta grubunda incelemektir.

Gereç-Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda FXI eksikliği tanısı almış olan 11 indeks olgu (4 ağır, 7 hafif FXI eksikliği; 8 erkek, 3 kız) ile bunların ulaşılabilen aile yakınları (n=22) çalışmaya alındı. Faktör XI eksikliği tanısı, en az iki ölçümde, plazma FXI aktivitesinin (FXI:C) düşük (<%70; ağır eksiklik <%15; hafif eksiklik %15-70) bulunmasına dayanmakta idi. Olgularda, diğer kanama bozuklukları ve lupus antikoagülanı dışlandı. Çalışmaya alınan 32 bireyde F11 geninin sekans analizi ve in silico analiz yapıldı.

Bulgular: Onbir indeks olguya ek olarak, aile çalışmasında taranan 22 bireyden 14'ünde FXI eksikliği (2 ağır, 12 hafif eksiklik) saptandı; bu kişilerin hiçbiri daha önce kanama nedeni ile hastaneye başvurmamış ve tanı almamıştı. FXI:C düzeyinin düşük bulunduğu toplam 25 olgunun dahil edildiği değerlendirmede, FXI:C ile kanama şiddeti arasında korelasyon bulunmadı. Genetik analizler, 11 ailenin 10'unda (%91), en az 1 mutasyonun varlığını gösterdi; bir ailede ise mutasyon bulunmadı. Dördü yeni olmak üzere 10 farklı F11 mutasyonu (5 missense, 3 nonsense ve 2 splice-site) bulundu. Yeni mutasyonlardan, c.89T>C'nin homozigot ve c.646G>A'un p.Glu135* ile birleşik heterozigot olduğu olgularda ağır FXI eksikliği vardı. Diğer iki yeni mutasyondan, c.1655A>C ve c.1627G>A için heterozigot olan bireylerde ise hafif FXI eksikliği (FXI düzeyi %15- 70) vardı. Tip II Yahudi mutasyonu (p.Glu135*), tüm mutant alellerin %19'unu (5/27) oluşturmakta idi.

Sonuç: Bu sonuçlar, Türkiye'de FXI eksikliğinin çoğunlukla asemptomatik veya çok hafif semptomlarla seyrettiğini, kanama eğilimi şiddetinin FXI:C ile ilişkisiz olduğunu, altta yatan genetik bozuklukların ise heterojen ve fenotip ile uyumsuz olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Faktör XI eksikliği, Kanama şiddeti, Genotip

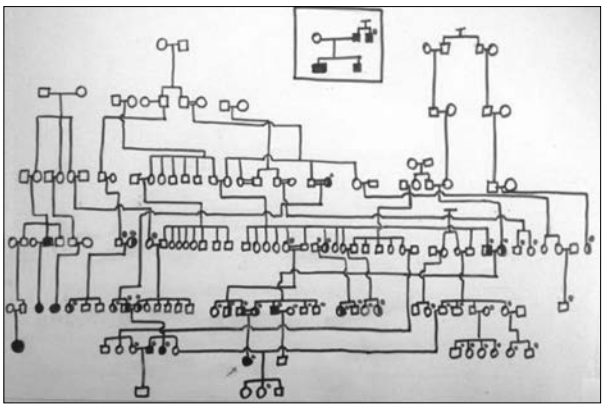
Abstract: 0578 SS-032

ORTA ANADOLU'DA ENDEMİK KONJENİTAL A/ HİPOFİBRİNOJENEMİ'Lİ BİR KÖY. Barış Malbora[1], Namık Özbek[2]. [1]*T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara,* [2]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Kalıtsal fibrinojen bozuklukları kalitatif ve kantitatif bozukluklar olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Hipofibrinojenemi ve afibrinojenemide ise fibrinojen düzeyi sırasıyla, azalmış veya yoktur. Disfibrinojenemide dolaşımdaki fibrinojen düzeyi normal olmasına karşın fonksiyon bozukluğu söz konusudur.

Hastalar ve Yöntem: Bir aylık kız bebek ateş nedeniyle Pediatri polikliniğinde kan sayımı için örnek alımı sonrasında venöz giriş yerinde kanamasının durdurulamaması nedeniyle danışıldı. Fizik incelemede venöz giriş yerinde ve ekstremitelerde ekimozu mevcuttu. Öyküsü derinleştirildiğinde aile bireylerinde ve akrabalarda benzer yakınmaları olan kişilerin olduğu öğrenildi. Aile bireylerinin çoğunluğunun Aksaray iline bağlı Kümbet Köyü'nde yaşadığı ve akraba içi evliliklerin oldukça sık olduğu öğrenildi.

Aile büyükleri ve köy muhtarı ile iletişime geçilerek köyde kanama problemi olan kişilerden ve ailesinden kan örnekleri alınması planlandı. Gerekli ekipmanlarla birlikte köye gidildi. Öncelikle köydeki bireylerin pedigrisi oluşturuldu (n=159; Şekil 1). Erişkin bireylerden ve çocukların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındıktan sonra venöz yolla kan örnekleri alındı (n=46) (Yedi hasta daha önceden konjenital afibrinojenemi tanılı olmaları nedeniyle kan örneği vermek istemediler. Bu bireylerin tanısı ellerinde bulunan klinik rapor üzerinden konuldu). Fibrinojen düzeyi, PT, PTT ve trombin zamanı tetkikleri için sitratlı tüplere, mutasyon analizi için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Sitratlı tüpler 5000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazması ayrılarak karbondioksit karı (kuru buz) içeren strafor kutu içinde depolandı. Tüm kan örnekleri alındıktan sonra analiz edilmek üzere hastane laboratuvarına ulaştırıldı. Analiz edilenlerin 15'inde hipofibrinojenemi, 12'sinde afibrinojenemi tespit edildi. A/hipofibrinojenemili hastaların mutasyon analizi sonuçları beklenmektedir.



Şekil 1. A/hipofibrinojenemili köye aid pedigri. Kutu içerisindeki aile ile digger büyük pedigrideki bireyler akraba olmakla birlikte aralarındaki sosyal problemler nedeniyle her iki taraf akrabalık ilişkilerini belirtmedikleri için birbirleriyle ilişkilendirilememiştir. *Yeşil nokta ile şaretli hastalardan kan örnekleri alınmıştır.

Sonuç: Doğumsal a/hipofibrinojenemi gibi hastalıklar nadir görülmesine karşın akraba evliliklerinin sık görüldüğü, kapalı toplumlarda çok daha yüksek oranda görülebilmektedir. Kanama ve/veya trombozla seyreden, hayatı tehdit eden ve tedavisi oldukça pahalı bir hastalığın görülme olasılığını azaltmak için sosyal bir problem olan akraba evliliğinin önüne geçilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Doğumsal afibrinojenemi, hipofibrinojenemi

Abstract: 0511 SS-033

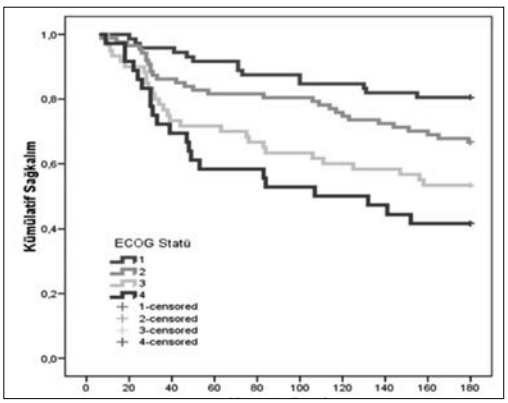
MEDİKAL NEDENLERLE HASTANEYE YATAN HASTALARDA PROGNOZ BELİRLEYİCİ OLARAK FİBRİNOJEN İLE ALBÜMİNİN YERİ VE KOMORBİDİTE-PERFORMANS SKORLARI İLE KOLERASYONU. Burak Alkaç[1], Muhlis Cem Ar[2], Mustafa Özel[1], Çiğdem Alkaç[3], Hale Aral[4], Hayri Polat[1]. [1]*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul,* [2]*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul,* [3]*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul,* [4]*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul*

Amaç: Gelişebilecek morbidite ve mortalite risklerinin erken dönemde saptanması; hastalara tanı, tedavi ve takipleri esnasında erken müdahale edilmesi ve gerektiğinde tedavilerin yeniden düzenlenmesi ve multidisipliner takibi açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda iç hastalıkları klinikleri ve koroner yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip edilen hastaların mevcut hastalıkları ve klinik durumlarının Charlson komorbidite indeks (CCI) skorlama sistemine göre gruplandırılması, performans durumlarının ECOG performans statüsüne göre skorlanması, yatış anındaki plazma fibrinojen ve serum albumin düzeylerinin tespiti ve tüm bu parametrelerin hastane içi ve altı aylık takip sonu mortalite oranları ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

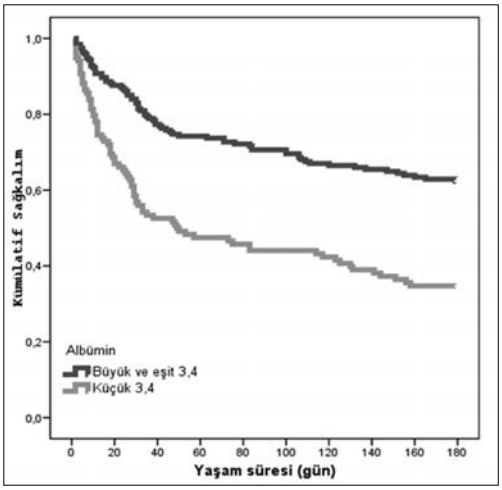
Materyal-Metod: Çalışma süresince iç hastalıkları klinikleri ve koroner yoğun bakım ünitesinde yatırılarak takip edilen tüm hastalara ECOG performans statüsü skalası ve CCI skoru ölçümleri anket çalışması olarak uygulandı. ECOG performans statüsü 1 ve üstü, CCI skoru 2 ve üstü olan 18-99 yaş arası tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yatış anındaki serum albumin ve plazma fibrinojen düzeyleri kaydedildi. Çalışmadaki tüm hastalar taburculuk durumuna kadar ve taburculuk sonrası altı ay süresince takip edildi. Hastaların taburculuk anında ve altı ay sonunda ölü ya da sağ olma durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastanede yatış sırasında ölen hastaların CCI skoru, ECOG statüsü ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı yüksek, albümin ortalamaları düşüktü (Tablo 2). Altı aylık takipte ölüme etki eden faktörlerin incelendiği cox regresyon analizinde plazma fibrinojen seviyesi ve serum albumin düzeyi düşüklüğü ile ECOG performans statüsü skoru ve CCI skoru yüksekliği risk faktörü olarak saptanmasına rağmen ECOG performans statüsü harici bu faktörlerin ROC analizine göre kesim değerleri saptanamadı. Albumin ve CCI skoru için ROC analizleri incelendiğinde en iyi sensitivite ve spesifitenin olduğu değerler sırasıyla <3,4 gr/dl ve >4 olarak alındı. Fibrinojen için normal değer aralıkları olan 180 – 350 mg/dl değerleri kullanıldı. Bunun sonuncunda altı aylık takipte ölüme etki eden faktörlerin incelendiği cox regresyon analizinin cok değişkenli varyasyonunda CCI skoru >4, albumin düzeyi <3,4 gr/dl, ECOG performans

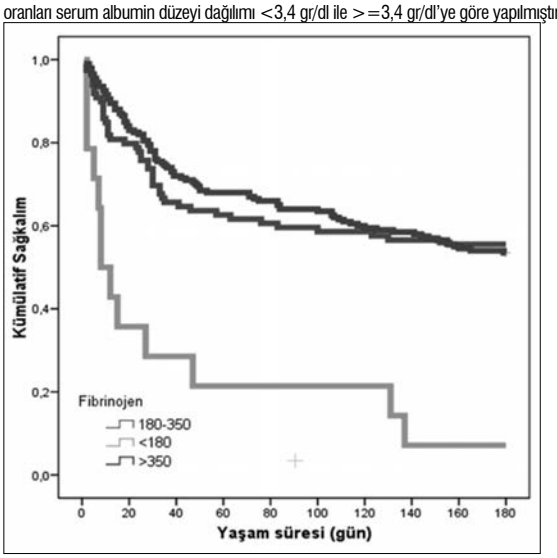
statüsü >2 ve fibrinojen düzeyi <180 mg/dl olarak alındığında bu parametrelerin riski öngörebileceği saptandı (Tablo 3) (Şekil 1, 2, 3).



Şekil 1. Altı aylık takipte ECOG statüsü için kümülatif sağkalım / yaşam süresi oranları



Şekil 2. Altı aylık takipte serum albumin düzeylerine göre kümülatif sağkalım/yaşam süresi oranları serum albumin düzeyi dağılımı <3,4 gr/dl ile >=3,4 gr/dl'ye göre yapılmıştır.



Şekil 3. Altı aylık takipte plazma fibrinojen seviyelerine göre kümülatif sağkalım / yaşam süresi oranları plazma fibrinojen düzeyi dağılımı <180 mg/dl, 180-350 mg/dl ve >350 mg/dl'ye göre yapılmıştır

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Yaş Ort.±SD (yıl)		67,8±13,9
Cinsiyet n (%)	Kadın	139 (44,4)
	Erkek	174 (55,6)
Sigara n (%)		131 (41,9)
Servis n (%)	Koroner Bakım Ünitesi	72 (23,0)
	Dahiliye servisi	241 (77,0)
CCI Skoru Ort.±SD		5,0±2,4
ECOG Statüsü Ort.±SD		2,4±1,1
ECOG Statüsü n (%)	1	75 (24,0)
	2	95 (30,4)
	3	76 (24,3)
	4	67 (21,4)
Fibrinojen Ort.±SD (mg/dl)		416,8±155,7
Albumin Ort.±SD (gr/dl)		3,5±0,6
Yatış süresi Ort.±SD (gün)		8,5±7,4
Yaşam süresi Ort.±SD (gün)		115,1±75,0
Taburculuk anında ölüm n (%)		58 (18,5)
6 ay takip sırasında ölüm n (%)		92 (29,4)
6 ay sonunda ölüm n (%)		150 (47,9)

Tablo 2. Taburculuk anında ölü ve sağ durumdaki hastaların özellikleri

		Sağ	*Ölü*	*p*
Yaş Ort.±SD (yıl)		67,5±13,5	69,0±15,6	0,240
Cinsiyet n (%)	Kadın	111 (43,5)	28 (48,3)	0,511
	Erkek	144 (56,5)	30 (51,7)	
Sigara n (%)		110 (43,1)	21 (36,2)	0,334
Servis n (%)	Koroner Bakım Ünitesi	60 (23,5)	12 (20,7)	0,643
	Dahiliye servisi	195 (76,5)	46 (79,3)	
CCI Skoru Ort.±SD		4,6±2,1	6,9±2,8	<0,001
ECOG Statü Ort.±SD		2,2±1,0	3,3±0,9	<0,001
ECOG Statü n (%)	1	72 (28,2)	3 (5,2)	<0,001
	2	87 (34,1)	8 (13,8)	
	3	60 (23,5)	16 (27,6)	
	4	36 (14,1)	31 (53,4)	
Fibrinojen Ort.±SD (mg/dl)		425,1±148,1	380,2±182,7	0,082
Albumin Ort.±SD (gr/dl)		3,6±0,6	3,1±0,6	<0,001
Yatış süresi Ort.±SD (gün)		7,9±6,7	11,1±9,6	0,040

Tablo 3. Altı aylık takipte ölüm üzerine çok değişkenli cox regresyon analizleri

	p değeri	*HR*	*95,0%CI for Exp(B)*
CCI skoru >4	<0,001	2,548	1,775 - 3,658
Albümin <3,4 gr/dl	<0,001	1,851	1,331 - 2,576
ECOG statüsü >2	<0,001	2,639	1,881 - 3,703
Fibrinojen (180-350 mg/dl)	0,001		
<180 mg/dl	0,007	2,418	1,272 - 4,594
>350 mg/dl	0,195	0,786	0,546 - 1,131

Model: yaş, cinsiyet, servis, sigara, CCI skoru, albümin, ECOG statüsü, fibrinojen
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Sonuç: Çalışmamızda laboratuvar parametresi olarak fibrinojen ve albuminin, komorbidite indeks skor sistemi olarak CCI skor sisteminin ve hastaların gün içindeki aktivitelerini subjektif olarak değerlendiren ECOG performans statüsünün tek tek ve birlikte hastane içi ve taburculuk sonrası uzun süre takipte mortalite belirteci olarak kullanılabileceğini saptadık.

Anahtar kelimeler: albumin, Charlson komorbidite indeksi, fibrinojen

Kronil Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Abstract: 0270 SS-034

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SERUM APRIL DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ. Sinem Nihal Esatoğlu[1], Dilek Keskin[1], Müge Kutnu[2], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Muhlis Cem Ar[3], Şeniz Öngören Aydın[3], Zafer Başlar[3], Yıldız Aydın[3], Hanife Uzun[2], Teoman Soysal[3]. *[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, [2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, [3]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) klinik gidişi çeşitlilik gösterebilen bir hastalıktır. Bazı hastalar hızlıca ilerleyici bir gidiş gösterirken bazıları ise tedavi ihtiyacı olmadan takip edilebilmektedir. Çoğalmayı başlatıcı ligand (APRIL) proteininin KLL'nin yaşam döngüsünde rol oynadığı ve apoptozise karşı dirençten sorumlu olduğu gösterilmiştir. Kaynakçada APRIL proteininin prognoza etkisi ile ilgili sınırlı ve çelişkili veriler mevcuttur. Çalışmamızda KLL hastalarının serum APRIL düzeylerinin yaş ile cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerle ve bilinen diğer prognostik belirteçlerle karşılaştırılması ile tanıdan ilk tedaviye kadar geçen süreyi öngörmedeki rolünün belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem-Gereçler: Mayıs ve Aralık 2012 tarihleri arasında polikliniğimizde takip edilen ve onamı alınan 96 KLL hastasından ve 25 sağlıklı kontrolden 5 cc venöz kan alındı. Serum APRIL düzeyleri ng/ml cinsinden ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların demografik özellikleri ve prognostik belirteçleri etik kurul onayı alınarak hasta dosyalarından elde edildi ve hastalar en az 1 yıl izlendi. APRIL düzeyi, klinik ve biyolojik göstergeler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. APRIL düşük ve yüksek grubun Kaplan Meier eğrilerinin karşılaştırılmasında log rank testi kullanılarak APRIL proteininin tedaviyi öngörmedeki rolü incelendi.

Bulgular: KLL hastaları 3 gruba ayrıldı: Tedavi almamış (grup A, n=49), kemoterapi almakta olan (grup B, n=25) ve kemoterapi almış olanlar (grup C, n=22). Serum ortanca APRIL düzeyi grup A (2,78-1,29; p=0,034) ve grup C (3,4-1,29; p=0,001) hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, grup B hastalarında ise sağlıklı kontrollerden farksız bulundu (1,56-1,29; p=0,3). Grup A hastalarında, APRIL düzeyi ile hemoglobin değerleri (r=-0.298; p=0,037) ve trombosit sayıları (r=- 0,321; p=0,025) arasında negatif ilişki saptanırken, yaş, Rai ve Binet evresi, lenfosit sayısı, beta-2 mikroglobulin ve CD38 düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Grup A hastalarının logaritmik ortanca APRIL düzeyi kesim noktası olarak belirlenerek 2 gruba (APRIL düşük, n=20 ve APRIL yüksek, n=29) ayrıldı. Tanıdan ilk tedaviye kadar geçen ortanca süre APRIL yüksek grupta 104 ay saptanırken, APRIL düşük grupta ortanca süreye ulaşılamadı (p=0,13, log-rank testi).

Sonuçlar: Tedavi almamış hastalar değerlendirildiğinde, serum APRIL düzeyinin hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı ile negatif ilişkili olduğu görüldü. Kemoterapi almakta olan hastaların APRIL düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farksız olduğu düşünüldüğünde bu sonucun prognozdan öte tümör yükünden kaynaklandığı sonucuna varıldı. APRIL düşük grupta tanıdan ilk tedaviye kadar geçen ortanca süreye ulaşılamamış olması takip süresinin kısa olduğunu düşündürmüş olup APRIL'ın tedaviye kadar geçen süreyi neden öngörmediğini açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: KLL, APRIL, prognoz

Abstract: 0317 SS-035

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE YENİ BİR PROGNOZ GÖSTERGESİ: PLAZMA CCL3/MIP1-ALFA. Dilek Keskin[1], Sinem Nihal Esatoğlu[1], Müge Kutnu[2], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Muhlis Cem Ar[3], Şeniz Öngören Aydın[3], Zafer Başlar[3], Yıldız Aydın[3], Hafize Uzun[2], Teoman Soysal[3]. *[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, [2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, [3]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş-Amaç: Kronik lenfositik lösemi, CD5+ ve CD23+ B lenfositlerinin kanda, kemik iliğinde, lenf nodunda ve dalakta klonal çoğalması ve birikimi ile tanınmaktadır. Çoğunlukla ileri yaşlarda tesadüfen tanı konulan hastalık, geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Hastalık bazen gürültülü bazen yıllarca sessiz seyredebilmektedir. Teşhis sonrası ne zaman tedavi verileceği ve hastalığın nasıl gideceği önemli sorulardan birkaçıdır. Bu sorulara yeterli cevap verecek prognoz belirteçleri aranmaktadır. CCL3/MIP1-α kemokini, KLL patogenezinde BcR sinyali yolu üzerinden monoklonal B-KLL hücrelerinin etraf destek doku ile iletişiminden, sağ kalımından sorumlu sitokinlerden biridir. Yapılan çalışmalar, CCL3/MIP1-α kemokininin KLL'de sağ kalım için gösterge olabileceğine dair veriler sunmaktadır. KLL olgularında hastalık seyrini gösteren ölçütlerin birçoğu, yüksek maliyetli oluşları, ölçüm sürecinin uzunluğu gibi nedenlerle yaygın kullanılamamaktadır. Ayrıca standardizasyon yokluğu, özgüllüklerinin düşük oluşu, ölçümün zor oluşu kullanımlarını daha da kısıtlamaktadır. Plazma CCL3/MIP1-α kemokininin, ucuz, hızlı ve özgün bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle KLL olgularında plazma CCL3/MIP1-α düzeyini belirlemeyi, diğer prognostik belirteçlerle karşılaştırmayı ve sağ kalım ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 99 KLL hastası ve 25 kontrol alındı. Hasta grubunun yaşı, cinsiyeti, Rai evresi, modifiye Rai evresi, Binet evresi, lenfosit sayısı, LDH düzeyi, β2-mikroglobulin düzeyi, CD38 yüzdesi, ZAP70 durumu, del17p durumu, kemik iliği tutulum paterni, plazma CCL3/MIP1-α düzeyine bakıldı. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, plazma CCL3/MIP1-α düzeyine bakıldı. Plazma CCL3/ MIP1-α düzeyi ELISA dört üyeli sandviç modeli ile ölçüldü.

Bulgular: Gruplar 18 ay izlendi. Hasta grubunda plazma CCL3/MIP1-α düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı (p=0.001). Hasta grubu CCL3/MIP1-α düzeyi düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı (ROC analizi ile elde edilen kesim değeri >35,85 pg/ml). Yüksek plazma CCL3/MIP1-α düzeyi ile β2-mikroglobulin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,220, p=0,042). Plazma CCL3/MIP1-α düzeyi yükseldikçe sağ kalımın azaldığı tespit edildi (r=-0,201, p=0,046). Toplam 6 hasta kaybedildi. Takip süresi içinde kaybedilen hastalarda plazma CCL3/MIP1-α düzeyi daha yüksek bulundu (p=0,047). Diğer prognostik belirteçlerle (evreleme sistemleri, LDH düzeyi, CD38 yüzdesi, ZAP70 varlığı, del17p durumu,

kemik iliği tutulum paterni) ilişki saptanmadı. Tedavi alan ve almayan grup arasında plazma CCL3/MIP1-α düzeyi arasında farklılık bulunmadı (p <0,2).

Sonuç: Kaybedilen hasta sayısı az olduğu için sağ kalım analizi yapılamamıştır. Veri eksikliği nedeniyle diğer prognoz göstergeleri arasında ilişki saptanmamış olabilir. Sonuç olarak, plazma CCL3/MIP1-α düzeyinin; KLL olgularında sağ kalımla korele önemli bir prognostik belirteç olabileceği dikkati çekmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Prognoz, Plazma CCL3/MIP1-alfa

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler Biyolojisi

Abstract: 0505 SS-036

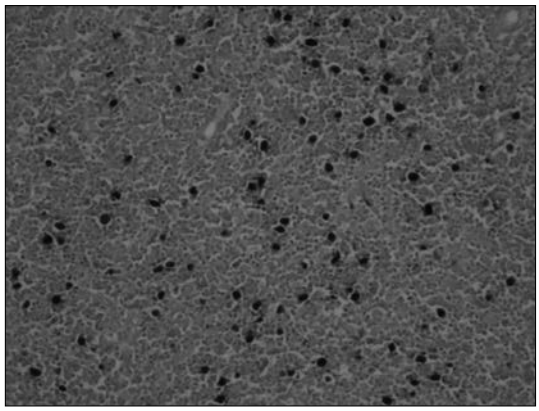
HODGKİN LENFOMADA PROGRAMLI ÖLÜM-1 (PD-1), PROGRAMLI ÖLÜM LİGAND -1 (PDL-1) VE EBV KODLAYAN RNA (EBER) EKSPRESYONU.

Semra Paydas[1], Emine Bağır[2], Melek Ergin[2], Vehbi Erçolak[1], Gülşah Seydaoğlu[3]. *[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Adana, [2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, [3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana*

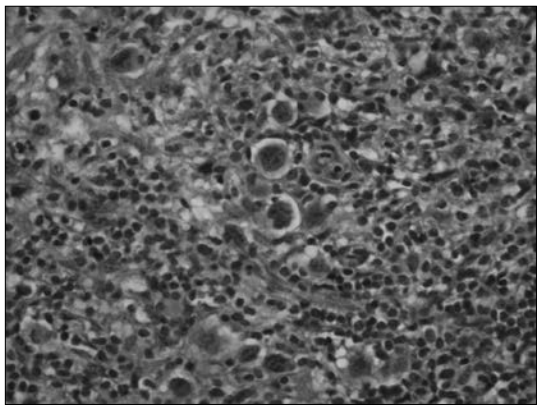
Amaç ve dayanak: PD1 and PD-L1 kanser immunoterapisinde yeni hedeflerdir. PD1 proteini bazı tümörlerde, tümör içi lenfositlerde eksprese edilen ve inflamasyon ile de ilişkisi bilinen immun kontrol noktalarından biridir. PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere 2adet ligandı vardır. Hodgkin lenfomada (HL) Reed–Sternberg (RS) hücrelerinde %40-50 oranında EBV saptanmaktadır. Bu çalışmada tümör immünitesinde rolü olan PD-1 sistemi ile inflamasyonda önemli olan EBV arasında ilişkinin saptanması amaçlanmıştır. Solid tümörlerde, özellikle malign melanomda PD-1 ya da PDL-1'in monoklonal antikorlarla bloke edilmesi çok başarılı klinik yanıtların alınabilmesini sağlamıştır. Buradan analoji yapılarak PD-1 ya da PDL-1'in HL tedavisinde bir hedef olup olamayacağı da araştırılmak istenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Bu analizde HL tanısı almış 87 erişkin hastaya ait formalinle tespit edilmiş parafin dokular kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama 5-µm'lik doku kesitlerine, PD-1 (MRQ-22, Ventana) ve PDL-1 (Monoclonal antibody CD274/PDL1 AM26531AF-N,Acris,GERMANY) Ventana marka BenchMark XT model otomatik boyama cihazında AEC detection kit (Ventana) kullanılarak yapıldı. EBER kromojenik in situ hibridizasyon için fluoresan-işaretli oligonukleotid problar (INFORM EBER Probe, Ventana) kullanıldı. Anti PD-1 ve anti-PDL-1 ile stoplazmik ve mebranöz boyanma derecesi negatif boyanma 0, zayıf boyanma 1+, orta şiddette boyanma 2+ ve kuvvetli boyanma 3+ olarak değerlendirildi. Tümör hücreleri, RS hücreleri ve peritümoral mikroçevre ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör populasyonunda %5 üzerinde boyanma pozitif olarak değerlendirildi. Mikro-çevrede ise %20 üzerinde boyanma dikkate alındı. RS hücrelerindeki boyanma ise yoğunluk dikkate alınmaksızın pozitif veya negatif olarak yorumlandı. Koyu mavi nükleer boyanma varlığında da EBER pozitif olarak yorumlandı.

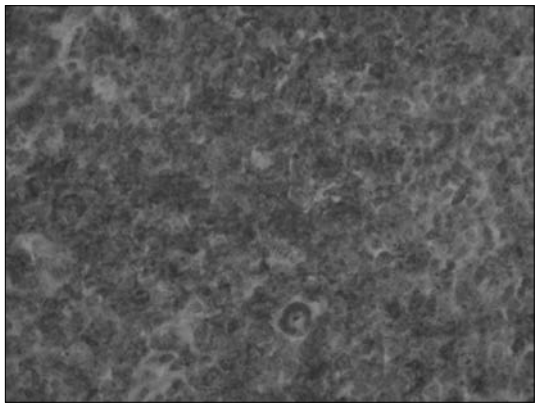
Bulgular: PD-1 ekspresyonu 16, PDL-1 ekspresyonu 19 olguda saptandı. EBER ise 40 olguda pozitif bulundu. Şekil 1'de EBV, Şekil 2'de RS hücresinde PDL-1 ve Şekil 3'te mikroçevrede PDL-1 ekspresyonu görülmektedir. PD-1 pozitif olguların yarısında EBER pozitif iken yarısında negatif idi. PDL-1 pozitif 19 olgunun ise 11'inde EBER negatif iken 8'inde pozitif bulundu (Tablo1). Klinik parametrelerle PD-1, PDL-1 ve EBER ilişkisinin daha ileri detayları incelenmektedir.



Şekil 1. EBV ISH



Şekil 2. RS hücrelerinde PDL-1 ekspresyonu



Şekil 3. Mikroçevrede PDL-1 ekspresyonu

Tablo 1: EBV, PD-1, PDL-1 ilişkisi

	PD-1 (-)	*PD-1 (+)*	*PDL-1 (-)*	*PDL-1 (+)*
EBER (-)	40	8	37	11
EBER (+)	31	8	31	8

EBV, PD-1, PDL-1 ilişkisi

Yorum: Bu çalışmada HL'da EBV ile PD-1 ve PDL-1 arasında önemli ilişki saptanmadı. Ancak gerek PD-1 gerekse PDL-1 'in olguların %18-20 kadarında saptanması, özellikle rezistan/relaps HL olgularında PD-1 veya PDL-1'yi hedefleyen monoklonal antikorların önemli bir seçenek olabileceğini telkin etmektedir. Erken Faz-I ve II çalışmalarda hemopoetik neoplazilerde PD-1 blokajının etkili olduğunun gösterilmiş olması ileriye yönelik umutları artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, EBV, PD-1

Abstract: 0212 SS-037

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'DA SSS TUTULUMU: SIKLIK, RİSK FAKTÖRLERİ VE PROGNOZU.

Hatime Arzu Yaşar[1], İbrahim Barışta[2], Hakan Göker[3], Salih Aksu[3], İbrahim Haznedaroğlu[3], Nilgün Sayınalp[3], Osman Özcebe[3], Haluk Demiroğlu[3], Yahya Büyükaşık[3]. *[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, [2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş-Amaç: Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma (ALL) ve Burkitt lösemi/lenfomada (BL) santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile ilgili bilgiler net iken; diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) sıklık, risk faktörleri, önleme ve tedavi ile ilgili bilgilerde belirsizlikler mevcuttur. Bu nedenle çalışmada DBBHL olgularında SSS tutulumunun sıklık, klinik tablo, risk faktörleri ve prognozunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 477 DBBHL hastasının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kategorik değişkenler ki kare testi, devamlı değişkenler Mann-Whitney U ve t testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Lojistik regresyon analizi kullanılarak, DBBHL için SSS tutulumunu predikte etmeye yarayan bir skorlama sistemi geliştirildi.

Bulgular: DBBHL için β2 mikroglobulin yüksekliği ve riskli ekstralenfatik tutulum (RELT) tanı anında; LDH düzeyi, ECOG performans skoru, bcl-2 diffüz boyanması ve RELT sadece izlemde SSS tutulumu açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. İzlemde SSS tutulumu risk skorlama sisteminde bu bağımsız risk faktörleri kullanıldı. Skorlama sistemini kullanarak izlemde SSS tutulumu geliştiren DBBHL hastalarını %100 duyarlılık ve %38,7 pozitif prediktivite ile belirleyebilmek mümkün idi. Tanı anında ya da relaps aşamasında SSS tutulumu gelişen tüm gruplarda ortanca sağkalım süresi bu komplikasyonu yaşamayan hastalardan daha kısa idi.

Sonuçlar: SSS tutulumu özellikle DBBHL'de kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle izlemde SSS tutulumu için risk faktörlerini belirlemek önemlidir. Bu çalışmada oldukça prediktif bir risk skorlama sistemi geliştirdik. Bağımsız bir hasta kohortunda teyit edilebilirse tanımlanan risk faktörleri bu açıdan önem taşımaktadır. Oluşturulan risk modeli bağımsız bir hasta kohortunda uygun bir çalışma ile teyit edilirse rutin pratikte uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma, SSS tutulum, risk faktörleri

Tablo 1. DBBHL

		İzlemde tutulum yok	*İzlemde tutulum var*	*Total*	*P değeri*
Adrenal bez tutulumu	Yok	422	41	463	<0,001
	Var	6	7	13	
Kemik İliği tutulumu	Yok	405	40	445	0,003
	Var	23	8	31	
Meme tutulumu	Yok	422	44	466	0,001
	Var	6	4	10	
Orbital-konjonktival bölge tutulum	Yok	427	45	472	<0,001
	Var	1	3	4	
Böbrek tutulumu	Yok	417	43	460	0,004
	Var	11	5	16	
Kas tutulumu	Yok	419	45	464	0,082
	Var	9	3	12	
Kemik tutulumu	Yok	392	39	431	0,02
	Var	36	9	45	
Pankreas tutulumu	Yok	408	43	451	0,091
	Var	20	5	25	
Vulva tutulumu	Yok	428	47	475	0,003
	Var	0	1	1	

*Testis, sinus, baş-boyun, paravertebral bölge, over, parotis bezi, nazal kavite, endometriyum, tiroid, kalp, cilt, akciğer, kolon, ince barsak, karaciğer, periton ve mide tutulumu SSS tutulumu ile ilişkili bulunmadı (p>0,1)

Tablo 2. Risk Modelinin Özellikleri

Toplam puan	*Hastalar içindeki oran*	*Pozitif prediktivite*	*Negatif prediktivite*	*Duyarlılık*	*Özgüllük*
> 9,5	31/144, %21,5	12/31, %38,7	113/113, %100	12/12, %100	113/132, %85,6

Abstract: 0493 SS-038

HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMALI HASTALARDA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ VE PET/BT İLE KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI VE KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.

Ali Eser[1], Tayfur Toptaş[1], Funda Pepedil Tanrıkulu[1], Güven Yılmaz[2], Bülent Kantarcıoğlu[3], Osman Kara[1], Işık Atagündüz[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]. *[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [2]Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [3]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Bu çalışmada yeni tanı Hodgkin Lenfoma (HL) ve Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) hastalarında tanı anında yapılan PET/BT ve Kemik iliği Biyopsisi (KİB) yöntemleriyle Kemik İliği Tutulumu'nun (KİT) karşılaştırılması, sonuçların kliniğe yansımasını ve kemik iliği tutulumunu belirlemede PET/BT'nin KİB'nin yerini alıp alamayacağını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmada geriye dönük olarak 149 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastaların 72'si HL, 77'si HDL idi. HDL hastaları saldırgan (n:50) ve yavaş seyirli (n:27) olarak 2 grupta incelendi. Saldırgan lenfoma grubunda Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL) hastaları (n:37) ayrıca değerlendirildi. Bu sonuçlara göre hastaların yaş ortancası HL için 38 (19-80), HDL için 57 (20-83) olarak belirlendi. HL hastalarının 39'u (%54.2), HDL hastalarının ise 48'i (%62.3) erkekti.

HL hastalarında KİT'nu göstermede PET/BT nin duyarlılık ve özgüllüğü %100, histolojinin ise duyarlılığı %46, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplandı.

YBBHL hastaları için PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %91 olarak hesaplandı. Bu oran KİB için duyarlılığı %84, özgüllüğü için ise %100 olarak hesaplandı.

Saldırgan lenfomalar olarak ele alındığında; duyarlılık PET/BT ve KİB için %78, özgüllük ise hem PET/BT hem de KİB için %72 olarak hesaplandı.

Yavaş seyirli lenfolamalar incelendiğinde; 27 yavaş seyirli lenfoma hastası tüm yöntemler ele alındığında duyarlılık PET/BT için %40, özgüllük ise %100 bulundu. Bu oranlar KİB için ise duyarlılık ve özgüllük %100 olarak belirlendi.

Yüzkırkdokuz HL ve HDL hastasının 69'u (%46) evre IV olarak belirlendi. Klinik evresi III olarak belirlenen 14 hastada, evre II olan 1 hastada, evre I olan 1 hastada PET/BT ile KİT saptandığından evre IV olarak yeniden evrelendi. Böylece evre IV hastaların oranı yeniden hesaplandığında 149 hastanın 85'i (%57) olarak belirlendi. Dolayısıyla evre IV hastaların oranında %11 artış oldu. Çalışmadaki hiçbir hasta sadece histolojik verilere dayanarak evre IV kabul edilmedi.

Sonuç: HL ve özellikle YBBHL'da olmak üzere PET/BT nin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle PET/BT kemik iliği tutulumunu belirlemede KİB'nin yerini alabilir. Fakat herhangi bir sakınca olmadığı sürece değerlendirmenin PET/BT ve KİB ile birlikte yapılası önerilir. Birbirini tamamlayıcı tekniklerdir. Yavaş seyirli lenfomalarda ve Mantle hücreli lenfoma'da ise FDG tutulum oranının düşüklüğü ve düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle KİB'nin yerine önerilmez.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği biyopsi, Lenfoma, PET/BT

Abstract: 0356 SS-039

BURKİTT LENFOMA VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA ARASINDA ORTAK ÖZELLİKLER TAŞIYAN SINIFLANDIRILAMAYAN AGRESİF B HÜCRELİ LENFOMALARDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL C-MYC İFADESİNİN MOLEKÜLER BULGULARLA UYUMU.

Hilal Özakıncı[1], Hale Kıvrak[1], Selami Koçak Toprak[2], Ebru Erol Uzunoğlu[3], Işınsu Kuzu[1], Gülşah Kaygusuz[1]. *[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Kastamonu Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi, Kastamonu*

Amaç: Myc DNA amplifikasyonu, hücre siklus kontrolü ve metabolizmasında rol oynayan bir protoonkogendir. Myc translokasyonu, Burkitt lenfomaların (BL) %90'ından fazlasında ve ayrıca Diffüz Büyük B hücreli lenfomalarda (DBBHL) %5-15 oranında bildirilmektedir. Güncel sınıflamada DBBHL ve BL'ın ortak özelliklerini taşıyan, sınıflandırılamayan B hücreli lenfoma başlığı altında bir 'Gri Zon Lenfoma (GZL)'tanımlanmıştır. GZL grubunda yer alan, Myc translokasyonu bulunduran olgularda prognozun kötü olduğu, klasik R-CHOP tedavisine yanıtın azaldığı da bilinmektedir. Klinik seyir ve tedavinin çok farklı olduğu BL, DBBHL ve GZL tipleri arasındaki ayırıcı tanı önem taşımakta ve BL'da doğru tanı izole myc translokasyonunun gösterilmesi ile mümkün olmaktadır.

C-Myc translokasyonunun gösterilmesi için en çok floresan in-situ hibridizasyon (FISH) kullanılmasına karşın, C-Myc mRNA ekspresyonunun gösterilmesi ve son dönemlerde ise immünohistokimyasal incelemeler yaygınlaşmaya başlamıştır.

Bu çalışmada amaç; bir bölümü daha önce kromojenik ISH ile C-Myc translokasyonu açısından değerlendirilen BL, DBBHL ve GZL olgularında immünohistokimyasal C-Myc ekspresyonunun araştırılması, CISH ve immünohistokimyasal ekspresyonların karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 1999-2004 yılları arasında değerlendirilen, CISH yöntemi ile C-Myc profili belirlenen BL, DBBHL ve GZL tanılı 28 hasta ve 2004-2014 yılları arasında tanı alan BL ve GZL tanılı 25 hasta olmak üzere toplam 53 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemeler, C-Myc profili belirlenen 28 olgu için makroarrey bloklar ve diğer olgular için rutin parafin bloklardan alınan kesitlerde yapılmıştır.

Bulgular: Olguların dağılımına bakıldığında; 27 olgu BL, 8 olgu GZL ve 18 olgu DBBHL tanılıdır. CISH ile C-Myc hibridizasyonu BL'da %89 (8/9), GZL'da %50 (1/2), DBBHL'da %76 (13/17) oranında saptanmıştır. C-Myc ekspresyonu %96 oranında (51/53) görülmüştür. CISH ile hibridizasyon saptanmayan BL tanılı 1 ve saptanan DBBHL tanılı toplam 2 olguda C-Myc ekspresyonu izlenmemiştir.

Sonuç: Bulgularımız C-Myc ekspresyonunun, translokasyonun gösterilmesinde sensitivitesi yüksek, spesifisitesi düşük bir bulgu olduğunu doğrulamaktadır. Ayırıcı tanı güçlüğü yaşanan olgularda; maliyeti düşük ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak immünohistokimyasal ekspresyona bakılması ve pozitif olgularda ISH ile doğrulamanın yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Burkitt Lenfoma ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma arasında ortak özellikler taşıyan sınıflandırılamayan Agresif B Hücreli Lenfoma, C-Myc

Abstract: 0289 SS-040

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI HASTALARDA BCL-2 VE MYC BİRLİKTELİĞİNİN PROGNOZA ETKİSİ.

Nilay Ermantaş[1], Hasan Mücahit Özbaş[1], Şule Yüzbaşıoğlu[1], Ceren Konca[2], Ümit Çobanoğlu[3], Murat Topbaş[4], Mehmet Sönmez[1]. *[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, [2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, [3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, [4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Trabzon*

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) patolojik, immunfenotipik, genetik ve klinik sonlanım açısından heterojen özelliklere sahip malign bir hastalıktır. DBBHL patogenezinde onkogenler ve tümör supresör genlerde meydana gelen değişikliler önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda BCL-2 ve MYC genlerine yönelik yapılan çalışmalarda, her iki gende yeniden düzenlenme varlığında sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiş ve bu histopatolojik özelliklere sahip lenfomalar double-hit lenfoma (DHL) olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmada DBBHL tanılı hastalarda DHL sıklığı ve bu durumun prognoza etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 2008-2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde DBBHL tanısı konulan 49 hasta alındı. Hastaların biyopsi örneklerinde bcl-2 ve myc antikorlarıyla immunhistokimyasal boyama yapıldı ve tümör hücrelerinde %30 ve üstünde boyanma pozitif kabul edildi. Aynı zamanda biyopsi örneklerinden önce RNA izolasyonu ardından cDNA elde edilerek PCR yöntemiyle bcl-2, myc ve kontrol geni olarak GAPDH çalışıldı. PCR sonucunda kontrol geni de kullanılarak biyolojik olarak anlamlı ekspresyon artışları hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 49 hastanın 27'si erkek, 22'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması 64±16 (30-96)

olup, 34 hasta (%69.8) 60 yaş üzerindeydi. Ann-arbor evrelemesine göre 33 hasta (%67,4) ileri evre (evre III-IV) ve IPI skoruna göre 30 hasta (%61.2) orta-yüksek riskli idi. İmmunhistokimyasal incelemede 28 hastada (%57.2) bcl-2 ve 2 hastada (%4.1) myc pozitifliği saptandı ancak bcl-2 ve myc birlikte pozitifliği saptanmadı. PCR analizinde 8 hastada (%16.3) bcl-2 ve 33 hastada myc (%67.3) pozitif bulunurken, 7 hastada (%14.3) bcl-2 ve myc birlikte pozitifti. PCR ile Bcl-2 ve myc değerlendirmenin sensitivite ve spesifitesi immünhistokimyasal değerlendirmeye göre daha yüksekti (sırasıyla %62.5-%43.9, %100-%87.5). DHL'lı hastaların total ve progresyonsuz sağkalım süreleri olmayanlara göre daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo).

Sonuç olarak, DHL tanısı koymada PCR yönteminin daha etkin olduğu, DHL'nin daha kötü prognoza sahip olduğu ve elde edilen sonuçların daha fazla hasta sayısıyla değerlendirilmesin uygun olacağı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bcl-2, Myc

Tablo 1. DHL'lı hastalarda sağkalım

	DHL (+)	*DHL (-)*	*p değeri*
Ortanca toplam yaşam süresi (ay)	15±6	44±11	0,113
Ortanca progresyonsuz yaşam süresi (ay)	10±6	25±12	0,179

Abstract: 0360 SS-041

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMA TEDAVİSİNDE ETKİN SEÇENEK: YÜKSEK DOZ METOTREKSAT, RİTUKSİMAB VE SİTOZİN-ARABİNOZİD'İN BİRLİKTE KULLANIMI. Pınar Ataca[1], Erden Atilla[1], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt[1], Gülşah Kaygusuz[2], Işınsu Kuzu[2], Muhit Özcan[1], Nahide Konuk[1], Osman İlhan[1]. *[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Giriş: Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomaları beyin parankimini, intraoküler kompartmanı, kranial sinirleri, leptomeninksleri veya spinal kordu tutan agresif seyirli non-Hogkin lenfomalardır. Günümüzde yeni tedavi stratejileriyle birlikte prognozları belirgin olarak iyileşmektedir.

Metod: 2006-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde primer SSS lenfoması tanısı konup Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında ve Ankara Özel Medicana Hastanesinde tedavi verilen 10 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Sağkalım analizinde Kaplan Meier Methodu ve Long-Rank analizi yapılmıştır. *P*<.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Bulgular: 10 hastanın 5'i kadın diğerleri erkek hastalardır. Tüm hastaların yaş ortalaması 53.40±14.45 (aralık:29-72), kadınların yaş ortalaması 60±9.8 (48-72 arasında), erkeklerin yaş ortalaması 46.8±16.2'dir (29-67 arasında). Performans durumlarına göre ECOG O, 1,2,3 sırayla 2,5,1 ve 2 hasta bulunmaktadır. En sık semptom 6 hastada görülen başağrısıdır; 2 hastada başdönmesi, 1 hastada hafıza kaybı ve 1 hasta bel ağrısıyla başvurmuştur. 10 Hastanın 5'i kraniotomi ile tanı alırken, 4 hastaya stereotaktik biyopsi yapılmış 1 hastada beyin omurilik sıvısının sitolojik incelemesiyle tanı konmuştur. Tanı sonrasında 4 hastaya total rezeksiyon yapılmış, 1 hastada debulking cerrahisi yapılmıştır. Tümör 5 hastada serebral/spinal parankimde tespit edilmiş iken 5 hastada derin beyin lokalizasyonludur. 8 hastada tümör infiltrasyonu olan bölgede ödem mevcutken, 7 hastada tümör bası bulgusu vardır. Beyinde multiple lezyon tespit edilen 7 hastamız vardır. SSS lenfoma tanısı konduğunda gönderilen ortalama serum LDH düzeyi 354 U/L'dir (102-555 U/L arasında). Hastalarımızın hepsi HIV negatiftir. 28 günde bir verilmek üzere 1. gün rituksimab 375mg/m^2/gün, 2.gün metotreksat 3.5gr/m^2 ve ARA-C 4.4gr/m^2/gün, 3.Gün ARA-C 4.4gr/m^2/gün tedavisi toplam 8 hastamıza verilmiştir. 8 hastadan 3 hasta 4 kür, 1 hasta 3 kür tedavi aldıktan sonra konsolidasyon amacıyla 1 hasta ise 2 kür aldıktan sonra progresyon nedeniyle siklofosfamid 4x1.5g/m^2, etoposid 4x250-400mg/m^2, karmustin 4x150-200mg/m^2 hazırlık rejimiyle yapılan otolog periferik kök hücre nakli sonrasında tam remisyonda izlenmektedir. Diğer 3 hasta tedavilerinin 1. ve 2. kürlerine devam etmektedir. 10 hastadan 2 hasta ise ECOG performans skorları 3 olması nedeniyle 1 kür metotreksat 3.5gr/m^2 ve radyoterapi (36-45 Gy) altıktan sonra exitus olmuşlardır. Rituksimab, Metotreksat ve ARA-C alan grupta OS ortalama 18.3±8,5 ay, metotreksat ve radyoterapi alan grupta 4.5±2.1 aydır (*P*<.05). EFS, Rituksimab, metotreksat ve ARA-C alan grupta ortalama 12±6.3 ayken; metotreksat ve radyoterapi alan grupta 1.5 ±0.7 aydır (*P*<.05).

Sonuç: Primer SSS lenfomalarında Rituksimab, Metotreksat ve ARA-C ve sonrasında otolog periferik kök hücre nakli sağkalım avantajı sağlayan önemli bir tedavi alternatifi olabilir.

Anahtar kelimeler: Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, Tedavi

Abstract: 0591 SS-042

R-CODOX-M/IVAC BURKİTT LENFOMA'DA DİĞER TEDAVİ REJİMLERİNDEN GERÇEKTEN ÜSTÜN MÜ?: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Erden Atilla, Uğur Şahin, Pınar Ataca, Atilla Uslu, Ekin Kırcalı, Berna Ateşağaoğlu, Gültekin Pekcan, Mustafa Merter, Mehmet Gündüz, Mehmet Özen, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Taner Demirer, Hamdi Akan, Günhan Gürman, Meral Beksaç, Osman İlhan, Nahide Konuk, Muhit Özcan. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: R- CODOX- M/IVAC protokolünün Burkitt lenfomada yaygın kullanılan birinci basamak tedavi rejimi olmasına rağmen, bu tedaviye dair yayımlanmış veriler oldukça kısıtlıdır. Bugüne dek sadece üç prospektif çalışma ile bir vaka serisi bildirilmiştir. Burada bizler de Burkitt lenfomada bizim merkezimizin tedavi deneyimlerini, özellikle R- CODOX- M/IVAC tedavisini sunacağız.

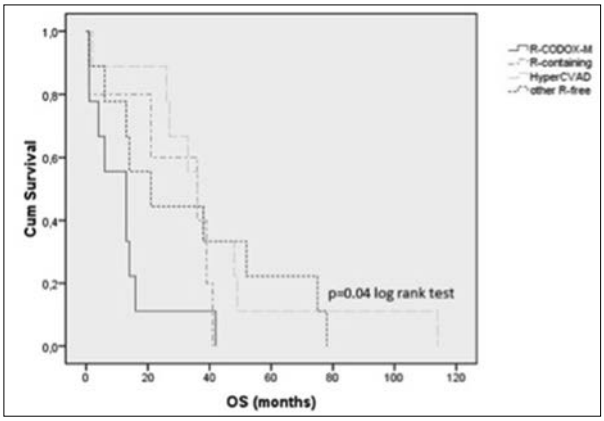
Yöntem: Ocak 2005 ile Haziran 2014 tarihleri arasında Burkitt lenfoma tanısı alan 35 hastanın dosyaları ve elektronik kayıtları geriye yönelik olarak taranmıştır.

Sonuçlar: Hastaların tanı anındaki yaş ortancası 40 (21-86) olarak saptandı. Erkek hastalar toplam hastaların %71,4'ünü oluşturuyordu (n=25). Hastaların %60,6'sında (n=20) evre IV, %27,3'ünde de (n=9) evre I hastalık mevcuttu. Hastaların %70,6'sında (n=24) ECOG performans skoru 3'ün altında, %58,6'sında da (n=17) Burkitt lenfoma risk skorlaması (tam cerrahi rezeksiyon şansı, evre, serum LDH düzeyi ve MSS tutulumu) 2'nin üstündeydi. Hastaların aldıkları tedavi rejimlerine göre dağılımı şöyleydi: 10 hasta R- CODOX- M/IVAC (%28,6), 5 hasta HyperCVAD (%14,3), 9 hasta R- CHOP (%25,7), 2 hasta R- CVP (%5,7), 1 hasta CALGB 10002 (%2,9) ve kalan 8 hastaya diğer rejimler (yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, vinkristin- prednizolon,

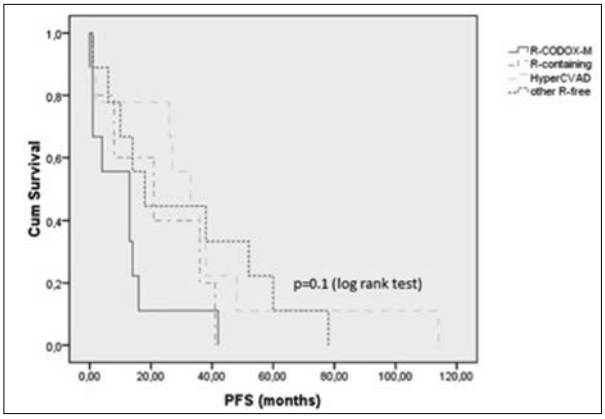
vb.). Toplam sağkalım (TS) ortancası 23,5 ay (1-114) ve progresyonsuz sağkalım (PS) ortancası 17 ay (0-114) bulunmuştur. 7 hastada (%20) relaps izlenmiş, 12 hasta (%34,3) kaybedilmiştir. R- CODOX- M/ IVAC grubu rituksimab içeren diğer rejimlerle (R- CHOP, R- CVP), HyperCVAD rejimiyle ve rituksimab içermeyen diğer rejimlerle hasta ve hastalık özellikleri ile TS ve PS açısından karşılaştırıldı. Dört grubun da hastalık evresi, ECOG performans skorları ve Burkitt lenfoma risk skorları benzerdi (sırasıyla 0,6, *P*=0,2 ve *P*=0,2). Ancak R-CODOX-M/ IVAC grubunda toplam ortanca sağkalım 13 ay (3,3-22,7) olup diğer tüm rejimlerden daha kısa bulunmuştur (*P*=0,04, log rank testi). Ortanca PS 13 ay (0,5- 25,5) olup bu değer de diğer rejimlerden daha kısadır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,1, log rank testi).

Yorum: Burkitt lenfoma en agresif matür B hücre orijinli lenfomalardan biri olup standart tedavisi üzerinde görüş birliği bulunmamaktadır. CODOX-M/IVAC en sık kullanılan rejimlerden biridir. Tedaviye Rituksimab eklemenin bu hasta popülasyonunda toplam sağ kalımı artırdığı bilinmektedir. Örneklem boyutlarının çok küçük olması ve çalışma düzeninin retrospektif olması gibi kısıtlılıkları olmasına rağmen; benzer hastalık özelliklerine sahip hastalarda R-CODOX-M/IVAC tedavisiyle görülen TS ve PS sürelerinin daha kısa olması göz önüne alınmalıdır. Güncel olarak kullanılan rejimlerin etkinliğinin kıyaslandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Burkitt Lenfoma, tedavi



Şekil 1 Tedavi grupları arasında toplam sağkalım karşılaştırması (P =0.04)



Şekil 2 Tedavi grupları arasında progresyonsuz sağkalım karşılaştırması (P=0.1)

Miyeloproliferatif Neoplazmlar ve Kronik Miyelositer Lösemi

Abstract: 0178 SS-043

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TEDAVİ DİRENCİNE KARŞI SFRP1 PROTEİNİNİN KULLANILMASI. Melek Pehlivan[1], Ceyda Çalışkan[1], Halil Ateş[2], Feriha Özkaya[3], Zeynep Sercan[1], Hakkı Ogün Sercan[1]. *[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, [2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Bilim Dalı, İzmir*

Amaç: Kronik Miyeloid Lösemide (KML) temel genetik bozukluk olarak tanımlanan BCR/ABL kimerik geni artmış tirozin kinaz aktivitesine sahip bir protein kodlar. Bcr/Abl proteininin kinaz özelliğini baskılayan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) hastaların büyük bir kısmında kronik fazda remisyonu sağlamaktadır. Ancak TKİ'ne karşı oluşan birincil ve ikincil direnç gelişimi hala önemli bir problemdir. İkincil direnç gelişiminde sıklıkla Bcr/Abl proteindeki mutasyonlar ya da ilacın hücre içine alımıyla ilgili problemler bildirilmekle beraber birincil direncin altında yatan nedenler tam anlaşılabilmiş değildir.

Lösemik kök hücrelerin, hematopoetik kök hücrelere benzer şekilde kendini yenileme özelliği kazandıklarını ve bu özelliğin Wnt/ß-katenin yolu ile doğrudan ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir. Bcr/Abl'in ß-katenini fosforilleyerek yıkımını engellediği ve ß-katenin'in de Bcr/Abl'in transformasyon sürecine katkı sağladığı literatürde bildirilmiştir. Bcr/Abl'in hedef alınarak oluşturulan tedavi stratejisinin ek hedefler ile desteklenmesi, hastalığın tedavisi açısından çok önemlidir. Bu amaçla Wnt/ß-katenin yolunun antagonisti olarak davranan sFRP1 proteini üzerinde çalışmalar gerçekleştirdik. Bu genin akut ve kronik lösemilerde, epigenetik olarak sessizleştiğine dair literatürde veriler bulunmaktadır.

Yöntem: Hipotezimiz, sFRP1 varlığının, TKİ'lerine karşı apoptotik duyarlılığı artırdığıdır. Bu amaçla çalışmamızda KML blastik faz hücre hatları olan ve BCR/ABL kimerik genini barındıran K562 ve MEG01 hücreleri kullanıldı. K562 hücresi sFRP1 genini ifade etmemekte, MEG01 hücresi ise sFRP1 genini doğal olarak ifade etmektedir. Amacımız K562 hücresini stabil olarak sFRP1 genini ifade eder hale getirmek, MEG01 hücresinde de sFRP1 proteinini baskılayarak her iki hücrenin TKİ'lerine verdikleri yanıtı belirlemekti. Stabil olarak sFRP1 ifade K562 oluşturmak için, sFRP1 ekspresyon vektörü ile K562 hücreleri stabil olarak transfekte edildi. MEG01 hücresinde ifade olan sFRP1, özgül sFRP1 antikoru kullanılarak baskılandı. sFRP1 ifade ettirilen K562 ve sFRP1 proteini baskılanan MEG01 hücrelerinde deney ve kontrol grupları 24 saat ayrı ayrı 0,5µM İmatinib, 0,01µM Dasatinib ve 0,1µM Nilotinib ile muamele edildi. Apoptotik değerlendirme annexin V kullanarak akım sitometre cihazında gerçekleştirildi.

Bulgular: Verilerimiz her deney ve kontrol için toplamda dokuz kez tekrarlanması ile elde edilmiştir.Deney gruplarının kontrollere göre apoptoz yanıt değişim sonuçları tabloda verilmiştir.

Sonuç: Bulgularımız sFRP1 varlığının, model olarak kullanılan KML blastik faz hücrelerinde, TKİ'lerine karşı duyarlılığı artırdığı hipotezimizi desteklemektedir. Hastalarda sFRP1 proteini ifadesinin analizi kısa

vadede hastaların kullanılacak TKİ'lerine verecekleri yanıtın belirlenmesinde bir belirteç olabilir. Uzun vadede ise sFRP1 proteininin tedavi destek amaçlı kullanımı için verilerimiz önemlidir.

Anahtar kelimeler: sFRP1, Tirozin Kinaz İnhibitörü, Wnt yolağı

Tablo 1. Apoptoz duyarlılık değişimi

	İmatinib	*Dasatinib*	*Nilotinib*
K562/Stabil sFRP1	%75 Artış	%43 Artış	%48 Artış
MEG01/ Nötralize sFRP1	%48 Azalış	%48 Azalış	%51 Azalış

Hücrelerin TKİ'lerine verilen apoptotik yanıt değişiminde sFRP1'in etkisi

Abstract: 0357 SS-044

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TEDAVİ DOZUNDAKİ NİLOTİNİB'İN FOLİKÜLOGENEZ VE SPERMATOGENEZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN SAĞLIKLI FARE MODELİNDE GÖSTERİLMESİ. Güldane Cengiz Seval[1], Sinan Özkavukçu[2], Murat Seval[3], Meltem Aylı[1]. *[1]Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ÜYTE Merkezi, Ankara, [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara*

Amaç: KML (Kronik myeloid lösemi), myeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasına yol açan bir hematopoetik pluripotent kök hücre hastalığıdır. KML hastalarının çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır ve bunların %46'sı 20-64 yaşları arasında tanı almaktadır. Ph(+) KML'nin günümüzdeki tedavisi tirozin kinaz inhibisyonuna dayanmaktadır. Literatürde tirozin kinaz inhibitörlerinin; potansiyel gonadotoksisite ve döllenme üzerindeki olası etkileri hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı sağlıklı fare modelinde nilotinib tedavisinin fertilite üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntem-Gereçler: Çalışmamızda Kobay Deney Hayvanları Laboratuarı'nda üretilen, 5 haftalık, ağırlıkları 20-22 g arasında değişen daha önce çiftleşmemiş 20'şer adet dişi ve erkek olmak üzere toplam 40 adet C57bI6 cinsi fare kullanıldı. Fareler cinsiyetlerine ve nilotinib verilip verilmemesine göre dört grup şeklinde sınıflandırıldı. Nilotinib grubundaki her fareye 0,4 mg nilotinib içme suyuna katılarak 2 ay süre ile verildi. Kontrol grubundaki farelere de ilaç içermeyen içme suyu verildi. Sakrifiye edilen farelerin ovaryumları ve testisleri tesbit edildi ve parafin bloklar hematoksilen eozinle boyandı.

Sonuçlar: Nilotinib grubunda; over yapısı düzensiz izlendi. Normal hiyerarşik düzenleri içerisinde gelişmişlik derecesine göre periferden medullaya doğru organize olması gereken foliküller, nilotinib grubunda seyrek ve dağınık olarak izlendi. Folikül sayılarında nilotinib verilen dişi fare grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlendi (268±110 vs. 170±60; p=0,03). Folikül dağılımlarına bakıldığında; primordiyal, sekonder ve tersiyer folikül sayıları nilotinib grubunda kontrol grubuna göre azalmış olmasına rağmen istatistiksel fark izlenmedi (p>0,05). Sadece primer folikül sayısı nilotinib grubunda isttaistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (168±56 vs. 68±25; p=0,02). Testislerin morfolojik görüntüleri kontrol ve nilotinib grupları arasında benzerdi. Tübülde veya intertisyel alanlarda patolojik bulgu izlenmedi. Kontrol ve nilotinib erkek fare grupları arasında seminifer tübüllerin çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (190,61±8,33 vs. 194,32±7,26; p=0,475). Kontrol ve nilotinib gruplarındaki farelerden alınan her seminfer tübül örneğinde spermatid veya spermatozoa olan aktif spermatogenez gözlendi. Spermatojenik aktivite indeksi her iki grupta da benzer bulundu (p=0.241).

Tartışma: Bu çalışmada; sağlıklı fare modelinde, KML tedavi dozunda ve uzun süreli nilotinib kullanılması ile folikülogenezin baskılandığını gösterdik. Çalışmamız; uzun süreli KML tedavi dozunda nilotinib kullanımının gonadogenez üzerine etkisini histopatolojik parametreler ile gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir. Ancak over rezervinin folikül sayısı ile eş zamanlı olarak hormonal ölçümlerle konfirme edildiği randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: folikülogenez, nilotinib, spermatogenez

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Abstract: 0358 SS-046

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN OLGULARIMIZDA FERTİLİTE. Pınar Ataca, Pervin Topçuoğlu, Selami Koçak Toprak, Sinem Civriz Bozdağ, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Nahide Konuk, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Osman İlhan, Günhan Gürman. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Hematopoietik hücre transplantasyonları sonrasındaki yaşam beklentisi destek tedavilerin gelişmesiyle günümüzde artış göstermiştir. Genç hastalarda fertilite prezervasyonu tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Bu çalışmada ünitemizde yapılan allogeneik kök hücre transplantasyonları sonrasındaki fertilite durumunu sunulmuştur.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 1989-2012 yılları arasında allogeneik kök hücre transplantasyonu yapılan 849 hastadan doğurganlık potansiyeli olan ve nakil sonrası 2 yıldan uzun süre yaşayan 122 hasta (%14) geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Fertil ve fertil olmayan grup karşılaştırılırken Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. P <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 122 hastanın 56'sı (%46) kadın, 66'sı (%54) erkektir. Allogeneik kök hücre naklinin gerçekleştiği yaş ortalaması kadınlarda 33.48±8.41 iken erkeklerde 32.85±7.92'dir. Hastalar ortalama 90,74±53,51 ay boyunca takip edilmişlerdir (aralık 18-237 ay). Kadın hastaların 6'sı (%11); erkek hastaların ise 16'sı (%24) olmak üzere toplam 22 hasta (%18) allogeneik kök hücre transplantasyonu sonrasında çocuk sahibi olmuştur. Çocuk sahibi olan kadın hastaların tümü normal yolla gebe kalırken, 2 erkek hastanın eşi tüp bebek yöntemiyle gebe kalmıştır. Erkek hastaların allogeneik hücre nakli sonrasında eşlerinin gebe kalması arasındaki süre ortalaması 68.5±27.5 ayken; kadın hastalarda bu süre ortalaması 63.3±35.5 aydır. Nakil öncesi çocuk sahibi olanların çoğunun tanısı kemik iliği yetmezliği ve kronik myeloproliferative hastalıktır. Bu duruma uygun olarak kemoterapi kullanımı daha az hastada gözlenmiştir (P=.005). Çocuk sahibi olan hastaların tamamının HLA uyumlu kardeş veya akraba vericisi olması nedeniyle akraba dışı vericiden nakil sıklığı az olduğu için fertiliteye etkisi henüz belirlenememiştir (Tablo 1). Hazırlık rejiminde total beden ışınlaması (TBI) veya myeloablatif protokol kullanımı, nakil sonrası graft versus host hastalığı (GvHH)

gelişimi sıklığının fertilite üzerine etkisi saptanmamıştır (*P* >.05). Ancak altta yatan hastalığın nüksünün fertilite üzerine olumsuz etkisi vardır (*P* =.04).

Sonuç: Kök hücre transplantasyonu öncesi alınan tedaviler gonadal hasara ve infertiliteye sebep olmaktadır. Doğurganlık çağında olan hastaların allogeneik kök hücre nakli öncesindeki tanıları, kullanılan kemoterapi rejimleri, primer hastalığın nüksü intertilitede rol oynamaktadır. Bu çalışmada, önceki çalışmaların aksine hazırlıkta myeloablatif veya TBI içeren rejimlerin seçimi, tranplantasyon öncesi radyoterapi, akut veya kronik gelişen GvHH ile infertilite ilişkili bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Allogeneik Kök Hücre Transplantasyonu, Fertilite

Tablo 1. Fertil olan ve olmayan hastaların özellikleri ve karşılaştırılması

Değişkenler	*Fertilite Var %(n=22)*	*Fertilite Yok %(n=100)*	*P*
Tanı			
Akut lösemi (AML, ALL, sek lösemi)	%10,8 (7/22)	%58 (58/100)	
Kronik MPH (KML, PMF)	%45,5 (10/22)	%28 (28/100)	0,005*
Kİ yetmezliği (AAA, PNH, MDS)	%22,7 (5/22)	%5 (5/100)	
Diğer (Lenfoma, Myeloma)	%0 (0/22)	%9 (9/100	
Akraba verici	%100 (22/22)	%96 (96/100)	1,0
Nakil öncesi kemoterapi –var	%72,7 (16/22)	%93 (93/100)	0,005*
Nakil öncesi radyoterapi - var	%0 (0/22)	%3 (3/100)	0,55
Hazırlık rejimi Myeloablatif	%95.5 (21/22)	%90 (90/100)	0.69
Hazırlık rejiminde TBI	%0.5 (1/22)	%12 (12/100)	0.46
Akut GvHH	%36,4 (8/22)	%38 (38/100)	0,89
Kronik GvHH	%54,5 (12/22)	%64 (64/100)	0,41
Hastalık nüksü	%0,09 (2/22)	%31 (31/100)	0,04*

Abstract: 0464 SS-047

NON-HODGKİN LENFOMA'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ BETA-2 MİKROGLOBULİN SEVİYESİ SAĞKALIM İÇİN ÖNGÖRÜCÜ BİR ETKENDİR.

Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Zafer Gülbaş[2]. [1]*Kocaeli Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli,* [2]*Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kemik İliği Nakli Merkezi, Kocaeli*

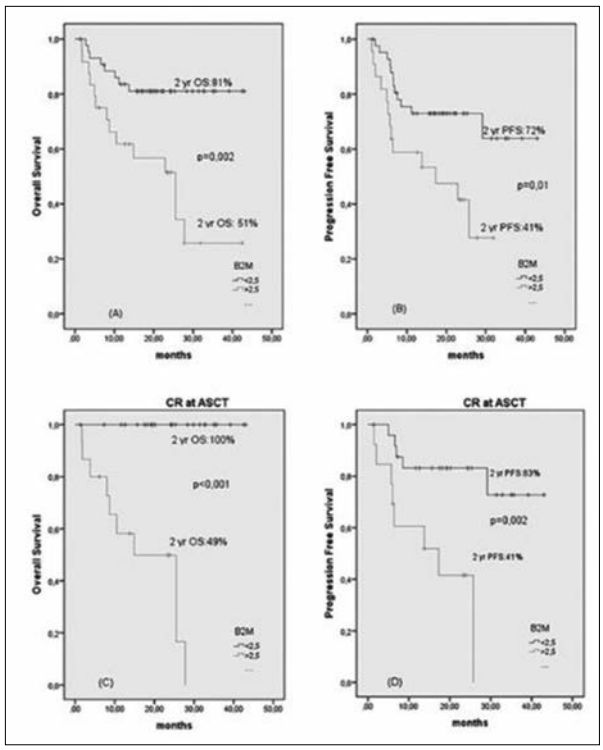
Giriş: Otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi relaps lenfomalarda ve birinci tam remisyonda etkinliği kanıtlanmış bazı lenfoma türlerinde (Mantle hücreli lenfoma, T hücreli lenfomalar,...) yerleşmiş bir tedavi yöntemidir. Ancak, otolog kök hücre naklinin (OKHN) yaygın kullanımına rağmen tedavi sonuçları halen değişkendir. Bu sebepten otolog kök hücre naklinde sağkalımı öngörücü faktörler açısında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Biz bu çalışmada merkezimizde otolog kök hücre nakli yapılan Non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında sağkalım analizi yapmayı ve sağkalım için öngörücü etkenleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Anadolu Sağlık Merkezi Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde Ağustos 2010 ve Ocak 2013 tarihleri arasında NHL tanısı ile OKHN yapılan 78 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların nakil öncesi aldıkları tedaviler, remisyon statüleri ve laboratuar değerleri kaydedildi. OKHN sonrası 100. gün PET veya BT yoluyla nakil yanıtı değerlendirildi. Tüm sağkalım analizinde nakilden herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen süre kullanılırken, progresyonsuz sağkalım analizinde nakilden progresyona ya da relapsa kadar geçen süre kullanıldı. Hastaların nakil öncesi Beta-2 mikroglobulin (β2m) değerlerine göre özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

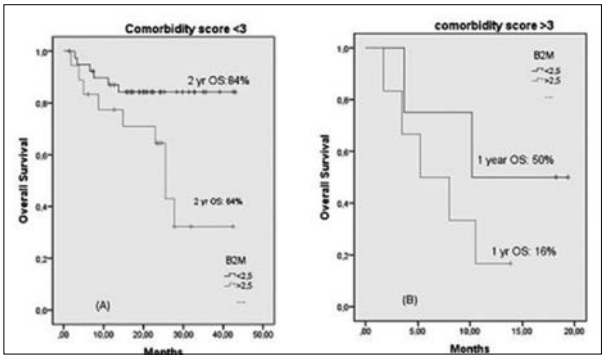
Bulgular: 2 yıllık tüm sağkalım %70 ve progresyonsuz sağkalım %60 olarak bulundu. 2 yıllık tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin univariate analizi Tablo 2'de gösterilmektedir. Multivariate analizde tüm sağkalım için 3 bağımsız kötü risk faktörü (β2m >=2,5mg/l, OKHN öncesi <TR, komorbidite endeksi >=3) ve progresyonsuz sağkalım için 3 bağımsız kötü risk faktörü (β2m >=2,5mg/l, komorbidite endeksi >=3, absolut lenfosit sayısı <1000/mm^3) tespit edildi. β2m <2,5mg/l ve β2m >=2,5mg/l olan hastalarda 2 yıllık tüm sağkalım istatistiksel olarak analmlı düzeyde farklı bulundu (81%, 51%, sırasıyla) (p=0,002). Benzer olarak, β2m <2,5mg/l olan hastaların 2 yıllık progresyonsuz sağkalımları β2m >=2,5mg/l olanlara göre anlamlı derecede yüksekti (72%, 41%, sırasıyla) (p=0,01).Ayrıca, yapılan analizde eğer hasta nakil öncesi tam remisyondaysa ve β2m<2,5mg/l ise 2 yıllık sağkalım %100 iken tam remisyondaki bir hastanın β2m >=2,5mg/l ise sağkalımın %49'a düştüğü görüldü (Şekil 1).

Sonuç: Nakil öncesi remisyon statüsünün sağkalım için önemli bir öngörücü etken olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ancak, çalışmamızda, hasta tam remisyonda olsa bile β2m yüksek ise sağkalımın yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada ilk kez lenfopeninin NHL hastalarında OKHN'de progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir kötü öngörücü etken olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, otolog kök hücre nakli, Beta-2 microglobulin



Şekil 1. Kaplan-meier sağkalım eğrileri (A) OKHN öncesi β2m >2,5mg/l ve β2m <2,5 mg/l olan hastaların tüm sağkalım eğrileri (p=0,002) (B) OKHN öncesi β2m >2,5mg/l ve β2m <2,5 mg/l olan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri (p=0,01) (C) OKHN sırasında tam remisyonda olan; β2m >2,5mg/l ve β2m <2,5 mg/l olan hastaların tüm sağkalım eğrileri (p=0,001) (D) OKHN sırasında tam remisyonda olan; β2m >2,5mg/l ve β2m <2,5 mg/l olan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri (p=0,002)



Şekil 2. Kaplan-meier sağkalım eğrileri (A) komorbidite skoru <3 ve β2m <2,5 mg/l ile komorbidite skoru <3 ve β2m>2,5 mg/l (B) komorbidite skoru >3 ve β2m <2,5 mg/l ile komorbidite skoru >3 ve β2m>2,5 mg/l

Tablo 1. β2m seviyelerine göre hasta özellikleri

	β2m <2,5	*β2m >2,5*	*p*
n(%)	44(63,8)	25(36,2)	
Medyan yaş(aralık)yıl	46(19-73)	57(30-72)	0,003
65 yaş üzeri hastalar (%)	3(6,8)	5(20)	0,12
Erkek/Kadın	29/15	20/5	0,21
Histoloji, hasta sayısı(%)	-	-	
DBBHL	25(56,8)	8(32)	
MHL	8(18,2)	7(28)	0,26
FL	2(4,5)	3(12)	
T hücreli lenfoma	9(20,5)	7(28)	
Tanı sırasında evre(%)	-	-	
I	7(16)	0(0)	
II	12(27,3)	2(8)	0,004
III	5(11,4)	10(40)	
IV	12(27,3)	8(32)	
Bilinmeyen	8(18)	5(20)	
Tanıdan OKHN kadar geçen süre, ay (aralık)	14(4-91)	11(6-80)	0,44
Nakil öncesi aldığı tedavi sayısı(farklı rejimler)	-	-	
1	14	2	
2	25	16	0,08
3	4	6	
4	1	1	
Nakil öncesi radyoterapi	-	-	
Evet	11	2	0,11
Hayır	33	23	
Birinci basamak tedaviye yanıt	-	-	
TR/PR	33	13	0,05
Refrakter	11	12	
OKHN'de remsiyon statüsü	-	-	
TR1 1. basamak sonrası	9(20)	2(8)	
TR1 >1 basamak sonrası	4(9)	4(16)	
PR1 1. basamak sonrası	4(9)	0(0)	0,33
PR1 >1 basamak sonrası	6(14)	5(20)	
Relaps sonrası TR	11(25)	10(40)	
Relaps sonrası PR	10(23)	4(16)	
OKHN sırasında komorbidite endeksi(%)	-	-	
<3	40(90)	19(76)	0,08
>=3	4(10)	6(24)	
OKHN sırasında laboratuar değerleri(%)	-	-	-
Yüksek LDH	21(48,8)	11(45,8)	0,81
Yüksek ESH	23(56,1)	15(65,2)	0,47
Yüksek ferritin	4(11,1)	6(37,5)	0,052
Düşük IgG	5(11,6)	11(50)	0,001
Anemi	33(73,3)	23(92)	0,006
Lenfopeni	24(53,3)	8(34,8)	0,14

Kısaltmalar: DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, **MHL:** Mantle hücreli lenfoma, **FL:** Folliküler lenfoma, **TR:** Tam remiyon, **PR:** Parsiyel remisyon, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **IgG:** Immunoglobulin G

Tablo 2. Değişkenlere göre tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım univariate analiz

	2 yıl Tüm sağkalım		*2 yıl Progresyonsuz sağkalım*	
	%	p	%	p
Tüm	70		60	
Yaş	-		-	
<65	72	0,03	62	0,31
>=65	55		46	
Cinsiyet	-		-	
Kadın	76	0,23	62	0,67
Erkek	67		60	
Histoloji	-		-	
DBBHL	66		53	
MHL	71	0,83	92	<0,001
FL	66		37	
T hücreli lenfoma	80		66	
Birinci basamak tedaviye yanıt	-		-	
TR/PR	72	0,83	63	0,22
Refrakter	65		54	
OKHN sırasında remisyon statüsü	-		-	
CR1 1. Basamak sonrası	92		91	
CR1 >1 basamak sonrası	67		62	
PR1 1. Basamak sonrası	60	0,23	60	0,33
PR1 >1 basamak sonrası	63		54	
Relaps sonrası TR	81		57	
Relaps sonrası PR	38		29	
OKHN sırasında remisyon statüsü	-		-	
TR	81	0,03	67	0,17
PR	59		45	
Komorbidite endeksi	-		-	
<3	76	<0,001	65	0,007
>=3	30		33	
OKHN öncesi LDH	-		-	
<225 IU/l	73	0,58	57	0,54
>=225 IU/l	66		61	
OKHN öncesi β2m	-		-	
<2,5mg/l	81	0,002	72	0,01
>=2,5mg/l	51		41	
OKHN öncesi ESH	-		-	
<30mm/h	80	0,02	64	0,6
>=30mm/h	55		56	
OKHN öncesi Ferritin	-		-	
<1000 ng/ml	76	0,08	73	0,003
>=1000 ng/ml	45		27	
OKHN öncesi IgG	-		-	
<600 mg/dl	54	0,05	33	0,007
>=600 mg/dl	74		71	
OKHN öncesi Hb	-		-	
<12g/dl	63	0,01	53	0,01
>=12g/dl	100		91	
OKHN öncesi absolut lenfosit sayısı	-		-	
<1.0 X109/l	57	0,18	46	0,01
>=1.0 X109/l	81		73	

Kısaltmalar: DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, **MHL:** Mantle hücreli lenfoma, **FL:** Folliküler lenfoma, **TR:** Tam remiyon, **PR:** Parsiyel remisyon, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **IgG:** Immunoglobulin G, **Hb:** Hemoglobin

Abstract: 0637 SS-048

HAPLOİDENTİK VE HLA EŞ ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARIN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.

Demet Çekdemir[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Cengiz Bal[3], İmran Dora[1], Bekir Koşan[1], Eda Er[1], Banu Sarıtaş[1], Neslihan Başkan[1], Serap Kural[1], Emel Güçyener[1], Türkan Özdaş[1], Neslihan Tiryaki[1], Zafer Gülbaş[1]. *[1]Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kemik İliği Nakil Merkezi, Kocaeli, [2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, [3]Osmangazi Üniversitesi, Bioistatistik Bölümü, Eskişehir*

Giriş: Birçok hematolojik malignite için HLA eş akraba donörden allojeneik hematopoetik kök hücre nakli

(HKHN) yapılması yaygın şekilde kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. Ancak olguların yalnızca %30-50'si HLA eş akraba donöre sahiptir. Bu nedenle tam uyumlu donörü olmayanlara akraba dışı donörden ya da kısmi uyumlu akraba donörden (haploidentik) HKHN yapılmaktadır. Çalışmamızda, HLA eş ve HLA kısmi uyumlu akraba donörden allojeneik HKHN yaptığımız nakil öncesinde remisyonda olan akut lösemi tanılı hastaların sonuçları sunulmuş ve karşılaştırılmıştır.

Materyal-Metod: Temmuz 2010 ile Mart 2014 tarihleri arasında remisyonda olan, allojeneik HKHN yapılan 119 akut lösemi tanılı hastanın verileri analiz edildi. T hücre deplesyonu yapılmadı. Hastalara ait karakteristik özellikler Tablo 1'dedir.

Bulgular: Gruplardaki hastaların karakteristik özellikleri benzerdi (Tablo 1). Ortanca takip süresi Haploidentik HKHN grubu için 13 (6-27) ay HLA eş HKHN grubu için 17 (8-28.25) aydı. Hastaların %96.6'sında engraftman gerçekleşti. Ortanca nötrofil ve trombosit engraftman süreleri haploidentik grupda HLA-eş gruba göre daha uzundu. Haploidentik grupda, HLA-eş gruba oranla dökümante edilmiş viral enfeksiyon sıklığı daha fazla idi (sırasıyla %65.3 vs %10, p=<0.001). Ortanca yatış süresi haploidentik grup için 35 gün iken HLA-eş grupta 28 gün idi (p=<0.001). Grupların relaps ve mortalite (100 günlük, 1 yıllık, 2 yıllık ve 3 yıllık) oranları benzerdi. Haploidentik HKHN ve HLA Eş HKHN grupları arasında, Hastalıksız Yaşam (p=0.67) ve Tüm Yaşam (p=0.59) açısından fark bulunmamıştır. Klinik sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız neticelerine göre, Haploidentik ve HLA eş Allojenik nakillerin hastalıksız yaşam ve toplam yaşam süreleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak Haploidentik nakilde nötrofil ve trombosit engrafman süreleri daha uzun olup, hastalar daha uzun süre hastanede yatmakta, daha fazla viral enfeksiyon, kronik GVHD görülmektedir. Haploidentik nakillerde, daha fazla immunsupresif kullanımı gerekmektedir. Siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil kombinasyonu GVHD profilaksisi için etkilidir. Bu kombinasyon rejimi ile T hücre deplesyonu olmadan Haploidentik HKHN yapılması, donörü olmayan bireylerde HLA eş nakile alternatif bir tedavidir. Viral enfeksiyonlar, GVHD sıklığı ve yatış sürelerinin uzun olması, Haploidentik nakilde maliyeti arttıran ve hasta yönetiminde tecrübeyi önemli kılan unsurlardır.

Anahtar kelimeler: Akut Lösemi, Haploidentik Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Allojeneik (HLA Eş) Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tablo 1. Hastaların Genel Karakteristik Özellikleri

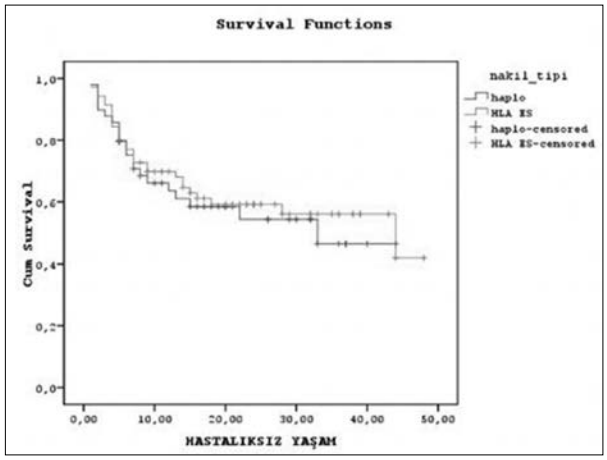
Değişkenler	*Haploidentik (n=49)*	*HLA-Eş (n=70)*	*p değeri*
Yaş[1]	37 (22-40)	35 (26.75-47.25)	0.396
Cins (K/E)	18/31	31/39	0.526
Tanı			
AML	39 (%79.6)	47 (%67.1)	0.199
ALL	10 (%20.4)	23 (%32.9)	
Kök hücre[1] (miü/kg)	7.9 (6.2-10.1)	6.1 (5.17-7.92)	0.001
İzlem süresi[1] (ay)	13 (6-27)	17 (8-28.25)	0.238

[1]; ortanca (%25-%75)

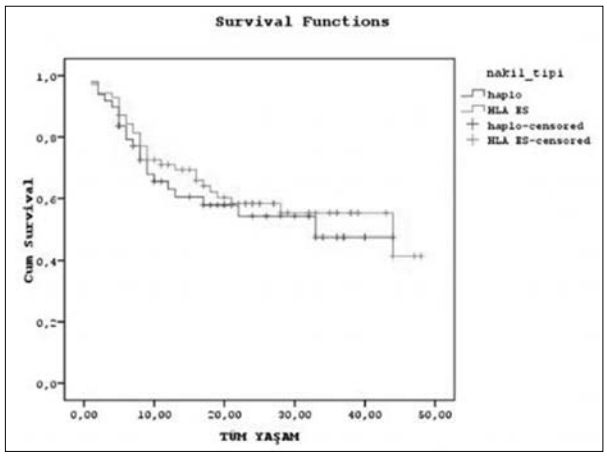
Tablo 2. Klinik Sonuçlar

Değişkenler	*Haploidentik (n=49)*	*HLA-Eş (n=70)*	*p değeri*
Nötrofil engraftman süresi, gün (range)[1]	18 (16.75-21)	16.5 (14-19)	0.003
Trombosit engraftman süresi, gün (range)[1]	17 (15-23.5)	15 (13-19)	0.011
Yatış süresi, gün (range)[1]	35 (28-50.5)	28 (24-33.25)	<0.001
Dökümante Bakteriyel enfeksiyon	16 (%32.7)	21 (%30)	0.915
Dökümante Viral enfeksiyon	32 (%65.3)	7 (%10)	<0.001
Kronik GVHD	26 (%60.3)	15 (%23.4)	<0.001
Fotoferez gereken GVHD	8 (%30.8)	3 (%21.4)	0.715
Veno-oklüziv hastalık	2 (%4.1)	1 (%1.4)	0.568
Relaps	12 (%25.5)	18 (%25.7)	0.982
Mortalite (100 gün)	4/49 (%8.2)	5/70 (%7.1)	1
Mortalite (1 yıl)	16/41 (%41)	17/61 (%27.9)	0.335
Mortalite (2 yıl)	10/25 (%40)	14/43 (%32.6)	0.722
Hastalıksız Yaşam (Ay)[2]	26.58±2.8	30.22± 2.5	0.67
Tüm Yaşam (Ay)[2]	26.97±2.7	30.74±2.4	0.59

[1]; ortanca (%25-%75) [2]; ortalama



Şekil 1. Hastalıksız Yaşam



Şekil 2. Tüm Yaşam

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

Abstract: 0702 SS-049

FAMİLYAL HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZLU HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: HACETTEPE DENEYİMİ. Burçin Beken, Selin Aytaç, Günay Balta, Barış Kuşkonmaz, Şule Ünal, Duygu Uçkan Çetinkaya, Mualla Çetin, Aytemiz Gürgey, Fatma Gümrük. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Familyal hemofagositik lenfohistiyositoz (FHL), otozomal resesif kalıtılan, kontrolsüz ve yetersiz immun yanıt ile karakterize bir hastalıktır. Altta yatan patoloji sitotoksik T lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin öldürme fonksiyonundaki bozukluk olup tek küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre naklidir. Bu çalışmada; Kasım 1994 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nde FHL tanısı konan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi, hastaların tedavi yanıtı, prognoz ve sağkalımlarına etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların ortanca tanı yaşı 18 ay olup, mutasyon çalışılan 37 hastanın 11'inde UNC13D, 10'unda PRF1, üçünde STX11 geninde mutasyon saptanmıştır. Tanı anında hastaların %44'ünde SSS tutulumu olup toplam beş hastada da spinal kord tutulumu gelişmiştir. HLH-1994 ve HLH-2004 tedavi protokolleri ile 24 hasta, ortanca 76 günde (dağılım:15-705 gün) remisyona girmiştir. Remisyona girme süresi üzerine etkili olabilecek faktörler incelendiğinde, ferritinin 1500 mg/dL'nin üzerinde olmasının remisyona girme süresini 3.1 kat uzattığı görülmüştür. Hastalar tanı aldıkları yaşa göre [Grup 1 (0-24 ay) ve Grup 2 (>24 ay)] iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında; Grup 1'deki hastaların tanı anında ferritin ve AST değerlerinin daha yüksek; lökosit, fibrinojen değerlerinin ve beş yıllık sağkalım oranlarının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca Grup 1'deki hastalardan hepatik tutulumu olan hastaların beş yıllık sağkalım oranları da hepatik tutulum olmayan hastalardan daha düşük saptanmıştr. On sekiz (%32) hastaya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştır ve HKHN yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %44 olarak bulunmuştur. Tüm gruptaki hastaların beş yıllık sağkalım oranı ise %25'tir.

Sonuç olarak; FHL'nin ölümcül seyirli bir hastalık olduğu ve tek küratif tedavi seçeneğinin HKHN olduğu görülmüştür. FHL düşünülen hastalarda genetik çalışma vakit kaybetmeden yayapılmalı, hastalar spinal kord tutulumu açısından daha detaylı incelenmeli, iki yaş ve altındaki hastalar, tanı anındaki ferritin değeri 1500 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar ve ayrıca spinal kord, kemik iliği ya da hepatik tutulumu olan hastalar prognoz açısından riskli grupta değerlendirilerek tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. FHL tanısı mutasyon çalışmalarıyla kesinleştirildikten sonra derhal uygun donör aranmaya başlanmalı ve hastalar remisyona girer girmez HKHN'ne yönlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Familyal hemofagositik lenfohistiyositoz, spinal kord tutulumu, hepatik tutulum

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

Abstract: 0671 SS-050

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA REMİSYON İNDÜKSÜYON KEMOTERAPİSİ SIRASINDA ORAL MUKOZİT GELİŞİMİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ. Abdurrahman Yiğit[1], Nil Güler[2], Piltan Büyükkaya[2], Düzgün Özatlı[2], Mehmet Turgut[2]. [1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun,* [2]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun*

Akut lösemi tedavisi sırasında sıklıkla oral mukozit (OM) gelişir. Bu çalışmada kemoterapi alan akut lösemi hastalarında OM gelişme sıklığını, OM gelişen hastaların kan ve mukozit yaralarında gelişen mikroorganizmaların tipini, mukozit gelişen ve gelişmeyen hastalardaki klinik ve laboratuar farlılıklarını ve risk faktörlerini analiz etmeyi amaçladık.

Çalışmaya Aralık 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında yeni tanı alan 72 (AML: 59 ve ALL: 13) erişkin hasta alındı. İndüksüyon tedavisi sırasında bir doktor ağız mukoza bulgularını WHO değerlendirmesine göre günlük olarak dosyalarına kaydetti. Değerlendirmede Evre 0: Herhangi bir klinik özellik yok; Evre 1: Mukozada ağrı, eritem; Evre 2: Eritem, ülser; katı gıda alımı var; Evre 3: Ülser; yalnızca sıvı gıda alımı var; Evre 4: Ağızdan beslenme mümkün değil. Daha sonra tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar OM gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, lösemi tipi, verilen kemoterapiler, kemoterapi sonrası ateşlerinin başlangıç zamanları, tam kan sayımı, albümin sonuçları, üreyen mikroorganizmalarla ilgili kültür sonuçları ile ilgili bilgiler kayıtlardan sağlandı.

72 hastanın 27 (%37)' sinde OM geliştiği, OM gelişen hastalarda mukozitin tedaviye başlandıktan ortalama 6.3 (2-16) ±3.4 gün sonra geliştiği ve ortalama 9.7 (3-22) ±5.8 gün boyunca devam ettiği saptandı. İki grup arasında sosyo-demografik özellikler, tanı, tedavi protokolü ve sigara içme durumları açısından anlamlı fark bulunmadı.

OM gelişen hastaların %14.8 (n:4)'sinde Evre 1, %40.7 (n:11)'sinde Evre 2, %29.6 (n:8)'sında Evre 3, %14.8 (n:4)'sinde ise Evre 4 Mukozit saptandı. OM gelişen 27 hastanın 23'ünde (85 %) oral mukozitin şiddeti > Evre 1 olarak değerlendirildi. Tüm hastalara (n=72) bakıldığında Şiddeti Evre 1'den büyük mukozit (n=23) gelişme oranı %31.9 olarak bulundu.

Nötropenide kalış süresi OM gelişen hastalarda ortalama 32 gün iken, OM gelişmeyenlerde ortalama 22 gündü (p=0,03). OM gelişenlerde ateş 7. gün çıkarken OM gelişmeyenlerde 4. gün ateş yüksekliği olmuştur (0,002).

Üreme olan mikroorganizmaların 12 mukozal ve 7 kan kültürü üremesi içindeki yüzdeleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Mukozal Candida albicans üreme oranı %8.3 idi. Bunun sebebi AML remisyon indüksüyonu sırasında uyguladığımız Posaconazole profilaksisi olabilir. OM gelişen hastaların %77.8'i AML idi.

OM gelişen hastalarda, tedavi öncesi serum albumin değerleri OM gelişmeyenlere göre daha düşük bulundu (p<0,001). Ayrıca OM gelişen grupta, mukozit gelişmeyene göre ölen hasta sayısının daha fazla olduğu saptandı (p=0,04).

Şiddetli mukozit (Evre 3-4) gelişen 12 hastanın 6'sı, hafif-orta mukozit (Evre 1-2) gelişen 15 hastanın 3'ü öldü.

Sonuç: Uzun süren nötropeni ve mortalite oranlarına bakarak OM gelişiminin kemoterapi alan hastalarda prognostik bir önemi olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca kemoterapi öncesi albümin değerleri düşük olanların OM açısından daha sıkı takip edilmesi gerekliliğini vurgulamak isteriz.

Anahtar kelimeler: Oral mukozit, kemoterapi, lösemi

Tablo 1. Mukozit gelişen hastalarda üreyen mikroorganizmaların dağılımı

	Oral lezyondan alınan örnekte üreme n=12	*Kandan alınan örnekte üreme n=7*
Pseudomonas aeruginosa	4 (33.3%)	
Streptococcus viridans	2(16.6%)	
Enteroccus faecium	2(16.6%)	
Candia albicans	1(8.3%)	
Acinetobacter baumannii	1(8.3%)	1(14.3%)
Morganella morganii	1(8.3%)	
Enterobacter cloacae	1(8.3%)	
Staphylococcus hominis		2 (28.5%)
ESBL Negatif E.coli		2 (28.5%)
Staphylococcus Epidermidis		1(14.3%)
Coagulase negative staphylococcus		1(14.3%)

Oral mukozit gelişen hastalarda üreyen mikroorganizmaların 12 mukozal ve 7 kan kültürü üremesi içindeki yüzdeleri

Miyeloproliferatif Neoplazmlar ve Kronik Miyelositer Lösemi

Abstract: 0678 SS-051

KML LÖSEMİK KÖK HÜCRESİ: TANIDA VE TKI TEDAVİSİ ALTINDA SİTOGENETİK/MOLEKÜLER YANIT DURUMUNDA BİLE VAR!. Atilla Uslu, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Erden Atilla, Aydın Öztürk, Klara Dalva, Osman İlhan. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Kronik myelositer lösemi (KML), hematopoietik kök hücrenin, 9 ve 22. kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyonla karakterize (t(9;22)(q34;q11)), klonal, habis hastalığıdır. Bu translokasyon, tirozin kinaz yapısındaki ürünü hastalığın patogenezinde rol oynayan bir protein olan bcr-abl füzyon geninin oluşumuna yol açmaktadır. Bununla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedavi sonucu sitogenetik yanıt elde edilmiş pek çok hastada hala bcr-abl pozitif hücrelerin varlığını sürdürmesi ise bcr-abl inhibisyonunun erken lösemik kök hücrelerinin tamamen yok edilmesini sağlayamadığını göstermektedir. Biz de yeni tanı ve/veya imatinib (400 mg/gün) ve/veya ikinci sıra TKI alan kronik evre hastalarda KML lösemik kök hücresinin varlığını ve kliniğe yansımasını göstermeye çalıştık.

Gereç-Yöntem: Etik kurul onayını takiben ortanca yaşı 50 (25-79) yıl olan 15 olgu (n=7 yeni tanı) çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular sitogenetik yanıta sahip ve kronik evrede olup, sadece 1 olgu ikinci sıra TKI (Nilotinib) almaktaydı. KML lösemik kök hücresi çalışması için takip eden klinisyenin tercihine göre kemik iliği (n=8, 2 yeni tanı ve 6 tedavi alan hasta) ya da perifer kan örneği (n=7, 5 yeni tanı ve 2 tedavi alan hasta) çalışıldı. Hastalardan elde edilen 100 mikrolitre örnek 10 mikrolitre IL-1 receptor accessory protein (IL-1 RAcP) (RD, USA) antikoru ile inkübe edildikten sonra CD38, CD45 ve CD34 (BD, USA) ile prosedüre uygun muamele edilerek Navios (BC, USA) cihazında veriler elde edilerek Kalua yazılımı ile analiz edildi. Bu amaçla CD34 pozitif olan hücreler seçilerek CD38 ifadesi taşıyan ve taşımayanlarda IL-1 RAcP varlığı araştırıldı.

Bulgular: Sayılan toplam hücre ortanca 1.000.000 (200.000-1.000.000) ve saptanan KML lösemik kök hücre sayısı ortanca 4 (0-35) bulundu. Lösemik kök hücre sayısı 0 olan iki olgu da halihazırda sitogenetik yanıta sahip, imatinib 400 mg/gün almakta olup bir tanesinde ise moleküler yanıt kaybı saptanmıştı. Tedavi altındaki olgularda lösemik kök hücre sayısı ortanca 3 (0-27) bulunurken yeni tanı olgularda ise bu sayı ortanca 8 (1-35) idi. İkinci sıra TKI alan bir olgunun lösemik kök hücre sayısı 2 olup klinik olarak diğerlerinden farklı bir seyri saptanmadı. Tedavi altındaki 8 olgudan, sitogenetik yanıta ek olarak major moleküler yanıta sahip olan 7 olgunun ortanca KML lösemik kök hücre sayısı 4 (0-27) iken moleküler yanıt kaybı olan tek olgunun ise 0'dı.

Sonuç: Tedavi altında olup sitogenetik/moleküler yanıta sahip olan olgularda, yeni tanı hastalara benzer şekilde KML lösemik kök hücresi saptanması önemli bir bulgu olarak durmaktadır. Çalışmamıza dahil olan hasta sayısının az olması, lösemik kök hücre varlığı ile hastaların moleküler yanıtları ve klinik/laboratuvar seyirleri ilişkisi hakkında istatistiki çıkarımlar yapmamıza engel olsa da devam eden projemize ait elde edilen ilk veriler KML'de halihazırda TKI kullanan hastalarda da eradike edilememiş bir lösemik öncül hücre varlığını net olarak ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik myelositer lösemi, lösemik kök hücre

Abstract: 0174 SS-052

MERSİN ÜNİVERSİTESİ'NDE TAKİP EDİLMİŞ OLAN KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA SAĞKALIM ANALİZİ. Erdinç Eren, Anıl Tombak, Mehmet Ali Uçar, Aydan Akdeniz, Eyüp Naci Tiftik. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin*

Amaç: Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2002-2014 yılları arasında takip edilen 66 KML hastası retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç-Yöntem: Hastaların genel özellikleri (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar), hastalık evresi, risk profili değerlendirildi. Birinci basamak (imatinib) ve ikinci basmak (nilotinib ve dasatinib) tedavilere 3,6,12,18 ve 24. aylarda ki yanıt oranları incelendi. Genel sağ kalım oranları ve erken remisyonun sağ kalım ve takiplerde ki remisyon kaybı ile ilişkisi araştırıldı. Gen mutasyonları ve ek sitogenetik anormallikler değerlendirildi.

Bulgular: Birinci basamakta imatinib tedavisi alan hastalarda 24. ay sonunda; %92,4, (n=61) tam hematolojik yanıt (THY), %82,7 (n=43) tam sitogenetik yanıt (TSY), %73 (n=46) tam moleküler yanıt (TMY) izlenirken, ikinci basamakta dasatinib alan hastalarda; %100 THY (n=10), %80 TSY (n=8), %70 TMY (n=7), nilotinib alan hastalarda; %95,2 (n=20) THY, %85,7 TSY (n=18), %80,9 TMY (n=17) sağlanmış olduğu görüldü. KML ilişkili sağ kalım oranları; 3 yılda %98,2, 5 yılda %93,5, 10 yılda %79,5 olarak değerlendirildi. Hastaların yanıt kriterleri ELN 2013, NCCN V3.2014 kılavuzlarına göre değerlendirildi. Toplam 25 hastada imatinib direnci

saptandı. 10 hastada mutasyon analizi yapıldı ve bunlar arasında 1 hastada F317L mutasyonu saptandı. Erken remisyon (3.ay ve 6.ay) sağlanmış olan hastalar tüm hastalarla karşılaştırıldığında; remisyon kaybı oranları arasında anlamlı fark saptanmazken (p=0,89, p=0,57), 5 yıllık sağ kalım oranları erken remisyon sağlanmış olan hastalarda daha yüksek saptandı (3. ayda %100, 6. ayda %96,6). 3 hastada philadelphia + ek sitogenetik anormallik (trizomi 8+trizomi 3, delesyon 3q21, izokrom 17q10) saptandı. Trizomi 8 + trizomi 3 mutasyonları olan hastada; imatinib tedavisi ile 15. ayda tam remisyon geliştiği görüldü. 120 aylık takipte relaps izlenmedi. Delesyon 3q21 saptanan hastada; imatinib tedavisi ile 6. ayda tam remisyon sağlandı. 24 aylık takiplerde relaps gelişmedi. İzokrom 17q10 mutasyonu saptanan hastada veri yetersizliği sebebiyle remisyon süresi değerlendirilemedi. İmatinib tedavisi ile tam remisyon sağlandı. Takiplerin 78. ayında sekonder direnç geliştiği izlendi. Nilotinib tedavisi ile remisyon sağlandı. 90 aylık takipte ölüm izlenmedi.

Sonuç ve Tartışma: KML hastalarında imatinib tedavisi ile birinci basmakta literatür ile uyumlu olarak yüksek başarı oranları sağlanmış olmakla beraber imatinib dirençli hastalarda nilotinib ve dasatinib tedavileri ile remisyon oranları literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha yüksek izlenmiştir. Bunun sebepleri arasında imatinib yanıtsız hastalarda tedavi uyumsuzluğu ve ilaç etkileşimlerinin yeterince sorgulanmamış olabileceği düşünülmektedir. 3. ve 6. aylarda sitogenetik ve moleküler remisyon sağlanmış olan hastalarda yüksek sağkalım oranları saptanmış olup, bu durum erken remisyonun sağkalım üzerine olumlu etkilerini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid Lösemi, Philadelphia kromozomu, Tirozin kinaz inhibitörleri

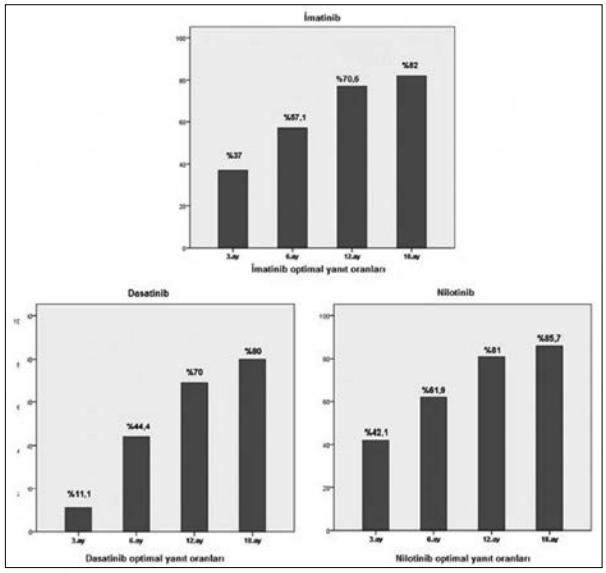
Tablo 1. Hasta özellikleri

Yaş	52,83 ± 18,2 (18-80)
Cinsiyet	
Erkek	33 (%50)
Kadın	33 (%50)
Hastalık Fazı	
Kronik Faz	61 (%92,5)
Akselere Faz	4 (%6)
Blastik Faz	1 (%1,5)
Trombosit ve Lökosit sayıları	
Lökosit Sayısı (x 109/L)	107,5 (9 – 633)
Trombosit Sayısı (x 109/L)	348 (102 – 1979)

Tablo 2. İmatinib tedavisi 24. ay yanıt oranları

Hematolojik Yanıt	
Tam hematolojik yanıt	%92,4 (n=61)
Yanıtsız	%7,6 (n=5)
Sitogenetik Yanıt	
Tam sitogenetik yanıt	%82,7 (n=43)
Kısmi sitogenetik yanıt	%7,7 (n=4)
Minör sitogenetik yanıt	%5,8 (n=3)
Yanıtsız	%3,8 (n=2)
Moleküler Yanıt	
Tam moleküler yanıt	%73 (n=46)
Majör moleküler yanıt	%14,3 (n=9)
Yanıtsız	%12,7 (n=8)

Hematolojik, moleküler ve sitogenetik yanıt kriterleri ELN 2009,2013, NCCN V3.2014 kılavuzlarına göre değerlendirildi. 3 hasta moleküler yanıt, 14 hasta ise sitogenetik yanıt değerlendirmesi için verilerin yetersiz olması sebebiyle değerlendirilmeye alınmadı.

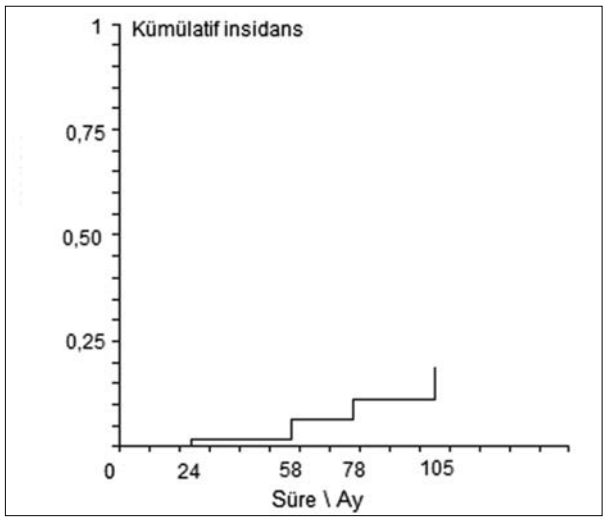


Şekil 1. İmatinib, Dasatinib ve Nilotinib Optimal Yanıt Oranları
Birinci basamak tedavide KML tanısı alan 66 hastanın hepsine imatinib tedavisi başlanmıştı. ikinci basamak tedavide 11 hastaya dasatinib, 21 hastaya nilotinib tedavisi verilmişti.

Tablo 3. Yıllara göre KML ilişkili sağkalım oranları

Yaşam süresi (ay)	*Risk altındaki hasta sayısı*	*Sağkalım oranı*
12	61	%100
24	55	%98,18
36	45	%98,18
48	36	%98,18
60	24	%93,72
72	20	%93,72
84	14	%88,76
96	13	%88,3
108	8	%81,03
120	7	%81,03

Hastaların medyan takip süresi 58,23 ± 38,2 (5-132) ay olarak değerlendirildi. Takiplerde toplam 7 hastada ölüm görülmüştü. 4 hastada KML ilişkili ölüm izlenirken, 2 hastada solid organ malignitesi (akciğer adenokarsinom ve akciğer müsinöz karsinom), 1 hastada kronik böbrek yetmezliği + kalp yetmezliği ilişkili akciğer ödemi ve solunum yetmezliği sebebiyle ölüm izlenmişti. KML ilişkili genel sağkalım oranları, 3. yılda %98,2, 5. yılda %93,6, 10. yılda %81 olarak değerlendirildi.



Şekil 2. KML ilişkili mortalite/kümülatif insidansı

Abstract: 0682 SS-053

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ VE POLİSTEMİA VERA TANILI HASTALARDA JAK2V617F ALLEL YÜKÜ İLE TROMBOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Mehmet Şevki Uyanık[1], Gülsüm Emel Pamuk[1], Mehmet Baysal[2], Muhammet Maden[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]. [1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne,* [2]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne*

Giriş: Esansiyel Trombositoz (ET) ve Polistemia Vera (PV) en sık gözlenen kronik miyeloproliferatif neoplazilerdir (KMPN). KMPN'lara en fazla eşlik eden mutasyon JAK2 V617F mutasyonudur. KMPN'lerde JAK2 V617F mutatsyon durumuna ek olarak trombotik komplikasyonlardan sorumlu pek çok neden vardır.

Gereç-Yöntem: Trakya Üniversitesi Hematoloji BD'ca Ocak 2002-Ocak 2014 tarihleri arasında değerlendirilen ET ve PV tanılı ve bu zaman aralığında JAK2 mutasyonu gönderilerek ET ve PV tanısı alan 82 hastanın medikal bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı Dünya Sağlık Örgütü 2008 kriterlerine göre konuldu. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve JAK2 V617F mutasyon durumları değerlendirildi. Çalışmamızın amacı ET ve PV'da JAK2 V617F mutasyon allel yükünün tromboz üzerine etkilerini araştırmaktır.

Sonuçlar: 82 hastanın %64.6'sı (n=53) ET, %35.4'sı (n=29) PV tanısı aldı. Tanı esnasında ortalama yaş 58.8±13.7 (26-85) idi. Ortalama hastalık süresi 58.66±36.1 (12-180) aydı. Hastaların %63.4'ü (n=52) JAK2 V617F pozitifti. Tanı öncesinde tromboz geçiren hastalarda tromboz ile tanı arasındaki ortalama zaman 37.2±37.5 aydı, ve tanıdan sonra tromboz geçirenlerde tanı tromboz arası ortalama zaman 23.2±22.1 aydı. Hastaların %40.2'si (n=33) trombotik atak geçirdi. Hastaların %6.1'i (n=5) hem tanı öncesi hem de tanı sonrası; %24.4'ü (n=20) sadece tanı öncesi, %9.8'i (n=8) sadece tanı sonrası tromboz geçirdi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda total trombotik atak mevcudiyeti JAK2 V617F olan hastalarda daha belirgin olacak şekilde JAK2 V617F negatif olanlara göre daha fazlaydı (p<0.0001). Tanı öncesi tromboz mevcudiyeti JAK2 V617F mutasyonu olanlarda Wild tip olanlara göre belirgin daha fazla saptandı (p=0.001).

Tanı öncesi ve sonrası tromboz yeri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Tanı öncesi venöz trombüs mevcudiyeti JAK2 durumuna göre değişmemekle birlikte, arterial trombüs JAK2 pozitif grupta belirgin olarak fazlaydı (p=0.03). Tanı sonrası trombüs mevcudiyeti JAK2 pozitif ve negatif gruplarda benzerdi (p=0.06; venöz trombüs için p=0,08, arterial trombüs için p=0,057). Tablo 2 JAK2 allel yükü ile trombüsün zamanlaması ve yeri gibi özelliklerini özetlemektedir. Arteryal trombüs JAK-2 allell yükü 12.6-50%olan grupta belirgin olarak daha yüksek saptandı (p=0.001). Bu allel yükü da tüm trombotik komplikasyonlar, allel yükü %31-50 olan bir hastada saptanan venöz tromboz haricinde arteryaldi.

Yorum: Yaptığımız literatür taramasına göre çalışmamız JAK2 V617F allel yükünün tedavi öncesi ve sonrasındaki etkilerinin farklı olduğunu ve tedavi sonrasında JAK2 V617F allel yükünün tromboz üzerine etkisinin az olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız doğrultusunda özellikle tanı sonrasında tromboz üzerine JAK2 V617F mutasyonunun etkisinin az olması nedeniyle, klinisyenlerin özellikle tanı sonrasında hastaların sekonder risk faktörelerini daha yakından takip etmelerini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloproliferatif neopolaziler, JAK2 V617F, allel yükü

Tablo 1. Ph- Kronik Miyeloproliferatif Neoplazilerin Sosyo-Demografik Özellikleri

	Tüm KMPN	ET	PV	p
Yaş	58.5±13.7	60.2±13.4	55.4±13.9	0.13
Hastalık Süresi	58.6±36.1	65.3±38.1	46.6±29.3	0.02
Sigara Durumu	97.5±145.0	70.6±133.7	153.6±154.0	0.01
HT	50.7±64.2	44.8±60.6	61.7±70.5	0.27
DM	88.5±43.4	69.0±20.4	108.0±54.5	0.22
DB	13.2±2.2	13.2±2.2	13.3±2.5	0.95
TÖT.	23.2±22.1	25.2±17.8	20.0±29.8	0.87
TST.	37.2±37.5	38.2±38.3	35.8±38.3	0.69

KMPN: Kronik miyeloproliferatı neoplaziler, **ET:** Esansiyel trombositoz, **PV:** Polistemia Vera, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetus mellitus, **DB:** Dalak Boyutu, **TÖT:** Tanı Öncesi Tromboz, **TST:** Tanı Sonrası Tromboz.

Tablo 2. Tromboz ile JAK2 V617F Mutasyon Burden'ın ilişkisi

	TT	TBD	TAD
0	3 (10%)	2 (6.7%) [50% A/50% V]	2 (6.7%) [50% A/50% V]
0-12.5 %	6 (75%)	5 (62.5%) [60% A/40% V]	3 (37.3%) [66.6% A/33.3% V]
12.6-30 %	6 (54.5%)	4 **(36.4%) [100% A]**	3 **(27%) [100% A]**
31-50 %	11 (55%)	11 **(55%) [90.9% A/9.09% V]**	1 **(5%) [100% A]**
51-77 %	4 (50%)	2 (25%) [50% A/50% V]	2 (25%)[50% A/50% V]
78-100 %	3 (60%)	1 (20%) [100% A]	2 (40%) [100% A]

A: Arteryal tip tromboz, **TT:** Total tromboz (=tromboz geçiren hasta sayısı), **TÖT:** Tanı öncesi tromboz, **TST:** Tanı sonrası tromboz, **V:** Venöz tip tromboz.

Multiple Miyelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

Abstract: 0647 SS-054

MULTİPL MYELOMDA KEMİK HASTALIĞININ TESPİTİ: BT İLE FDG-PET'İN KARŞILAŞTIRILMASI.

Funda Pepedil Tanrıkulu[1], İhsan Nuri Akpınar[2], Fuat Dede[3], Işık Kaygusuz Atagündüz[1], Tayfur Toptaş[1], Ali Eser[1], Osman Kara[1], Toluy Özgümüş[1], Aslıhan Sezgin[1], Tülin Fıratlı Tuğlular[1], [1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,* [2]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,* [3]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul*

Amaç: Multipl myelom ilişkili kemik hastalığının değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ile F18-Fluorodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET)'in karşılaştırılması ve PET/BT filmlerinin yorumlanmasında nükleer tıp uzmanı ve radyolog arasındaki uyumun araştırılması.

Yöntem: MM tanısı ile polikliniğimizde takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ocak 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında merkezimizde PET/BT çekilmiş olan kemoterapi almamış, yeni tanı multipl myelom hastaları çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların PET/BT filmleri nükleer tıp hekimi tarafından ve PET/BT'nin BT filmleri deneyimli bir radyolog tarafından yeniden değerlendirildi. Osteolitik lezyonlar ve FDG tutulumları kaydedildi. Fokal kemik lezyonlarının tespitinde BT ve FDG-PET'in pozitiflik oranları karşılaştırıldı. Ayrıca bu lezyonlar için radyolog ve nükleer tıp uzmanının değerlendirmeleri arasındaki uyum analiz edildi.

Bulgular: Toplam 22 (14 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda BT ve FDG-PET'in pozitiflik oranları sırasıyla %86.4 ve %68.2 idi (Tablo 1). Buna göre, FDG tutulumu olan tüm fokal kemik lezyonları PET/BT'nin BT filmlerinde tespit edilirken, bazı hastalarda BT'de tespit edilen osteolitik lezyonların FDG tutulumu olmadığı ve BT olmaksızın FDG-PET ile görüntülenemediği görüldü. Öte yandan, nükleer tıp hekiminin değerlendirmesi sonucu vakaların 68.2'sinde osteolitik lezyon saptandı. Aynı hastalar radyolog tarafından değerlendirildiğinde bu

oran %86.4 idi. Radyolog gözüyle pozitif kabul edilen 4 vaka (%18), nükleer tıp hekimi gözüyle negatif rapor edildi (Tablo 2). İki değerlendirme arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.023).

Sonuç: Multipl myelomda kemik tutulumunun tespiti için BT ile görüntüleme, FDG-PET'e kıyasla daha fazla hastada pozitif sonuç vermektedir. Ayrıca PET/BT'nin BT filmleri radyolog tarafından değerlendirildiğinde daha fazla hastada tutulum saptanmaktadır. Kemik hastalığının varlığı multipl myelomda tedavi kararını etkileyen önemli bir bulgudur. Bu nedenle, FDG-PET ile yapılacak görüntülemeye her zaman BT'nin eklenmesi ve PET/BT çalışmasını yapan nükleer tıp ekibine bir radyologun dahil edilmesi sağlanmalıdır. Öte yandan, mevcut çalışmamızın vaka sayısının azlığı sonuçlarımızın doğrulanması için daha büyük çalışmaları gerekli kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, BT, FDG-PET

Tablo 1. FDG-PET ve PET/BT'nin BT filmlerinin fokal kemik lezyonları için pozitiflik oranları

N=22	*FDG-PET pozitif n=15*	*FDG-PET negatif n=7*
BT pozitif n=19	n=15	n=4
BT negatif n=3	n=0	n=3

Tablo 2. Osteolitik lezyonların değerlendirilmesinde nükleer tıp hekimi ve radyolog arasındaki uyum

N=22	*Nükleer tıp hekimi pozitif n=15*	*Nükleer tıp hekimi negatif n=7*
Radyolog pozitif n=19	15	4
Radyolog negatif n=3	0	3

Abstract: 0621 SS-055

MULTİPL MYELOM TANILI OLGULARDA OPKHN SONRASI KLİNİK YANIT İLE PET YANITININ YAŞAM GÖSTERGELERİNE ETKİSİ: İKİ FARKLI EŞİK DEĞERİNİN KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI.

Meral Beksaç[1], Mehmet Gündüz[1], Mehmet Özen[1], Şule Mine Bakanay Öztürk[2], Özlem Küçük[3], Elgin Özkan[3]. *[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Bilim Dalı, Ankara*

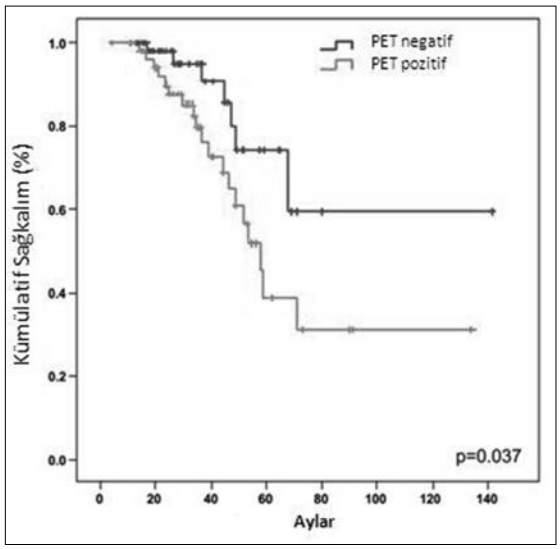
Amaç: Pozitron Emisyon Tomografi (PET) multipl myelomda M proteini ölçümünün ötesinde yanıt değerlendirmede faydalı bir araçtır. PET sonucunun uluslararası kabul gören bir yanıt kriteri olabilmesi için negatif eşik değerin bağımsız araştırıcılar tarafından araştırılması gereklidir. Bu ileriye dönük çalışma ile PET'in Zamagni ve arkadaşları tarafından bildirilen 4,2 SUV max değeri ile bizim çalışma verilerimize dayanılarak bulunan 3,35'ün prediktif değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Multipl myelom tanısı almış, OPKHN yapılmış, nakil öncesi veya sonrası PET çekilmiş 139 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların ortanca yaşı 56,5 ±8,7 olup erkek hasta sayısı 79(%57), kadın hasta sayısı 60(%43) idi. Hastaların özellikleri, ISS evre I/II/III: 50/55/34 hasta vardı. Böbrek yetmezliği %10,8, kemik tutulumu %90,6, del 13q %40,9, t (4;14) ve/veya p53 %26,5, LDH yüksekliği %12,9 hastada saptandı. Hastaların %73,4'ünün indüksiyon rejiminde Bortezomib kullanıldı. Nakil öncesi %52,9 olan çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) oranı nakil sonrası ÇİKY oranı %77,5'a yükseldi. Toplam sağkalım(TS) ortanca 33 ay (4,2-141 ay) olarak hesaplandı. Veriler PASW istatistik programı ile analiz edildi.

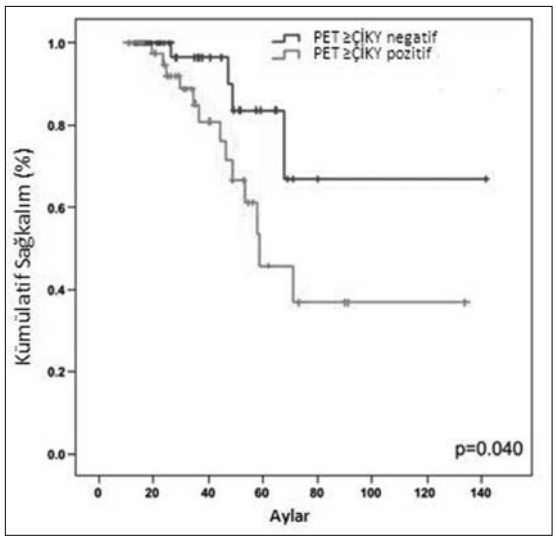
Tablo 1. İki Farklı PET suv Max Değerinin, Yaşama Katkılarının Karşılaştırılmaları

	PET eşiği 4.2	*PET eşiği 4.2*	*PET eşiği 3.35*	*PET eşiği 3.35*
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
<KY	2	0	2	0
KY	15	5	9	11
ÇİKY	39	14	31	22
TY	22	14	15	21
<ÇİKY	17	5	11	11
3 ÇİKY	61	28	46	43
< TY	56	19	42	33
3 TY	22	14	15	21
3 yıllık İS	%45.8	%25.6	%48.9	%28.9
3 yıllık TS	%91.6	%76.1	%94.9	%79.5

İS: ilerlemesiz sağkalım, **TS:** toplam sağkalım, **KY:** kısmi yanıt, **ÇİKY:** çok iyi kısmi yanıt, **TR:** Tam yanıt



Şekil 1. PET pozitif ve negatif hastalarda toplam sağkalım eğrileri



Şekil 2. Çok iyi kısmi yanıtlı PET pozitif ve negatif hastaların sağkalım eğrileri

Abstract: 0574 SS-056

ANKAFERD BLOOD STOPPERİN İN VİTRO OLARAK MULTİPL MİYELOM HÜCRE DİZİLERİ VE İN VİVO OLARAK PLAZMOSİTOM OLUŞTURULMUŞ BALB/C FARELER ÜZERİNE OLAN ANTİ-KANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ.

Ferit Avcu[1], Mustafa Güner[2], Muammer Mısırcı[2], Pınar Elçi[3], Meral Sarper[3], Mükerrem Safalı[4], Hakan Göker[5], İbrahim C. Haznedaroğlu[5]. *[1]GATA Hematoloji Bilim Dalı; Kanser ve Kök Hücre Araştırma Ks., Ankara, [2]GATA Tıp Fakültesi, Ankara, [3]GATA Kanser ve Kök Hücre Araştırma Ks., Ankara, [4]GATA Patoloji Bilim Dalı, Ankara, [5]Hacettepe Universitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Ankaferd Blood Stopper (ABS®), Thymus vulgaris, Glycyrrhiza glabra, Vitis vinifera, Alpinia officinarium ve Urtica dioica adlı bitkilerden elde edilmiş kanama durdurucu karışım olup, Türkiye'de kanamaların kontrolünde kullanılmak üzere onay almış bir üründür. ABS'in kanama durdurucu etkileri ile birilikte yara iyileştirme, anti-inflamatuvar ve sitotoksik etkisi olduğu da bilinmektedir.

Amaç: Bu çalışmada ilk defa ABS'in in vitro olarak RPMI-8226 ve ARH-77 multipl miyelom (MM) hücre dizileri üzerine ve in vivo olarak periton içi Pristan yağı uygulayarak plazmositom oluşturulmuş Balb/c fareler üzerine anti-kanser etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: RPMI-8226 ve ARH-77 MM hücreleri üzerinde ABS'in artan (0,01-100 µl/ml) dozları in vitro etkinliğini değerlendirmek üzere uygulandı ve sitotoksisiteleri MTT [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolyum bromür] boya redüksiyon analizi ile belirlendi. Ayrıca ABS'in IC_{50} dozlarında rt-PCR ile kaspaz-3, Bcl-2 ve Bax ifadeleri belirlenerek sitotoksik etkinin hücre ölümü yolağı ile ilişkisi incelendi. ABS'nin in vivo etkinliğini incelemek için altı haftalık BALB/c farelere periton içi pristan (2.6.10.14-tetramethylpentadecane) yağı uygulayarak plazmositom geliştirildi. Plazmositom gelişen farelerden üç ayrı doz için üç çalışma grubu (10 fare/grup) oluşturuldu ve periton içi her hafta 1mg/kg, 0,5mg/kg ve 0,1mg/kg ABS ile sekiz hafta tedavi edildi. Hiçbir yan etki gözlenmedi. On ikinci haftada her üç grup, hastalıklı ve sağlıklı kontrol grupları ile histopatolojik olarak ve yaşam süreleri yönünden karşılaştırıldı.

Sonuç: ABS'in atran dozlarda uygulanması sonucu RPMI-8226 ve ARH-77 hücre dizileri üzerine doza bağımlı olan ancak zaman bağımlı olmayan sitotoksik etki gözlendi. ABS'in 24 saat içinde RPMI 8226 ve ARH 77 hücre dizileri üzerine sitotoksik IC_{50} değerleri sırasıyla 12,84 µl/ml ve 13,86 µl/ml idi. Ancak sitotoksik etkilerin kaspaz-3, Bcl-2, Bax ifadeleri sonucu programlı hücre ölümü üzerinden olmadığı gözlendi. ABS'in in vivo etkileri üç arklı grup farelerin yaşam analizleri kontrol grubu ile karşılaştırmaları Kaplan-Meier ve değişkenlere dayalı Cox regresyon istatistikleri kullanılarak analiz edildi. Kaplan-Meier yaşam analizi ile plazmositom oluşturulmuş kontrol grubuna göre ABS'in farklı dozlarının (1mg/kg, 0.5mg/kg ve 0.1mg/kg) yaşam süresini anlamlı olarak artırdığı gözlendi (Log-rank, $p=0.016$, $p<0.001$ ve $p<0.001$; sırasıyla).

Tartışma: ABS'in in vitro olarak sitotoksik etki gösterdiğini, in vivo olarak ise pristan-kaynaklı plazmositom oluşturulmuş farelerde önemli ölçüde yaşam süresini uzattığını göstermektedir. Sonuç olarak, ABS'in multipl miyelom hastalarında tedavi edici bir etkisinin olabileceğini göstermekte ve mevcut bulguların ileri klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankaferd, Multipl miyelom, plazmositom

Abstract: 0544 SS-057

MİR-17-92 GEN KÜMESİ MULTİPLE MYELOMA TAKİBİNDE MARKÖR OLABİLİR Mİ?.

Handan Haydaroğlu Şahin[1], Sacide Pehlivan[2], Mustafa Pehlivan[1], Seval Kul[3], Vahap Okan[1], Sibel Oğuzkan Balcı[4]. *[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, [2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, [3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep, [4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep*

Multipl myelom (MM) genellikle monoklonal immünglobulin (Ig) veya Ig parçası (M proteini) üreten tek bir plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Kompleks genetik ve epigenetik abnormaliteler hastalığın etiyolojinde rol almaktadır. Genomda protein kodlamayan RNA moleküllerinden olan mikro RNA (miRNA), epigenetik düzenlemede görev alarak hücre çoğalması, hücre farklılaşması, organogenez, apoptozis gibi hücresel olaylar ile kanser, kalp ve enfeksiyon hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. MiRNA'lar hematopoiezisin düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir ve hematolojik kanserlerde onkogenik ya da tümör baskılayıcı etki göstermektedir. Çeşitli tümör tiplerinde en iyi tanımlanmış onkogenik miRNA'lar olan miR-17-92 gen kümesi üyeleri B hücrelerin yaşam döngüsünde kritik bir rol oynamaktadır ve MM ile ilişkilendirilmiştir. Bu araştırmanın amacı MM etiyopatogenezinde etkisi olduğu bilinen miR-17-92 gen kümesinde bulunan miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92a ifade düzeylerinde meydana gelen farklılıklar ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi analiz etmektir.

Multiple Myeloma tanısı almış 30 hastadan tedavi öncesi ve sonrasında alınan kan örneklerinden ve 33 sağlıklı bireyin kan örneklerinden elde edilen RNA'lar kullanılarak miR-17-92 gen kümesi üyelerinin ifade düzeyleri hibridizasyon temelli mikrodizgi yöntemi ile saptandı, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; tedavi öncesindeki örneklerde; miR-17, miR-18a, miR-19a ve miR-20a'nın gen ifadelerinin kontrole göre artmış olduğu bulundu ($p=0.001$). MiR-19b'nin kontrolden farklı olmadığı ($p=0.473$), miR-92a'nın ise kontrole göre düşük olduğu ($p=0.006$) saptandı. Tedavi sonrasındaki örnekler kontrol ile karşılaştırıldıklarında; mir-17a'da kontrole göre artış varken ($p=0.001$), mir-19a ve mir-92a'da anlamlı bir düşüş olduğu (0.001), 18a, 19a ve 20a'nın kontrolden farklı olmadığı saptandı (sıra ile $p=0.164$, $p=0.369$, $p=0.655$). Tedavi öncesi ve sonrası gruplar karşılaştırıldığında; miR-18a, mir-19a, mir-19b, mir-20a ve mir-92a'nın tedavi sonrasında gen ifadelerinde anlamlı bir düşüş olduğu ($p=0.001$), mir-17'nin artmış olduğu saptandı ($p=0.002$). Tedaviye yanıt veren hasta grubunda tedavi sonrasında mir17a hariç diğer miRNA'ların gen ifadesinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı ($p=0.001$). Mir17-92a gen kümesinin miR-17 dışındaki üyelerinin tedaviye yanıt ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı. Bir ön çalışma niteliğinde olan araştırma sonuçlarımızın daha geniş hasta gruplarında analiz edilmesi bu miRNA'ların tedaviye alınan MM hastalarının takibinde markör olarak kullanılabilmesine imkan tanıyabilir.

Anahtar kelimeler: Multiple Myeloma, miR-17-92 gen kümesi, tedaviye yanıt

Abstract: 0310 SS-058

GERÇEK BİR MULTİPL MİYELOM GRUBUNDA FREİBURGER KOMORBİDİTE İNDEKSİ VE DİĞER SIK KULLANILAN İNDEKSLERİNİN PROGNOSTİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI. Birgül Öneç[1], Harika Okutan[2], Murat Albayrak[2], Esra Sarıbacak Can[2], Vedat Aslan[2], Özge Soyer Kösemehmetoğlu[2], Başak Ünver Koluman[2]. *[1]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Düzce, [2]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara*

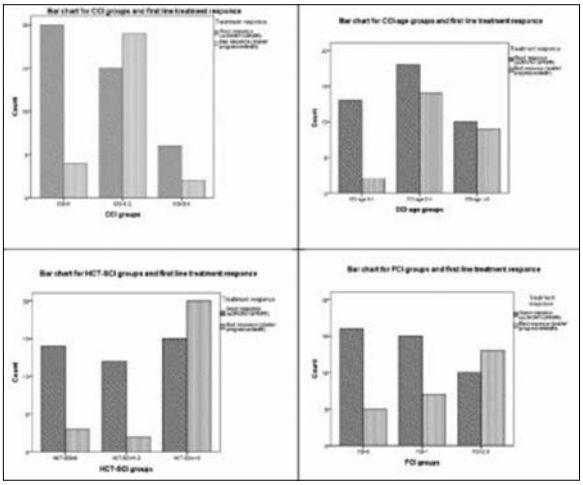
Giriş: Multiple myeloma (MM) ileri yaş grubunun hastalığı olması nedeniyle hastalarda birçok farklı kronik hastalıkla birlikte olabilmektedir ve komorbiditelerin varlığı klinik pratikte hasta değerlendirmesi ve tedavi seçiminde kullanılmaktadır. Ancak MM'da objektif komorbidite skorlarının sağkalımı öngörmede rutin kullanımda değildir. Bu çalışmada gerçek bir MM hasta grubunda hangi komorbidite skorunun sağkalımı öngörebildiğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2009-2013 yılları arasında tanı almış, 66 multiple myelom hastasına ait kayıtlar incelenerek yaş, multiple myelom tipi, evresi (International Staging System =ISS ve Durie-Salmon), biyokimyasal prognostik faktörleri, mevcut komorbiditeleri, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ve Karnofsky performans skorları (KPS) kaydedildi. Bu verilerle Charlson komorbidite indeksi (CCI,), CCI-yaş kombine indeksi (CCI-age), Hematopoetik hücre transplantasyon spesifik komorbidite indeksi (HCT-SCI) ve Freiburger komorbidite indeksi (FCI) her bir hasta için hesaplandı ve bu hastalar her bir indeksle düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu gruplarda hastaların ilk basamak tedaviler sonrasında yanıt düzeyleri ve toplam sağkalımları karşılaştırıldı

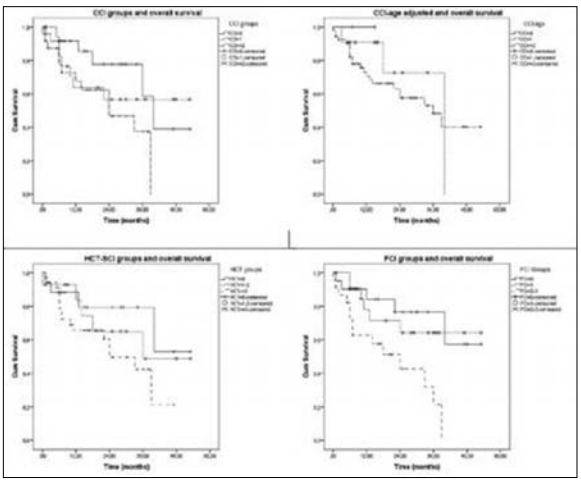
Bulgular: Genel olarak ortanca sağkalım 39,01 ay olarak saptandı ve Ca, albumin, beta-2 mikroglobülin, ISS ve Durie-Salmon evrelemeleri, ECOG ve Karnofsky performans skalalarının sağkalımla ilişkileri anlamlıydı ($p<0.05$). ISS evresi ve ECOG performans durumunun yanında CCI, CCI-yaş, HCT-SCI skorları yüksek olan gruplarda tedavi yanıtları anlamlı olarak daha kötü bulunurken ($p<0,05$), FCI'nın tedavi yanıtına etkisi anlamlı değildi(Şekil 1). Buna rağmen diğer komorbidite indekslerinin OS ile anlamlı bir ilişkisi saptanamazken yalnız FCI OS ile ilişkili bulundu ($p=0,006$, Şekil 2).

Sonuç ve tartışma: Multipl miyelomun ileri yaş hastalığı olması nedeniyle, yaşla birlikte artan komorbiditelerin bu hastalığa eşlik etmesi beklenir ancak komorbiditelerin değerlendirilmesinde farklı indeksler kullanılabilmektedir Bunlardan biri olan CCI'nın sağkalım ile ilişkisi birçok solid malignitede araştırılmış olmasına rağmen hematolojik malignitelerde verileri sınırlıdır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalardaki çalışmalarda HCT-SCI ve yakın zamanda MM hastaları için FCI kullanımı önerilmiştir. Bunların karşılaştırıldığı çalışmamızda FCI'nın OS üzerinde anlamlı etkiye sahip olan tek prognostik indeks olduğu ortaya konmuştur ancak tedavi yanıtları ile ilişkisi diğer indekslerin aksine anlamlı bulunmamıştır. Bu küçük hasta grubu FCI'nın pratikte kullanılabilmesi için umut vermiş olmakla birlikte çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, komorbidite indeksleri, Freiburger komorbidite indeksi



Şekil 1. Farklı indekslerle hesaplanmış komorbidite durumu ve ilk basamak tedavi yanıtı ilişkisi, CCI: Charlson komorbidite Indeksi ($p=0,042$), CCI-age: CCI-yaş kombine indeks($p=0.081$), HCT-SCI: Hematopoetik hücre trensplantasyon spesifik komorbidite indeksi ($p=0.03$), FCI: Freiburger komorbidite indeksi ($p= 0.064$)



Şekil 2. Farklı indekslerle hesaplanmış komorbidite gruplarında toplam sağkalım *(OS)* **CCI:** Charlson komorbidity indeksi *($p=0.153$)*, **CCI-age:** CCI-yaş kombine indeksi *($p=0.614$)*, **HCT-SCI:** Hematopoetik hücre transplantasyon spesifik komorbidite indeksi *($p=0.244$)* and **FCI:** Freiburger komorbidite indeksi *($p=0,006$)*.

Abstract: 0696 SS-059

MULTİPLE MYELOMA OLGULARINDA, ÇEVRE KANINDAN HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TOPLANMASINDA OLUMSUZ ROL OYNAYAN İKİ ETKEN: TANIDAKİ SİTOPENİ VE EŞLİK EDEN DİYABETES MELLİTUS VARLIĞI!. Erden Atilla, Atilla Uslu, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Günhan Gürman, Osman İlhan, Meral Beksaç. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: GIMEMA grubu multiple myeloma (MM) olguları için yakın bir zamanda CD34+ hematopoietik kök hücre mobilizasyon başarısızlığını öngörmede yeni bir risk skoru geliştirdi (Musto P et al. EHA 2014). Risk skoru yaş, tanıdaki sitopeni, indüksiyon tedavisi ve toksisitelerini içermekteydi. Biz de bu çalışmada, MM hastalarında çevre kanı kök hücre mobilizasyonu üzerine etki edebilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Otolog hematopoietik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz tedavi planlanan 138 yeni tanı MM

hastası (Erkek: 84; Kadın: 54) çalışmaya alındı. Ortanca yaş 30 yıldı (30-72 yıl). Bu geriye dönük çalışmada yaş (>60 yıl), hasta cinsiyeti, tanıdaki sitopeni (Hb <10 gr/dL, mutlak nötrofil sayısı <1x10^9/L, trombosit sayısı <100x109/L) ve indüksiyon tedavisi sürecindeki ciddi hematolojik toksisite, indüksiyon tedavisi ve mobilizasyon yöntemleri, nöropati varlığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği (kreatinin > 2 mg/dL) gibi eşlik eden hastalıklar ve beta blokör kullanımının kök hücre mobilizasyon başarısı üzerine etkisi değerlendirildi. Çevre kanında CD34+ hücre <20/µL ya da toplanan üründe CD34+ hücre <2x10^6/kg olanlar mobilizasyon başarısızlığı, ilk mobilizasyon işleminde toplam CD34+ hücre miktarı <5x10^6/kg olması optimal olmayan mobilizasyon ve üzerinde ise optimal mobilizasyon olarak tanımlandı. İstatistikler: Sayısal olmayan değişkenler ki-kare ve Fisher exact test ile ve sayısal değişkenler parametrik olmayan Mann-Whitney U ya da Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 28 hastanın (%20,2) mobilizasyon öncesi çevre kanında CD34+ hücre <20/µL idi. Optimal mobilizasyon ortanca 2 aferez işlemi (1-4) ile %80,4 hastada (n=111) sağlandı. Bu grupta ortanca CD34+ hücre 8,43x10^6/kg (5-56x10^6/kg) idi. Tanıdaki sitopeni, mobilizasyon üzerine olumsuz etkiliydi (%72,2'ye karşı %86,3, p=0,049). Buna ilaveten, hastalarda eşlik eden diyabetes mellitus varlığının da olumsuz etkisi gösterildi (%58,3'e karşı %82,5, p=0,043). Hastaları tek ya da kombine eşlik eden risk faktörü olup olmamasına göre sınıfladığımızda ise risk skoru yüksek olanlarda mobilizasyon optimal değildi (Risk skoru 0, 1, 2 ve 3: %84,8, %87,5, %77,5 ve %50, p=0,015).

Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre otolog hematopoetik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi planlanan MM hastalarının %20'sinde optimal olmayan ve/veya mobilizasyon başarısızlığı saptanmıştır. İlk sıra indüksiyonda bortezomib kullanımı, yaş, nörotoksisite ve hematolojik toksisitenin ise mobilizasyon akıbetine etkisi görülmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda, tanıdaki sitopeni ve hastanın eşlik eden morbiditelerinden diyabetes mellitusun mobilizasyon başarısızlığına yol açtığını göstermiş bulunuyoruz. Bu sonuçlar itibariyle, Musto ve ark.nın bildirdiğine ek olarak diyabetes mellitusun da kemik iliği mikro çevresine olumsuz etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Çevre kanı hematopoietik kök hücre toplanması, Multiple myeloma, otolog hematopoietik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi

Abstract: 0365 SS-060

PROTEAZOM İNHİBİTÖRÜ VE İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLARA DİRENÇ GELİŞTİRMİŞ MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA BENDAMUSTİN İÇEREN TEDAVİ SONUÇLARIMIZ.

Sevgi Çolak, Pınar Ataca, Erden Atilla, Mehmet Gündüz, Mehmet Özen, Meral Beksaç. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Giriş: Multiple myelom (MM) tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen henüz hastaların çoğunda şifa mümkün değildir. Nüks eden veya tedavi alırken direnç gelişen hastalar için Bendamustin, ülkemizde üçüncü seçenek ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada bendamustin tedavisi alan MM hastalarımızın elde ettikleri yanıt ve toksisite sonuçları bildirilecektir.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2002-2014 yılları arasında tanı almış ve birçok sıra kemoterapi aldıktan sonra direnç geliştiren veya nüks ederek üçüncü veya dördüncü sıra seçenek olarak Bendamustin içeren tedavi protokolü uygulanan 19 MM hastasının retrospektif olarak tedavi süreleri, yanıtları ve tedavi sırasında gelişen yan etkiler sunulacaktır. Tüm olgular için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tedavi Kurumu'ndan endikasyon dışı onamı alınarak Bendamus 100-150mg/m^2/gün,15 günde bir kez intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Ek olarak deksametazon 40 mg/gün (1-4 ve 15-18. günler oral yoldan) ve direnç gelişen tedavi protokolü ile nöropati durumuna göre Bortezomib, Lenalidomid veya Talidomid eklendi. Miyelosüpresyon durumuna göre doz ayarlaması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 19 hastanın özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. 3 hastaya dış merkezde tanı konduğundan tanı anındaki ISS değerleri bilinmemektedir.FISH sonucu olan toplam 11 hastanın 5'i normal karyotipken (%26), 13q mutasyon pozitifliği 3 hastada (%16), 13q ve t(4,14) pozitifliği 2 hastada (%11), trizomi 7 ise 1 hastada (%5) tespit edilmiştir. Bortezomib ile ilişkili nöropati hastaların 11'inde (%58) gözlemlenmiştir.Hastaların tanıdan sonra bendamustin tedavisine başlama süreleri ortalama 66±43 aydır (9-149 ay). Bendamustin tedavisinin değerlendirmesi Tablo 2'de verilmiştir. Hastalar bendamustin tedavisini ortalama 4 kür (1-15 kür) tedaviyi takiben almışlardır. Bendamustin-Deksametazon tedavisi alan 1 hasta 1 kür tedavi aldıktan sonra yanıt değerlendirmesi yapılamadan exitus olmuştur. Bendamustin içeren tedavi protokolleri karşılaştırdığında gruplar arasında yanıt açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Ortanca yaş,yıl(aralık)	62 (48-77)
Yaş >= 65, n (%)	5 (26)
Erkek/Kadın, n(%)	11(53)/8(47)
WHO performans durumu, n 0-1/>= 2	16 /3
Myelom tipi, n IgG/IgA/Hafif zincir	12 /4 /3
ISS skoru, n I/II/III	3/6/7
FISH analizi, n (%)	
Standard risk	6 (55)
Yüksek risk	5 (45)
Bendamustin öncesi aldığı tedavi kür sayısı, n <= 3 /> 3	7/ 12
Bendamustin öncesi alınan tedaviler, n (%)	
Alkilleyici, n (%)	12 (63)
Antrasiklin, n (%)	12 (63)
Talidomid, n (%)	9 (47)
Bortezomib, n (%)	17 (90)
Lenalidomid, n (%)	17 (90)
Otolog kök hücre nakli, n (%)	14 (74)
Bendamustin tedavisi öncesi durum, n (%)	
Refrakter Hastalık	16 (84)
Nüks Hastalık	3 (16)

Tablo 2. Bendamustin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

Bendamustin tedavi protokolü, n BendaD/BendaRD/BendaVD/BendaTD	12 / 2 / 4 /1
Bendamustin yan etkisi, n	
>= 3. Derece myelosüpresyon	9 / 19
CMV enfeksiyonu	4 / 19
Bendamustin tedavi yanıtı, n (%) CR/VGPR/PR/SD/Progres/Bilinmiyor >= PR	2 (%11)/3 (%16)/6 (%32)/3 (%16)/4 (%21)/1(%1) 11(%58)
Bendamustin tedavisi altında progresyon, n	4 / 19
Tedaviye toksisite nedeniyle devam edilemeyen, n	2 / 19
Ortanca tedavi süresi, ay	5
Ortanca yaşam süresi, ay	72
(tanıdan itibaren)	5
Ortanca progresyonsuz yaşam süresi, ay	3 (%16)
Exitus, n (%)	

Sonuç: MM'da Bendamustin sadece Deksametazonla veya Bortezomib, Lenalidomid ve Talidomid içeren kombinasyonlar şeklinde kullanıldığında %58'lik PR ve üstü yanıt bildirilmiştir. Ankara Üniversitesi Hematoloji Bölümü deneyiminde primer dirençli bir olguda Bendamustin ve Carfilzomib ile tam yanıt sonrası ikinci otolog periferik kök hücre nakli ile uzun süreli remisyona ulaşılabilmiştir. Bendamustin içeren protokollerden elde edilen kalıcı olmayan cevap ve önemli oranda kemik iliği baskılanması, Bendamustin'in kök hücre nakline köprü amaçlı kullanılması ve elde edilen yanıtın transplantasyon ile pekiştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bendamustin, Multiple myelom

Pediatrik Akut Lösemiler

Abstract: 0649 SS-061

B-ALL HASTALARINDA CRLF2, JAK2, PAX5 VE IL7R GEN MUTASYONLARININ AMPLİKON DERİN DİZİLEME İLE TESPİTİ.

Sevcan Mercan[1], Orçun Taşar[1], Sinem Şişko[1], Yücel Erbilgin[1], Özden Hatırnaz Ng[1], Fulya Tozan[1], Deniz Çakmak[1], Ömer Devecioğlu[2], Ayşegül Ünüvar[2], Tülin Tiraje Celkan[3], Emine Zengin[4], Didem Yalçın Atay[5], Yıldız Yıldırmak[6], Çetin Timur[7], Zafer Şalcioğlu[8], Uğur Özbek[1], Müge Sayitoğlu[1]. *[1]İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, [2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, [3]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, [4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli, [5]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, [6]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, [7]Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, [8]İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

Yeni nesil dizileme yöntemleri ile yapılan amplikon temelli çalışmalar pek çok hastalığın etiyolojisi ve prognozunda spesifik öneme sahip yeni genleri ortaya çıkarmıştır. Klasik dizi analiz yöntemleri ile tespiti mümkün olmayan düşük düzeydeki mutasyonların bu yeni teknoloji ile saptanması mümkün hale gelmiştir. B hücrelerinden kökenlenen akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) çocuklarda akut löseminin yaygın bir alt tipidir ve son yıllarda bazı genlerin (CRLF2, PAX5, IL7R, JAK2 vb.) sıcak bölgelerinde meydana gelen mutasyonların B-ALL hastalarının kötü prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında tümör yükleri %90'ın üzerinde olan; 63 pediatrik B-ALL hastası ve 9 tanı-nüks eşlenik kan/kemik iliği örneklerinde CRLF2, JAK2, IL7R ve PAX5 genlerinin sıcak bölgelerindeki varyasyonları amplikon derin dizileme yöntemi ile incelenerek tespit edilen varyantların prognostik etkilerini araştırmayı amaçladık. Yeni nesil dizileme (454 FLX GS Junior)) tekniği kullanılarak, CRLF2 ve IL7R genlerinin ekzon 6, JAK2 geninin ekzon 12-13-14-15-16 ve PAX5 geninin ise ekzon 2 bölgeleri taranmıştır. Çalışmamızda her amplikon ortalama 700 kere dizilenmiş, 1340 ortalama okuma derinliğinde ve minimum %2 ve üzerinde saptanan değişiklikler analiz edilmiştir. Hastalarda saptanan ve önceden tanımlanmış JAK2 gen mutasyonları (p.R683G, p.R683S, p.T514T) sıklığı %5,5 olarak bulundu. Yetmiş iki B-ALL örneğinin %8,3'ünde önceden tanımlanmamış yeni varyasyonlar saptandı. PAX5 geni mutasyonları (p.L23P,p.V26fs*49) analiz edilen örneklerin %2,8 inde saptandı. IL7R geninde hastaların %5,5'inde p.T244I ve p.V262A mutasyonları saptanırken, CRLF2 geninde daha önce tanımlanmış SNP (rs151218732, rs142083864, rs139812396) tespit edilmiştir. COSMIC kanser mutasyon data bankasında bildirilen mutasyonların haricinde hastalıkla ilişkileri valide edilmesi gereken toplam 45 yeni varyasyon bulunmaktadır.

JAK2 geninde p.R683G mutasyonunu taşıyan hasta halen remisyondadır, p.R683S mutasyonunu taşıyan hasta ise erken nüks geliştirmiştir. JAK2 geninde p.T514T mutasyonuna sahip hasta erken nüks etmiş ve iki kez kemik iliği nakli olduktan sonra eks olmuştur. PAX5 geni p.L23P ve p.V26fs*49 mutasyonlarını taşıyan hastaların her ikisi de nüks ile kaybedilmiş hastalardır. IL7R geni p.T244I mutasyonunu taşıyan üç erkek hastanın ikisi nüks ile kaybedilmiştir, bunlardan biri Ph(+); üçüncü hasta ise hiperdiploid karyotipine sahip olup nüks olmuş ve sağ bir hastadır. IL7R p.V262A mutasyonunu taşıyan 19 yaşındaki hipodiploid karyotipine sahip hasta ise remisyonda sağ bir hastadır. Hem PAX5(p.L23P) hem de IL7R (p.T244I) genlerinde mutasyon taşıyan bir erkek hasta ise nüks ile kaybedilmiştir. Bütün bulgular ışığında JAK2, IL7R ve PAX5 gen mutasyonlarının tek tek ve/veya kombine etkilerinin kötü hastalık seyri ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, CRLF2-JAK2-PAX5- IL7R, yeni nesil dizileme

Abstract: 0327 SS-062

GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖR A VE B M-RNA İFADELENME MİKTARININ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA SAPTANMASI VE A/B ORANININ GLUKOKORTİKOİD DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

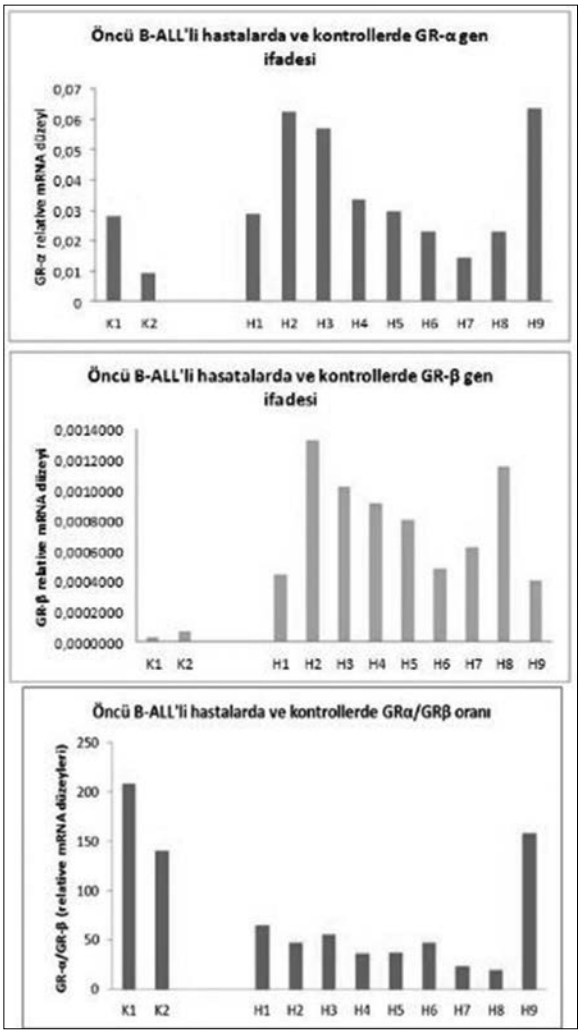
Mine Mumcuoğlu[1], Dilara Fatma Akın[1], Mehmet Öztürk[1], Ferda Şirin[1], Üstün Ezer[1], A. Emin Kürekçi[2]. *[1]Özel Lösante Lösemili Çocuklar Hastanesi, Ankara, [2]Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Glukokortikoidler (GK) lenfolitik etkileri nedeniyle lösemilerin tedavisinde yer almaktadır. GK'ler etkilerini Glukokortikoid reseptörü (GR) üzerinden gösterirler, 2 varyantı bulunmaktadır;GRα-GRβ. GRβ'nın GRα'nın transkripsiyonel aktivitesi üzerinde negatif dominant etkisi olduğu bildirilmiştir. Tedavi sırasında karşılaşılan GK direnci önemli bir sorundur, mekanizması anlaşılamamıştır. Hastanemizde BFM protokolü uygulanmaktadır. Tedavinin 8.gününde blastlara bakılarak GK tedavi yanıtı saptanmaktadır. Blast sayısı <=1000 ise GK tedavisine yanıt alındığı, eğer>1000 ise GK direncinin pozitif olduğu şeklinde değerlendirilir. Hastalarda gelişen GK direncinin artmış GRβ ifadesi ve azalmış GRα/β oranıyla ilişkilendiren çalışmalar vardır. Bunlar daha çok hücre hatlarında olup hasta örneklerinde sınırlıdır.

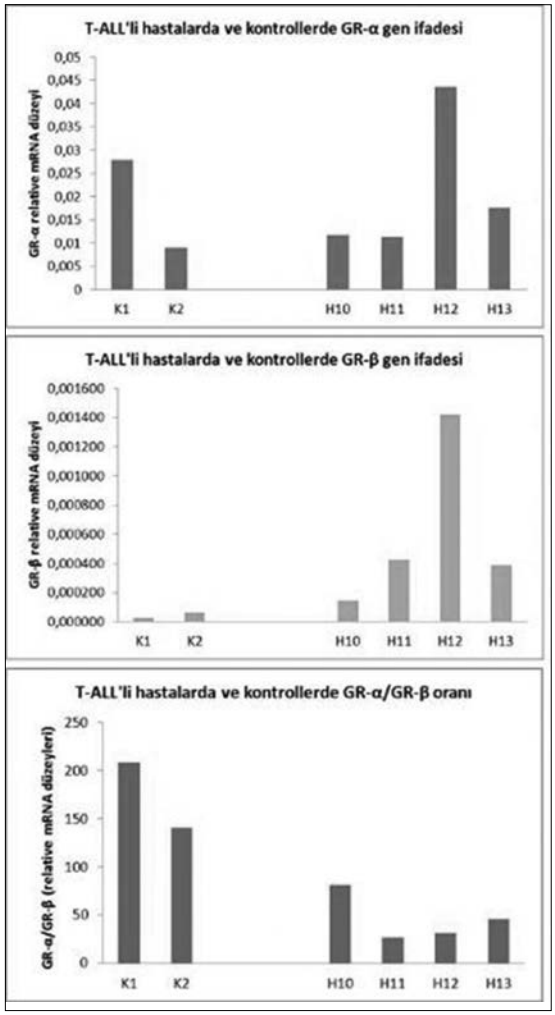
Amaç: GRα ve GRβ ifadelenme miktarlarının pediatrik ALL'lilerde saptanması ve gelişen GK direnci ile GRα/β oranı arasındaki ilişkisinin irdelenmesidir.

Gereç: Hastanemizde ALL tanısı almış, klinik bilgileri Tablo 1'de verilen 1-15 yaş arası 13 çocuk, 2 kontrol dahil edilmiştir.RNA izolasyonu, Biostic Stabilized Blood RNA izolasyon kiti ile yapıldı. RNA örnekleri SybrGreen kiti, qRT–PCR tekniği, Light Cycler 480II cihazı ve Basic Relative Quantifikasyon yazılımıyla analiz edilmiştir.

Bulgular: Sonuçlarımıza baktığımızda öncü B-ALL'li hastalarımızın GRα gen ifadesinde kontrollere göre yükseklik/azlık şeklinde değişkenlik söz konusudur. GRβ gen ifadelerinde ise hastaların tümünde kontrollere göre bariz bir yükseklik mevcuttur. Bunun sonucunda GRα/β oranı bu hastalarda (H9 hariç) kontrollere göre çarpıcı oranda düşük olarak izlenmektedir. T-ALL'li hastalarda GRα gen ifadesi hastaların ¾'ünde kontrollere göre düşük olarak izlenmektedir.GRβ gen ifadesi ise hastaların tümünde kontrollere göre yüksektir. Bu hastalarda GRα/β oranı kontrollere göre düşüktür.



Şekil 1. Öncü B-ALL'li hastalar ve kontrol örneklerinde GR-α, GR-β gen ifadeleri ve GRα/β oranları



Şekil 2. T-ALL'li hastalar ve kontrol örneklerinde GR-α, GR-β gen ifadeleri ve GRα/β oranları

Tablo 1. Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklara ait Klinik Bilgiler

Hasta	Cinsiyet	Kod	Tanı	Glukokortikoid Direnci gelişimi
M.K.U	E	H1	Öncü B-ALL	Negatif
S.T	E	H2	Öncü B-ALL	Negatif
M.B.E	K	H3	Öncü B-ALL	Negatif
S.K	K	H4	Öncü B-ALL	Negatif
A.N.A	K	H5	Öncü B-ALL	Pozitif
M.Y	K	H6	Öncü B-ALL	Negatif
E.C	E	H7	Öncü B-ALL	Pozitif
M.E.C	E	H8	Öncü B-ALL	Negatif
S.N.G	K	H9	Öncü B-ALL	Negatif
M.I	K	H10	T-ALL	Negatif
B.O	E	H11	T-ALL	Pozitif
S.A	K	H12	T-ALL	Negatif
S.K	K	H13	T-ALL	Negatif

Tartışma: Bu çalışmada hastalarda tedavi başı GR gen ifadeleri kontrollere göre değerlendirilmiş ve GRα/β oranları saptanmıştır. Her iki grupta da GRβ gen ifadesindeki yükseklik dikkat çekicidir. Bu da GRα/β oranlarında yine çarpıcı bir düşüklüğe neden olmaktadır. Bu sonuçlar 8. günde GK tedavisine verilen yanıtlar ile karşılaştırıldığında T-ALL'li hasta grubunda bir hastada (H11) ve öncü B-ALL'li hastalarda iki hastada (H5,H7) GK direnci gözlendiği görülmektedir. Öncü B-ALL'li hastalarda bir hasta hariç tümünde düşük GRα/β oranı saptanırken sadece iki hastada klinik olarak GK direnci gözlenmiştir. T-ALL'li hasta grubunda ise klinik GK direnci pozitifliği ile GRα/β oranı düşüklüğü arasında paralellik mevcuttur. T-ALL'li hastalarda alınan sonuç hipotezimiz olan GRα/β oranının GK direnci ile bağlantılı olabileceği savını desteklemektedir. Ancak bu sonuçların daha geniş vaka grubu ile doğrulanmasında fayda vardır. Öncü B-ALL'li grupta alınan sonuçlar GK direncinde öncü B-ALL'de başka faktörlerin de etkili olabileceğini (alternatif kesim sonucu oluşan alt tipler, protein ifadesindeki farklılık, epigenetik fak.) düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Glukokortikoid reseptör, lösemi, glukokortikoid direnci

Abstract: 0211 SS-063

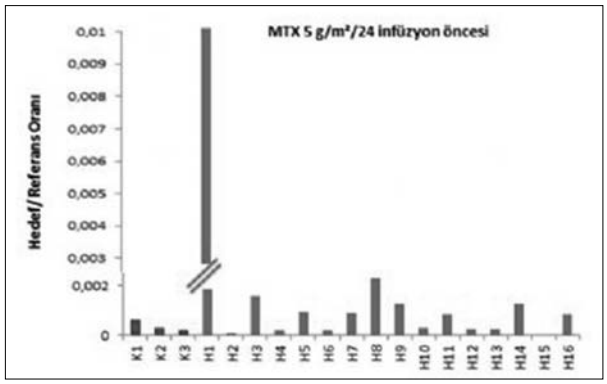
YÜKSEK DOZ METOTREKSAT ALAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA, AANAT GEN POLİMORFİZMİ VE GEN İFADELENME DÜZEYİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.

Dilara Fatma Akın[1], Deniz Aşlar[1], Mine Mumcuoğlu[1], Mehmet Öztürk[1], Üstün Ezer[1], Nejat Akar[2], Emin Kürekçi[3]. *[1]Özel Lösante Lösemili Çocuklar Hastanesi, Ankara, [2]TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, [3]Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

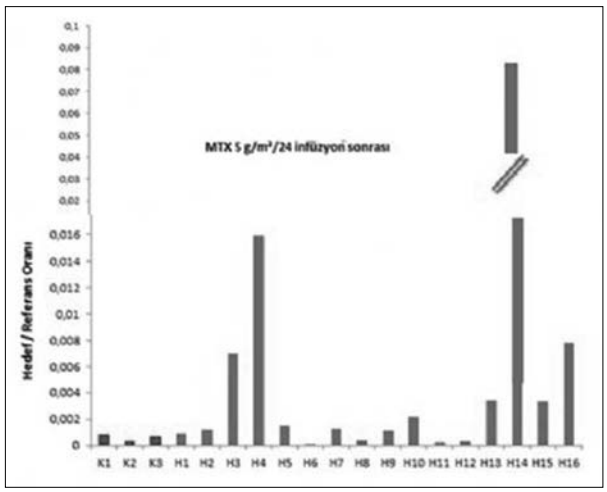
Melatonin; sirkadiyan ritim, adrenal, tiroit bez fonksiyonları, üreme, yaşlanma,antioksidan sistem ve bağışıklık gibi birçok fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Metotreksat (MTK) kanser tedavisinde kullanılan folikasit antagonistidir, kliniğimizde tedavi gören ALL çocuklarda MTK infüzyonu sonrasında uykuya meyil gözlenmektedir. Melationin sentezinde AANAT ve HIOMT enzimleri görev alır. AANAT enzimi kodlayan genin promotorunda olan polimorfizm -263 C/G, transkripsiyon aktivatör bağlanma bölgesinin, promotor fonksiyonunu bozarak, melatonin seviyesini etkilemekte olduğu bildirilmiştir. Amacımız,MTK 5 g/m²/24 s infüzyon tedavisi alan ALL'li çocuklarda MTK'ın; melatonin seviyesi üzerindeki etkisinin,melatonin biyosentezinde görev alan AANAT genin promotor bölgesindeki -263C/G değişiminin saptanması bu değişimin; AANAT ifadelenmesi üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

Çalışma grubumuz hastanemizde ALL tanısı almış 1-15 yaş arasında 15 hasta, aynı yaş grubundan 3 sağlıklı birey kontrol grubundan oluşturmaktadır. MagNa Pure Otomatik İzolasyon sistemi (Roche) ile izole edilen DNA örnekleri, primer çiftleri ile PCR yöntemi ile çoğaltıldıktan sonra, DNA dizi analizi (Beckman Coulter) yapılmış, sonuçlar CEQ Sequencing Software analiz edilmiştir. Ekspresyon analizleri her bireyden MTK 5 g/m²/24s infüzyonu öncesi-sonrasında alınan kan örneklerinden RNA izolasyonu yapıldı. RNA örneklerinden, c-DNAlar Light Cycler 480 SYBR GreenI Master kit kullanılarak qRT-PCR tekniği LC480 II cihazı, Basic Relative Quantifikasyon yazılımı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Promotor bölgede bulunan -263 C/G değişiminin genotip dağılımı ve bu değişimin gen ifadesi üzerindeki etkisinin sonuçları Tablo 1, grafik 1-2 de verilmektedir. MTK kan düzeyi µmol/L<0,26 şeklinde sonuç alınmayan hastaların AANAT geni ifadelenme sonuçlarına baktığımızda, 3 hastanın AANAT ifade düzeylerinin yüksek olduğunu ve AANAT geni -263 C/G değişimi içinde H4 no'lu hastanın GG (homozigot mutant) H14 ve H15 no'lu hastaların CG (hetezigot mutant) genotipe sahip olduğu belirlenmiştir. MTK infüzyonu sonrası AANAT ifadesi değişmeyen yada düşen hastaların lösemi altgrupları yada genotipleri grubun tamamından farklı değildir.



Şekil 1. MTK 5 g/m²/24 saat infüzyon önce AANAT gen ifadelenmesi



Şekil 2. MTK 5 g/m²/24 infüzyon sonrası AANAT gen ifalenmesi

Tablo 1. AANAT -263 C/G değişimi genotip dağılımı ve allel frekansı

	Genotip Dağılımı			Allel Frekansı	
	CC (%)	CG (%)	GG(%)	C	G
AANAT -263 C/G n:15	1 (6,7)	11 (73,3)	3 (20)	0,43	0,57

Tartışma: Literatürde,melatonin biyosentezinde önemli rolü olan AANAT genindeki değişim arasındaki ilişkinin ve lösemi tedavisinde kullanılan MTKnın uyku üzerindeki etkisinin araştırıldığı, AANAT enziminin fonksiyonu, kodlayan gen üzerindeki SNP ile ilişkili çalışmalarda hasta grubu lösemi olan çalışma yoktur. Hipotezimizde MTK infüzyonu sonrasında uykuya meyil gözlemledik, bunun nedeninin; alınan MTKnın melatonin metabolizmasında etkisinin olduğunu hastalarımızın %20'si ile paralel olduğu

sonucuna varıldı. AANAT enzimi aktivitesinin melatonin düzeyini belirlediği bilinmektedir.Promotor bölgedeki değişim genin regülasyonunu etkileyerek melatonin üretim seviyesini değiştirebilmekte iken, tek faktör olarak sınırlı kalmamaktadır, HIOMT geninde olan değişimler, çevresel faktörlerde üretimi etkileyebilmektedir.

Anahtar kelimeler: melatonin, AANAT, pediatrik lösemi

Abstract: 0206 SS-064

GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖR GENİNE (NR3C1) AİT N363S VE BCLI POLİMORFİZMLERİ İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ SIRASINDA İZLENEN STEROİD YAN ETKİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.

Meriç Kaymak Cihan[1], Halil Gürhan Karabulut[2], Nüket Yürür Kutlay[2], Hatice Ilgın Ruhi[2], Fatma Ajlan Tükün[2], Lale Olcay[3]. *[1]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji, Ankara, [2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, [3]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji, Ankara; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, Ankara*

Giriş-Amaç: Modern kemoterapi ile çocukluk çağı ALL'sinde hastalıksız sağ kalım %80'lere ulaşmıştır. Glukokortikoidler (GC) tedavide ana yapı taşıdırlar ve tüm hastalarda aynı dozda kullanılmalarına rağmen, yan etkileri (YE) hastalar arasında farklılık göstermektedir. Bu durum, dikkatlerimizi, hastaları GC'lerin YE'ine karşı duyarlı kılan kalıtsal özellikler üzerine çekmiştir. Glukokortikoid reseptör (GR) genine (NR3C1) ait polimorfizmlerden N363S ve BclI'in, GC'lere duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada çocukluk çağı ALL tedavisinde GC'lere bağlı YE ile bu iki polimorfizm arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde 2000–2012 yılları arasında ALL tanısı alan, 14'ü St Jude TXIII ve 35'i TRALL BFM 2000 protokolü ile tedavi edilmiş 49 çocuk, hasta grubuna, çocuk Hematoloji polikliniğine 2011–2012 yılları arasında başvuran ve tanıları benign hematolojik hastalıklar (ITP, demir ve vitamin B12 eksikliği, von Willebrand hastalığı) ve akut enfeksiyonlar (tonsilit, idrar yolu enfeksiyonu, grip) olan 46 çocuk, kontrol grubuna alındı. Polimorfizmler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü'nde çalışıldı. Hastalarda indüksiyon ve reindüksiyon sırasında görülen YE geriye dönük olarak hastane dosyalarından tarandı ve NCI "Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri, versiyon 4,0"e göre kaydedildi.

Sonuç ve Tartışma: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmadı. Grupların hiçbirinde N363S polimorfizmi tespit edilmedi. İki grup arasında, BclI alel sıklığı ve BclI genotip dağılımı açısından fark bulunmadı.

İndüksiyon sırasında dispeptik yakınmalar, BclI genotipi CG olan grupta CC olan gruba göre daha sık görüldü (sırasıyla: %36,4-%5,3 p=0,018). Depresif semptomlar, polimorfizm olan grupta (CG+GG) normal olan gruba göre (CC) anlamlı olarak fazla gözlendi (sırasıyla %39,3-%10,5 p=0,031).

Reindüksiyon sırasında Cushingoid değişiklikler (CD), dispeptik yakınmalar (DY) ve depresif semptomların (DS) görülme sıklığı genotipi CG olanlarda CC olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla %54,5-%17,6 p=0,043; %36,4-%0 p=0,008; %50-%11,8 p=0,011). Reindüksiyon sırasında sinüs taşikardisi gözlenen 5 hastanın hepsi CG genotipindeydi. Cushingoid değişiklikler, depresif semptomlar ve dispeptik yakınmalar polimorfizm olan grupta (CG+GG) normal gruba göre (CC) anlamlı biçimde daha fazlaydı (sırasıyla %48,1-%17,6 p=0,041; %40,7- %11,8 p=0,016; %29,6-%0 p=0,040).

Sonuç olarak, bu çalışmada, BclI polimorfizminin, ALL tedavisi alan hastalardaki steroid duyarlılığını arttırdığı (CD'in polimorfizmi olanlarda daha fazla gözlenmesi) ve DS ile DY'ın bu polimorfizmi taşıyanlarda daha sık olduğu saptandı. Ancak steroid duyarlılığını artıran polimorfizmlerden N363S ve BclI 'in çocukluk çağı ALL tedavisinde yönlendirici olabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: ALL, glukokortikoid, polimorfizm

Abstract: 0200 SS-065

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALL-BFM 95 PROTOKOLÜ TEDAVİ SONUÇLARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Üstün Ezer[1], Mehmet Öztürk[1], Ferda Şirin[1], Nilgün Sönmez[1], Serpil Taşdelen[1], Duygu Ezer[1], Emel Akkaya[1], Dilara Fatma Akın[1], Mine Mumcuoğlu[1], Emin Kürekçi[2]. *[1]LÖSEV/Lösante Çocuk Hematoloji Hastanesi, [2]Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara*

Lösante çocuk hematoloji hastanesinde 2000-2009 yılları arasında ALL BFM 95 protokolu ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı 147 vaka irdelendi. Yaşları 1 ile 14 (ortanca 5,3 yaş) arasındaki olguların 80'i (%54,4) erkek,67'si (%45,6) kızdı. 28 vaka standart risk (SR) (%19), 75'i orta risk (OR) (%51) ve 44'ü yüksek risk (YR) (%30) grubuna göre tedavi edildi. Olguların 123'ü (%83,7) prekürsör B ALL, 24'ü (%16,3) T ALL tanılı idi. 4 vakada tanı sırasında SSS-II, 3'ünde SSS-III saptandı. 44 vakada (%29,9) tanı kemik iliğinde genetik anormallik tespit edildi. 6 olguda t(9;22) (%4,0) saptandı. Kemoterapinin sekizinci gününde 123 (%83,6) vakada steroide yanıt pozitif (kanda blast sayısı <=1000/µl) bulunurken, 24'ünde (%17.4) steroid direnci tesbit edildi. 27 vaka (%18,2) tedavi sırasında veya tedavi bitiminde nüksetti. 17'sinde (%11,5) izole Kİ, 3'ünde (%2,0) izole testis, 1'inde izole SSS ve 7'sinde (%4,7) kombine nüks gelişti. Biri indüksiyonda (OR) 6'sı konsolidasyon/intensifikasyonda (2'si OR,4'ü YR) 15'i nüks tedavisi sırasında (4'ü OR,11'i YR) ve 6'sı KİT uygulandıktan sonra (2'si OR,4'ü YR) olmak üzere 28 olgu (%19,0) kaybedildi.61 vakada grade 3-4 enfeksiyon, dördü olası ve beşi şüpheli olmak üzere 9 vakada invaziv mantar enfeksiyonu gelişti. 45 hastada L-asparaginaza karşı allerjik reaksiyon gelişti. 21 vakada PEG-asparaginaz, 4 vakada Erwinia-asparaginaz tedavisine geçildi. Erwinia-asparaginaz ile tedavi edilen 2 vakada daha sonra PEG-asparaginaz ile devam edildi. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi sırasında 8 vakada hipertansiyon 6 vakada hiperglisemi gelişti. Bir olguda kemoterapi bittikten 2 yıl sonra femur başı aseptik nekrozu gelişti ve total kalça protezi uygulandı. Altı vakada konvulziyon, 2 olguda PRES Sendromu, ayrıca 6 olguda diğer nörolojik sorunlar, bir olguda ise kalp yetmezliği gelişti. Bu komplikasyonlar tıbbi tedavi ile düzeldiler.

Yüz kırk yedi hastanın 5 yıllık yaşam oranı %81 ve hastalıksız yaşam oranı ise %77 idi. Standart risk grubunda tedavi edilen hastalarda 5 yıllık olaysız yaşam

%100 tespit edildi. Orta risk grubunda 5 yıllık yaşam oranı %86,6 ve 5 yıllık olaysız yaşam oranı ise %76 idi. Yüksek risk grubunda ise bu oranlar sırası ile %50 ile %47,7 tespit edildi. Tanıda t(9;22) pozitif olan vakaların 2'si tedavi sırasında exitus oldu, iki vaka KİT sonrası ikisi de kemoterapi sonrası remisyonda olarak izlenmekteler.

Olgularımızın risk gruplarına göre dağılımı ALL-BFM 95 protokolünün sonuçları (Blood 2008;111:4477-4489) ile karşılaştırıldığında standart risk hasta sayımızın daha az, orta risk grubunda eşit ve yüksek risk grubunda ise daha fazla olduğu göze çarpmaktadır (SR: %19 vs. %35, OR: %51 vs. %53, YR: %30 vs. %12). Bu sonuç başka merkezlerden hasta yönlendirilmiş olmasına bağlı olabilir. ALL-BFM 95 standart risk grubunda tam başarılı sonuç elde ettik. Diğer grupların tedavi sonuçları ise başarı oranlarımızın BFM grubunun sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeyde eşit olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, çocuk, BFM-95 protokolü

Abstract: 0129 SS-066

CD22 GENİ 9,10 VE 12. EKSON GEN DEĞİŞİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI PRE B-ALL HASTALARDA TARANMASI.

Deniz Aşlar[1], Dilara Fatma Akın[1], Mine Mumcuoğlu[1], Üstün Ezer[1], Emin Kürekçi[2], Nejat Akar[3]. *[1]Özel Lösante Lösemili Çocuklar Hastanesi, Ankara, [2]Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara*

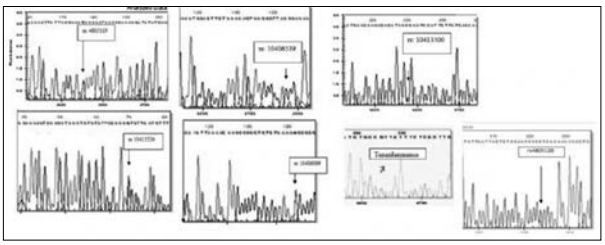
Giriş-Amaç: CD22'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, hematolojik kanserlerde en sık görülen B-hücre yüzey antijenlerinden biridir. CD22 hücre yüzeyi, B- lenfosit antijen reseptör sinyallerini düzenlemektedir. CD22 nin inhibisyon sinyal fonksiyonu olmadığında, B hücre lenfoid serisinin kontrolsüz çoğalması ve klonal büyümesi ortaya çıkmaktadır. CD22, kronik lenfoblastik löseminin %90'dan fazlasında, B hücre lenfomalarının %60-70'inde, tüylü hücreleri lösemilerin %100'ünde ve pediatrik akut lenfoblastik lösemi vakalarının %96-100 arasında gösterilmiştir. CD22 molekülünü oluşturan gende mevcut olabilecek olan değişimler, genin ürünü üzerinde olumsuz etki yaratabilecek, fonksiyonu yetersiz, tamamlanmamış, hasarlı CD22 molekülünün oluşmasına neden olabileceği literatürde bildirilmiştir. CD22 molekülünü kodlayan CD22 geni 19. kromozomun uzun kolunda bulunur,14 eksonludur. CD22 geni 10-14 ekson bölgesinde yapılan çalışmalar sonucunda CD22 12. ekson ve 13. intron bölgesi arasında birden çok homozigot mutasyon tanımlamışlardır ve bu bölge hot spot olarak isimlendirilmiştir.Bu çalışmada, Pre B-ALL pediatrik grup hastalarında, CD22 geni hot spot bölge olarak tanımlanmış olan, 9. 10. ve 12. eksonlarının tamamının olası değişimler için taramasının yapılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Lösante Lösemili Çocuklar Hastanesinde Pre B-ALL tanısı almış 1-15 yaş arası 115 çocuk dahil edilmiştir. MagNa Pure Otomatik İzolasyon sistemi (Roche Germany) ile izole edilen DNA örneklerinden, CD22 geni 9,10, 12 ekzon bölgelerine uygun primerlerle PCR tekniği kullanılarak çoğaltılmıştır. Elde edilen PCR ürünleri SSCP tekniği kullanılarak farklı bant profillerine göre sınıflandırılmıştır. Bu bant profilleri seçilerek, DNA Dizi Analizi (Beckman Coulter,ABD) yapılmış ve elde edilen sonuçlar CEQ Sequencing Software ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Pre-B ALL tanısı almış çocuklarda 9. eksonda değişim gözlenmemiştir, 10. ekson da daha önce tanımlanmamış 1 değişim gözlenmiştir; intronik (nt T2199G). 12. ekson da daha önce tanımlanmış olan intronik, nt A2538G (rs4805119);intronik nt A2646G (rs4805120); intronik C2642G (rs10413526); intronik G2557A (rs10406539); intronik C2612G (rs10413500); eksonik G2318A (rs10406069) 6 farklı değişim bulunmuştur Tablo 1.

Sonuç ve Tartışma: Ülkemizde, CD22 genini oluşturan hot spot bölge eksonlarının tarama teknikleri kullanılarak tarandığı, değişimlerin pediatrik ALL li bireylerde, B hücre serisi gelişimi üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışma yoktur.Genin ekson ve intron bölgesinde bulduğumuz değişimler genin ürünü olan m-RNA ve protein oluşumunda olası düzensizlikler yaratabilecektir. Yapılan çalışmalarda eksonik değişimlerin yanı sıra intronik değişimlerin prem-RNA ve splice bölgeleri üzerinde olumsuz etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Oluşan değişimler sonucunda fonksiyonu yetersiz ve güdük bir CD22 proteinin oluşmasına neden olduğu öngörülmüştür. Çalışmamız geni oluşturan diğer eksonların taranması için devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: CD 22, çocukluk çağı pre B-hücre lösemisi



Şekil 1. DNA Dizi Analizi Görüntüleri

Tablo 1. CD 22 geninde görülen gen değişimlerin karakterizasyonu

rs Numarası	*Değişim*	*Lokalizasyon*	*Değişim Tipi*	*Amino asit*
Tanımlanmamış	T 2199 G	intron 10	intronik	-
rs4805119	A2538G	İntron 12	intronik	-
rs4805120	A2646G	İntron 12	intronik	-
rs10413526	C2642G	İntron 12	intronik	-
rs10406539	G2557A	İntron 12	intronik	-
rs10413500	C2612G	İntron 12	intronik	-
rs10406069	G2318A	Ekson 12	Missense	Gly- Asp

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

Abstract: 0428 SS-067

TEK MERKEZ PEDİATRİK YOĞUN BAKIM PLAZMA DEĞİŞİMİ DENEYİMİ. Esin Aydın Aksoy[1], Şule Ünal[2], Salih Aksu[3], Selman Kesici[4], Benan Bayrakci[4]. *[1]Hacettepe Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, [2]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Hacettepe Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, [4]Hacettepe Üniversitesi, Pediatrik Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Terapötik plazma değişimi (TPD), hastanın kanının ekstrakorporeal olarak işleme tabi tutulmasıdır. American Society for Apheresis'in 2010 yılında belirlediği endikasyonlara göre TPD ile hastanın kanından büyük moleküler ağırlıklı maddeler uzaklaştırılabilir. Terapötik plazma değişiminin pediatrik yaş grubunda kullanımı, etkinliği ve güvenliği ile ilgili literatür verisi sınırlıdır. Çalışmamızda tek bir pediatrik yoğun bakım merkezinde 11 yıl boyunca uygulanan TPD verileri özetlenmiştir.

Yöntem-Gereçler: Terapötik plazma değişimi 51 hastaya toplam 248 seans olarak uygulanmıştır. Lökoferez ya da eritroferez gibi diğer aferez işlemleri uygulanan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için Lokal Etik Kurul onayı alınmıştır (LUT12/92-46). Terapötik plazma değişimi endikasyonları 4 gruba ayrılmıştır: 1. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) ilişkili (sepsis-DİK, TAMOF, HUS, fulminan hepatit-DİK) (n=23), 2. Makrofaj aktivasyon sendromu / hemofagositik lenfohistiositoz (n=11), 3. Fatal dozlarda digoksin, karbamazepin, kolşisin, amitriptilin ya da mantar zahirlenmeleri (n=12), 4. Nörolojik hastalıklar (Guillain Barre sendromu, Rasmussen ensefaliti) (n=5).

Hastaların pre- ve post-TPD hemogram, serum biyokimyası ile PELOD (pediatric logistic organ dysfunction) ve Glascow koma skorları kaydedilmiştir. Terapötik plazma değişiminin ekstubasyon ve son duruma etkileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Terapötik plazma değişimine ne kadar erken başlanırsa özellikle grup 1 ve 3'te olmak üzere hastaların sağkalımları daha iyi olmuştur. Grup 1'de TPD ile hastaların trombosit sayılarında anlamlı yükselme olmuştur. Ayrıca grup 1'de hastaların sağ kalımı ile serum LDH ve PELOD skorlarında azalma ve Glascow skorlarında artış ile korelasyon bulunmuştur. Grup 2'de TPD ile serum trigliserid değerlerinde azalma görülmesinin prognostik önemi olduğu izlenmiştir. Hastaların, %14.9'unda TPD'ye bağlı hafif komplikasyonlar (döküntü, elektrolit anormallikleri, hipo-hipertansiyon, kateter ilişkili sorunlar) gelişmiştir. Hastaların hiçbiri direkt olarak TPD ile ilişkilendirilebilecek bir komplikasyon nedeniyle kaybedilmemiştir.

Sonuçlar: Sonuçlarımıza göre, TPD pediatrik yaş grubundaki hastalarda güvenli ve etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Özellikle MAHA ve entoksikasyon nedenleriyle TPD uygulanan hastalarda sonuçlar daha yüz güldürücü olmaktadır.

Anahtar kelimeler: aferez, pediatrik, plazma değişimi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Abstract: 0581 SS-068

İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE FOSTAMATİNİB DALAĞA T-LENFOSİT MİGRASYONUNU AZALTARAK ETKİ ETMEKTEDİR. Gülsüm Emel Pamuk[1], Mehmet Şevki Uyanık[1], Turan Karaca[2], Selim Demirtaş[2], Ahmet Muzaffer Demir[1], Ömer Nuri Pamuk[3]. *[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, [2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı, Edirne, [3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Edirne*

Giriş: İmmün Trombositopeni (İTP) gelişiminde temel mekanizmayı antikor kaplı trombositlerin retiküloendotelyal sistemde Fc-gamma reseptör aracılı Spleen Tirozin Kinaz (Syk) bağımlı fagositozu oluşturur. Bir Syk inhibitörü olan fostamatinib (Fos) İTP tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmasına rağmen İTP tedavisindeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmamızın hedefleri: (1) Syk yolağı hem İTP patogenezinde hem de tedavi yanıtında etkilidir. (2) Fos İTP tedavisinde kompleman sistemi, lenfositler ve makrofajlar üzerinden etki etmektedir. (3) Fos hem dalağa hem de kemik iliğine olan T lenfosit migrasyonunu engellemektedir.

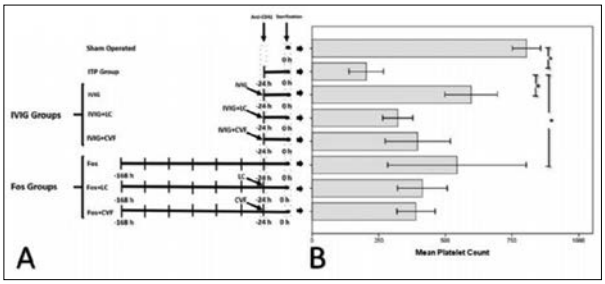
Gereç-Yöntem: Çalışmamızda kullanılan Balb/c cinsi fareler: I) Sham-opere, II) İzole İTP (4 µg of anti-CD41, i.v.), III) Fos (3gr/kg, p.o., 7 gün), IV) Fos + Liposomal klodronat (LC) (0.2 ml/U/fare, i.p.); V) Fos + cobra venom factor (CVF) (25 U/fare, i.p.); VI) Intravenöz immunoglobulin (IVIG) (2gr/kg, i.m.); VII) IVIG + LC; and VIII) IVIG + CVF gruplarına ayırıldı (Şekil 1). Kemik iliği CD3-positive T-lenfositler üzerindeki VLA-4 ekspresyonu ve CD3(+)/VLA-4(+) popülasyonun floresan intensitesi değerlendirildi. Dalak dokuları Syk, Phospho-Syk, PECAM ve CX3CR1 ile boyandı.

Sonuçlar: IVIG ($p<0,001$) ve Fos ($p<0,001$) İTP modelinde trombosit düşüşünü engellediler. LC ile yapılan makrofaj deplesyonunun ve CVF ile yapılan kompleman deplesyonunun trombosit değerlerini üzerine ek yükseltici etkisi olmadı (Şekil 1). Syk ($p<0,001$) ve p-Syk ($p=0,0001$) intensiteleri izole-İTP grubunda sham-opere gruba göre belirgin olarak yüksekti. Fos tedavisi uygulanan gruplar İTP grubuna göre daha düşük Syk ve p-Syk gösterdiler (Fos ve Fos+LC için: $p=0,001$, Fos+CVF için: $p=0,028$). Dalak Syk boyası IVIG grubunda izole İTP grubuna göre belirgin olarak azalmış saptandı ($p=0,0001$). Dalak p-Syk boyası IVIG grubunda diğer tüm gruplardan daha fazla saptandı ($p<0,001$) (Şekil 2). Dalak PECAM intensitesi İTP grubunda sham opere gruba göre belirgin yüksekti ($p=0,0001$). Tüm Fos gruplarının PECAM skorları İTP grubununun skoru ile benzer saptandı. IVIG grubununun PECAM skorları diğer tüm gruplardan belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Dalak CX3CR1 boyası İTP grubunda sham-opere gruba göre daha fazlaydı ($p=0.0001$). Fos ve Fos+LC gruplarında CX3CR1 boyaması İTP grubuna göre belirgin düşük saptandı ($p<0.001$). VLA-4(+) T hücrelerinin kemik iliğindeki dağılımları ve VLA-4(+) T hücrelerinin floresan intensiteleri gruplar arasında benzer saptandı (Şekil 3).

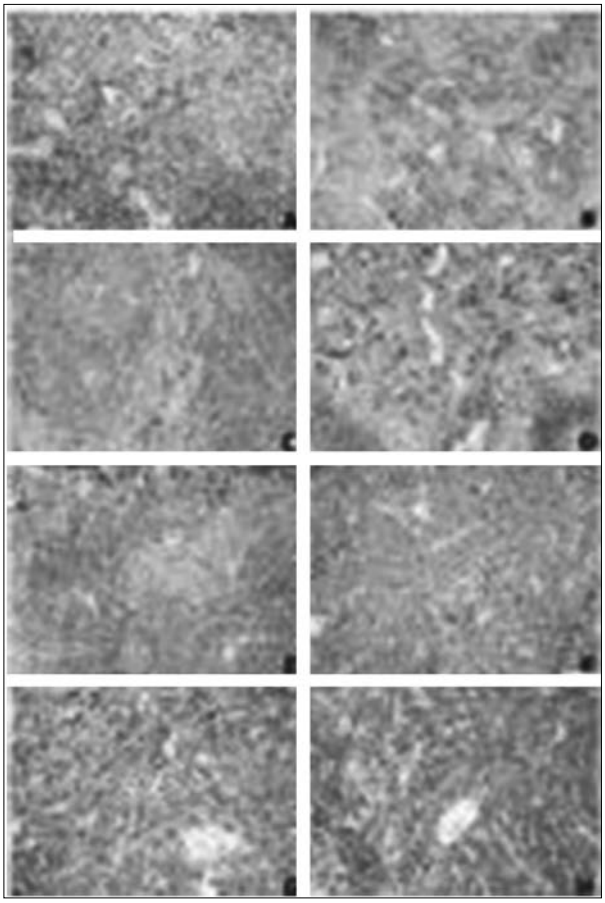
Yorum: Çalışmamız Syk yolağının İTP'de aktif olduğunu göstermiştir. Syk inhibitörü olan Fos Syk yolağı üzerinden etki ederek İTP'de ortaya çıkan trombositopeninin

ortaya çıkışına engel olmuştur. Buna ek olarak Fos, T lenfositlerin dalağa göçlerini engellemekle birlikte kemik iliğine olan göçleri üzerine etki etmemektedir. Bilgilerimize göre çalışmamız Fos'in İTP fare modelinde geniş spektrumlu etkilerini gösteren ilk çalışmadır.

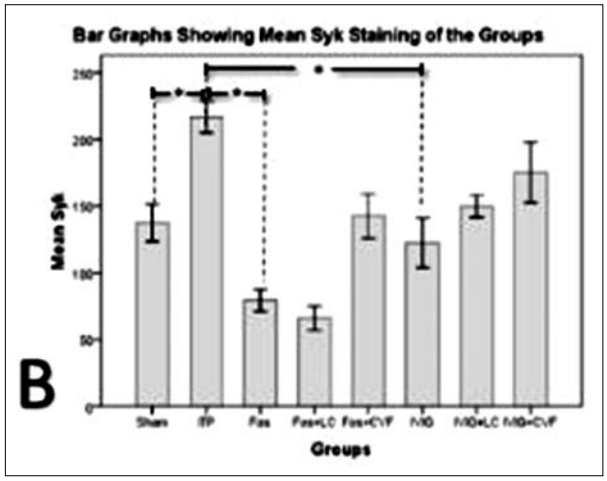
Anahtar kelimeler: İmmün Trombostopeni, Fostamatinib, T-lenfosit



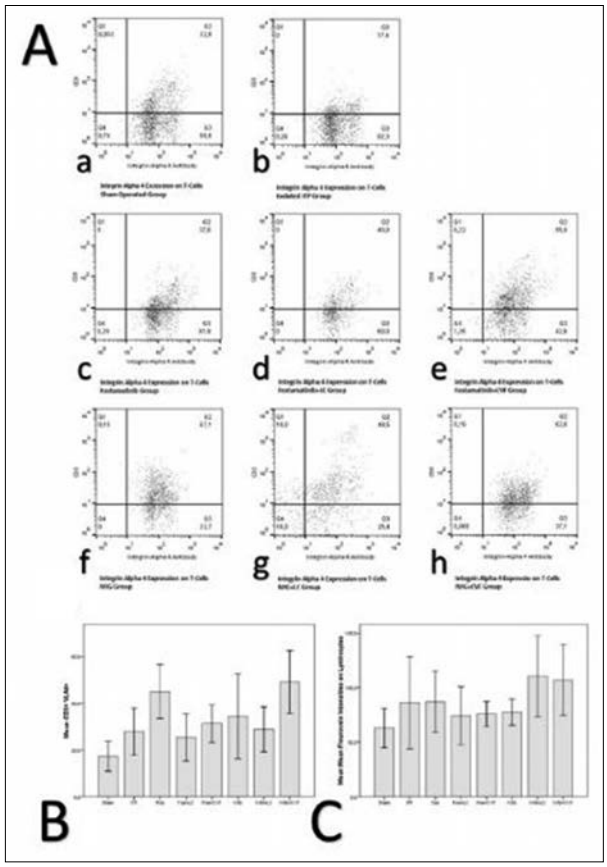
Şekil 1.



Şekil 2A



Şekil 2B.



Şekil 3.

Abstract: 0381 SS-069

KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA ELTROMBOPAG TEDAVİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİRLİLİK DEĞERLENDİRMESİ: RETROSPEKTİF İNCELEME.

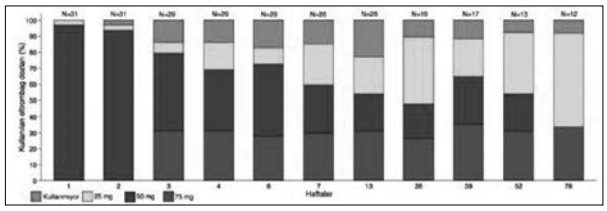
Ali Eser[1], Tayfur Toptaş[1], Işık Atagündüz[1], Figen Noyan Atalay[3], Güven Yılmaz[2], Aslıhan Deniz[1], Osman Kara[1], Funda Pepedil Tanrıkulu[1], Toluy Özgümüş[1], Ayşe Tülin Tuğlular[1]. *[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [2]Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Kronik immün trombositopeni (ITP), trombosit ve megakaryositlere karşı otoantikorlar oluşması sebebiyle trombosit üretiminde bozulma ve yıkımında artışla karakterizedir. Minör kanamalardan hayatı tehdit edici kanamalara kadar, kanama riskinde artış ve yaşam kalitesinde azalma mevcuttur. Tedavinin ana hedefi trombosit sayısını kanamayı önleyici düzeye çekmektir. ITP'nin major kanama komplikasyonlarını önlemek ve invaziv prosedürlerde güvenli tarafta kalmak için 50.000 üzerinde tutulması önerilir. Farklı klavuzlarda steroidler 1. sıra tedavide ve splenektomi ve diğer sekonder tedaviler önerilir. Splenektomiye yanıtsız hastalarda IVIG, IV anti-D, ritüksimab, danazol, azatiopurin, vinka alkaloidleri ve siklofosfamid kullanılır. Son kılavuz önerisi trombopoietin reseptör agonistleri 2. ve 3. sıra tedavilerde önerilmiştir. Eltrombopag ilk oral, non peptid TPO-R agonisti olarak onaylanmıştır.

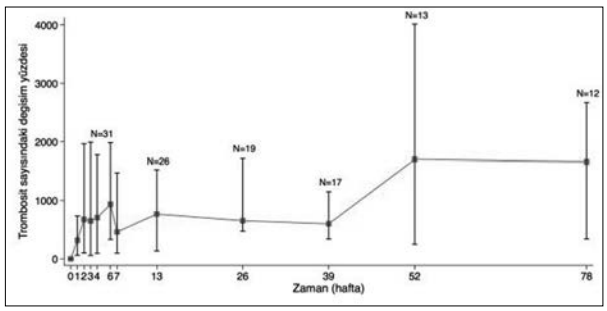
Materyal ve metod: Çalışmada 3 merkezden kronik ITP hastalığı tanısıyla en az bir sıra tedavi almış ve en az 6 hafta süreyle eltrombopag kullanan 31 hasta retrospektif olarak incelendi. Eltrompag öncesi bazal trombosit sayısı çalışmaya alınan hastaların tamamında <30,000/µL idi. Çalışmada hastalar yaş, cinsiyet, bazal trombosit sayısı, eltrombopag öncesi tedavi sayısı, eş zamanlı tedavi, splenektomi, ritüksimab kullanımı, yanıt oranları, yan etkiler, tromboz gelişimi açısından değerlendirildi. İkinci ve 3. aşama tedavilere dirençli veya tolere edemeyen hastalara günde bir kez eltrombopag tedavisi başlandı (25,50 veya 75 mg/gün). Trombosit sayısı 50,000-250,000/µL arasında doz ayarlamaları yapıldı. Birincil değerlendirmeler uzun süreli eltrombopag tedavisinin etkinlik ve günenirliliği idi. Medyan eltrombopag kullanım süresi 29 hafta (11-74) oldu. Herhangi bir zamanda trombosit sayısı >=50,000/µL olan hastaların sayısı 26 (%83,9) olarak belirlendi. Bazal demografik özelliklerin yanıt oranlarına belirgin etkisi görülmedi. Advers olaylar çoğu vakada hafif ve orta şiddette idi ve daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdi. Sadece tromboz gelişen 4 hastada tedavi kesildi. Diğer advers olaylar tedavinin kesilmesine neden olmadı. Trombosit sayısı 2. haftadan itibaren hastaların çoğunda >50,000/µL oldu. Sadece 4 hastada eltrombopag tedavisi altında iken kanama epizodu görüldü. Bunların tamamı minör kanamalar idi. Başlangıçta 11 hasta eşzamanlı ITP tedavisi aldı ancak tedavi süresince 2 vaka dışında eşzamanlı tedavilerin tamamı kesildi. Bir hastada tedavi kesilmesine rağmen trombosit sayısı 50,000/µL üzerinde seyrettiği için kesildi.

Sonuç: Eltrombopag kronik ITP hastalarında 25-75 mg/gün dozda kullanıldığıda iyi tolere edilir. Eltrombopag trombosit sayısında kalıcı artışa, kanama riskinde azalmaya ve kortikosteroid dahil eşzamanlı tedavilerde azalmaya yol açar. Etkisi splenektomiden ve daha önce kullanılan tedavilerden bağımsızdır. Ancak yan etkileri nedeniyle yakından takip edilmelidir.

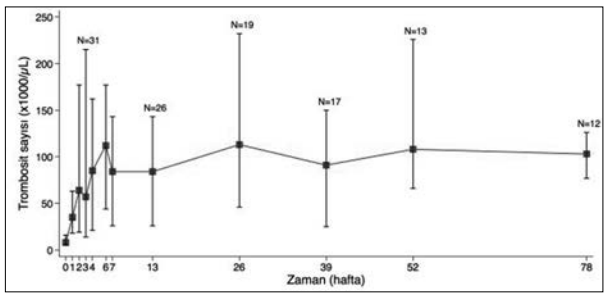
Anahtar kelimeler: Etkinlik ve Güvenirlilik, Trombositopeni, Trombopoietin reseptör agonisti



Şekil 1. Eltrombopag dozu-zaman grafiği



Şekil 2. Trombosit sayısındaki değişim yüzdesi-zaman grafiği



Şekil 3. trombosit sayısı-zaman grafiği

Tablo 1. Klinik ve demografik özellikler

Değişken	*Eltrombopag (N=31)*
Yaş, medyan(çeyrekler arası aralık)	51 (33-59)
>45 yaş N (%)	20(64,5)
Cinsiyet, kadın (%)	16 (51,6)
Bazal trombosit sayısı medyan(çeyrekler arası aralık),/µL	8000 (5000-16000)
<=15000/µL,%	23 (74,2)
15000-30000/µL,%	8 (25,8)
Splenektomi, N(%)	24 (77,4)
Ritüksimab, N(%)	19 (61,3)
Eş zamanlı anti-İTP tedavisi, N (%)	11 (35,5)
steroid	11 (100)
IVIg	3 (27,3)
danazol	1 (9,1)
ritüksimab	1 (9,1)
Önceki anti-İTP tedavi sayısı medyan (çeyrekler arası aralık)	4 (3-5)
>=1	31 (100)
>=2	30 (96,8)
>=3	26 (83,9)
>=4	20 (64,5)
>=5	10 (32,3)

Tablo 2. Yanıt

Etkinlik sonlanım noktaları (n=31)	*Sonuç*
En az bir kez trombosit sayısı >=50,000/μL olanlar, N (%) herhangi bir zamanda	26/31 (83,9)
Bazal demografik özelliklerin yanıt üzerine etkisi	
>45 yaş	17/20 (85,0)
Splenektomili hastalar	20/24 (83,3)
Ritüksimab alan hastalar	15/19 (79,0)
Eş zamanlı anti-İTP tedavi alan hastalar	8/11 (72,7)
Bazal trombosit sayısı	
<=15000/μL	19/23 (82,6)
15000-30000/μL	7/8 (87,5)
İlk yanıta kadar geçen süre, medyan (çeyrekler arası aralık), gün	16 (8-28)
İlk yanıt anında elde edilen trombosit sayısı, medyan (çeyrekler arası aralık) (x1000/μL)	90 (70-177)
En yüksek trombosit değeri, n (%)	
Medyan (çeyrekler arası aralık), x1000/μL	359 (181-581)
Herhangi bir zamanda >=200,000/μL ile <=400,000/μL arasında	7 (22,6)
Herhangi bir zamanda >=400,000/μL	14 (45,2)
En yüksek trombosit sayısına ulaşıncaya kadar geçen zaman, medyan (ÇAA), gün	77 (28-199)
Takip süresi, medyan (çeyrekler arası aralık), hafta	29 (11-74)

Tablo 3. Advers olaylar

Adver olay (%)	*N:31*
Baş ağrısı	6 (19,4)
Kas ve eklem ağrısı	4 (12,9)
Karaciğer enzim yüksekliği	3 (9,7)
kanama	4 (12,9)
Halsizlik	1 (3,2)
Enfeksiyon	1 (3,2)
Tromboz	4 (12,9)

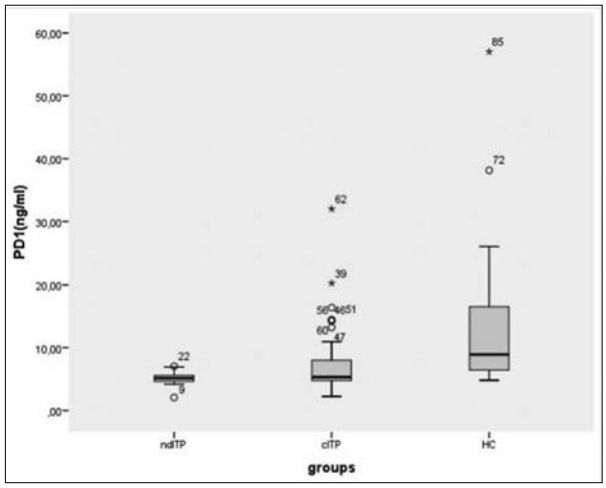
Abstract: 0520 SS-070

IMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA DÜŞÜK PROGRAMMED DEATH-1 (PD-1) SEVİYELERİ İMMUNPATOGENEZLE İLİŞKİLİ OLABİLİR. Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Pınar Tarkun[1], Esra Terzi Demirsoy[1], Ayfer Geduk[1], Ozgur Mehtap[1], Adnan Batman[2], Fatih Kaya[2], Mustafa Baki Çekmen[3], Zafer Gulbas[4], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]. *[1]Kocaeli Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, [2]Kocaeli Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, [3]Kocaeli Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli, [4]Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kemik İliği Nakli Merkezi, Kocaeli*

Amaç: İmmun trombositopeni (ITP) T hücre işlev bozukluğunun eşlik ettiği otoimmun bir hastalıktır. Programmed death (PD)-1 ve programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) T hücre reseptor sinyallerini değiştirebilen molekullerdir. PD-1 sinyal yolağının en önemli görevlerinden biri vucudun kendine karşı T hücre üretimini durdurmak ve bu yolla otoimmun hastalıklara karşı vucudu korumaktır. PD-1/PD-L1 yolağının otoimmun hastalıklardaki rolu birçok hayvan modelinde ve insan çalışmalarında araştırılmıştır. Ancak, T hücre bozukluğunun patogenezde yer aldığı, otoimmun bir hastalık olan ITP'de PD-1/PD-L1 yolağı ile ilgili bir çalışma olmaması nedenyile bu çalışmayı planladık.

Gereç-Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı konmuş ve/veya takip edilen 67 ITP hastası (24 yeni tanı (ytITP) konmuş ve 43 kronik (kITP)) ve 21 sağlıklı kontrolun serum örnekleri alınarak -80°C'de saklandı (Tablo 1). Serum örneklerinden ELISA yöntemi ile PD-1 ve PD-L1 seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Serum PD-1(sPD-1) seviyeleri ytITP ve kITP hastalarında SK göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p<0,001) (Şekil 1). Ancak, ytITP ve kITP hastalarının sPD-1 seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). sPD-1 seviyeleri örnekleme sırasında immunsupresif tedavi alan ve almayan hastalarda, splenektomi olmuş ya da olmamış hastalarda farklı bulunmadı (Tablo 3). Trombosit sayısı <30X10^9/L olan hastalarda sPD-1 seviyeleri trombosit sayısı >=30X10^9/L olanlara göre daha düşük tespit edildi (p=0,05) ve sPD-1 seviyeleri ile trombosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon vardı (p=0,01, r=0,279).



Şekil 1: Çalışma gruplarının PD-1 seviyeleri
Yeni tanı ITP/kronik ITP: p=0,30; Yeni tanı ITP/SK: p<0,001; Kronik ITP/SK: p<0,001

Tablo 1. ITP hastalarının ve sağlıklı kontrollerin özellikleri

	Yeni Tanı ITP	*Kronik ITP*	*Sağlıklı Kontrol*	*p*
n(%)	24(27,3)	43(48,9)	21(23,9)	
Yaş, medyan(aralık)	38(19-78)	39(19-67)	38(22-73)	0,83
Cinsiyet(K/E)	19/6	32/10	13/4	0,887
Hb (g/dl), medyan(aralık)	13,6(11,2-15,9)	12,7(9,4-17,6)	13,5(12-15,6)	0,09
WBC(X10^9/L), medyan(aralık)	8(5,1-11,1)	7,2(4,5-17,6)	7,3(4,8-9,7)	0,65
Lenfosit(X10^9/L), medyan(aralık)	2,1(0,9-3,3)	2,2(0,5-7,7)	2,4(1,6-3,5)	0,18
Plt(X10^9/L), medyan(aralık)	42,3(5,8-197)	70(6,4-486)	269(181-421)	<0,001
MPV fL, medyan(aralık)	7,68(5,6-14,7)	9,4(6,9-16)	8,1(5,7-10,4)	0,01
Tedavi alan(+/-)	7/17	9/34		
Metilprednisolon	7	7	-	0,44
Metilprednisolon+IVIg	0	1		
Eltrombopag	0	1		
Daha önce aldığı tedavi sayısı				
1		2		
2	-	3	-	
3		4		
4		2		
Splenektomi(+/-)	0/24	11/32	-	

Tablo 2. Çalışma gruplarının sPD-1 ve sPD-L1 seviyeleri

	Yeni Tanı ITP	*Kronik ITP*	*Sağlıklı Kontrol*	*P**
sPD-1(ng/ml)	5,15(2,07-7,06)	5,33(2,25-32)	8,91(4,83-52,07)	<0,001
sPD-L1(pg/ml)	4,06(1,22-8,71)	5,47(2,53-15,4)	4,56(2,33-10,23)	0,06

*Kruskal-Wallis test

Sonuç: Düşük PD-1 seviyeleri ITP patogenezinde yer alıyor olabilir. Çünkü, PD-1 yolağının inhibe edici etkisinin yokluğunda T hücre aktivasyonu artabilir ve birçok otoimmun hastalıkta gösterildiği gibi bu durum trombositlere karşı antikor gelişimine yol açabilir. Ancak, bu çalışma ITP hastalarında PD-1/PD-L1 yolağının araştırıldığı ilk çalışmadır ve daha kapsamlı araştırmalarla PD-1 yolağının ITP patogenezindeki rolü netleştirilerek yeni tedavi seçenekleri bulunabilir.

Anahtar kelimeler: immun trombositopeni, Programmed death-1, Programmed death-1 Ligand-1

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

Abstract: 0571 SS-071

ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİNDE SUNULAN SÖZEL BİLDİRİLERİN AKIBETLERİ. Tayfur Toptaş, Funda Pepedil Tanrıkulu, Işık Kaygusuz Atagündüz, Ali Eser, Osman Kara, Aslıhan Sezgin, Toluy Özgümüş, Tülin Fıratlı Tuğlular. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Amaç: Bildiri özeti:yayın oranı bir kongrenin kalite göstergelerinden biridir. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde (UHK) sunulan sözlü bildirilerin yayımlanma oranları ve buna etkisi olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Zaman yan tutmasını en aza indirmek amacıyla, en az 5 yıl önceki ardışık 2 kongrede (2007 ve 2008) sunulan sözel sunumların özetleri çıkarıldı. İlk ve son isim yazarlar Pubmed Medline® ve Scopus® veri tabanlarından tarandı. Sunum özetinin hazırlandığı kurumlar (tek merkez/çok merkez), çalışmanın ana konu başlığı, ileriye/geriye dönük ve klinik/laboratuvar araştırma olup olmadığı kaydedildi. Bildiri yayımlanmış ise dergi adı, etki faktörü, başlık değişikliği ve yazar değişikliği olup olmadığı, ve yayımlanma yıl/ayı çıkarıldı. Kongrede olgu bildirimi olarak sunulan özetler değerlendirme dışı bırakıldı. Dergide editöre mektup şeklinde yayımlanan bildiriler yayımlanmamış kabul edildi.

Bulgular: 2007 yılına ait 72 ve 2008 yılından 48 olmak üzere toplam 120 bildiri özeti tarandı. 2007 yılından üç ve 2008 yılından bir bildiri, olgu sunumu niteliğinde olduğundan değerlendirme dışı bırakıldı. Bu olgu sunumlarından da yalnızca birinin yayımlandığı görüldü. Bir geriye dönük araştırma ise editöre mektup şeklinde yayımlandığından yayımlanmamış kabul edildi. Toplam 116 bildiri özeti son değerlendirmeye alındı. Toplam 47 bildirinin yayımlanmış olduğu görüldü (%40.5). Çalışmanın klinik veya klinik öncesi olması (sırasıyla %48.8'e karşı %36, 0.18) veya tek/çok merkezli olmasının (%37.9'a karşı %50, 0.26) yayımlanma oranı üzerine etkisi yoktu. Anket çalışmaları ve geriye dönük çalışmalar, ileriye dönük çalışmalara oranla daha az oranda yayımlanmaktaydı (sırasıyla %0, %28.9, %50.8, p=0.012). Yayımlanan bildiriler toplam 34 farklı dergide yayımlanmıştı. Yayımlanan dergilerin ortanca etki faktörü 1.404 (çeyrekler arası aralık (ÇAA): 1.044-2.120) idi. Yayımlanmaya kadar geçen ortanca süre 34 (20-54) aydı. Yayımlanan bildirilerin %51.1'inde başlık değişikliği, %70.2'sinde yazar çıkarma (%36.2) veya eklemesi (%52.1) yapılmıştı.

Sonuçlar: UHK'de sunulan sözlü bildirilerin yayımlanma oranları, farklı disiplinlerdeki kongrelerle karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (Birleşik Krallık Acil Hekimleri Kongresi: %57, Kuzey Amerika Menapoz Kongresi: %57). Bu durum araştırmacıların araştırma sonuçlarına güvenmemeleri, istatistiksel gücün yeterli olmaması veya negatif sonuçlar bulmalarıyla (yayımlama yan tutması) ilişkili olabilir. Ancak yine de bildiri değerlendirme komitesinin bildiriye ait kurum ve yazarları görmek açısından kör olmaması, sunum başlık sınıflamasının geniş tutulması ve bu başlıklar altında mutlaka belli sayıda sunum bulunması gereksinimi, muhtemelen klinik öncesi ve çok merkezli çalışmaların daha değerli olduğu inanışı ve bu bildirilere öncelik tanınarak ayrı başlık açılması (TÜRK-BA gibi) gibi hususların sözlü sunum performansını olumsuz yönde etkilediği gerçeği yadsınamaz.

Anahtar kelimeler: Kongre, sözlü sunum, yayın

Abstract: 0547 SS-072

LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA YAŞAM KALİTESİ DEPRESYON VE ANKSİYETE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Adalet Meral Güneş[1], Çiğdem Aşut[2], Melike Sezgin Evim[1], Arzu Kantarcıoğlu[1], Birol Baytan[1]. *[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, [2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa*

Giriş: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen kanser türüdür. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu, yeni tanı almış lösemilerin %75'ini oluşturmaktadır. Çağımızda modern tanı yöntemleri ve standardize edilmiş tedavi yöntemleri ile çocukların %80'i bu hastalıktan kalıcı olarak iyileştirilebilmektedir. ALL tanısı alan çocukların tedavi süresince davranış ve psikolojik durum değişikliklerinin, ağrılı girişimlerin, kemoterapi yan etkilerinin, hastanede yatmanın, saçların dökülmesinin, enfeksiyonların, arkadaşlardan ayrılmanın, okula devam edememenin ve hayatını kontrol edememenin hayat kalitesini bozduğu saptanmıştır. Yetişkinler için birçok yasam kalitesi ölçeği hazırlanmış olmasına karşın çocukların kendinden bilgi alınarak yapılan çalışmalar çok az ve sınırlı sayıdadır.

Bu çalışmada, bölümümüzde akut lenfoblastik lösemi tedavisi görmüş çocukların yaşam kalitelerini araştırarak; iyi bir yaşam için neyin gerekli olduğunu bulmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda ALL tanısı alarak tedavi görmüş, tedavisinin üstünden en az 2 yıl geçmiş, 13-18 yaş arası 50 çocuk ve yine aynı yaş grubundaki kardeşleri dahil edildi. Hastalara ve kardeşlerine Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 13-18 yaş Ergen Formu, Kovacs Depresyon Ölçeği, Kendini Değerlendirme Envanteri Stai Form Tx-1,Tx-2 ve Offer Kendilik İmgesi Ölçeği formları kullanılarak anket çalışması yapıldı.

Sonuçlar: Lösemi tedavisi almış çocuğun yaşam kalitesi kardeşine oranla anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,005). ALL tanısı ile tedavi görmüş hastaların depresyon düzeyleri kardeşlerine oranla yüksek saptandı (p=0,000). İki grup arasında anksiyete seviyesi arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktaydı (p=0,000). Lösemi tedavisi almış çocuklar kendilik imgeleri açısından kardeşleri ile karşılaştırıldığında; kendilik imgesi katsayısı kardeşlerine göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05).

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde edilen verilere göre ALL tedavisi sırasında ve sonrasında çocukların karşılaştıkları zorluklar; yaşam kalitelerini, sosyal hayata adaptasyonunu, duygu durumlarını, ve benlik imgelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Hem tedavi sırasında hem de tedavi bitiminden sonra bu çocukların ve belki de ailelerinin birlikte psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri, uygun ve zamanında yapılan yönlendirmeler ile sosyal hayata uyumlarının ve yaşam kalitelerinin artacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik Akut lenfoblastik lösemi, yaşam kalitesi, anksiyete