

Sözel Bildiriler

NOTCH-LİGANDI +/- FİBRONEKTİN, VALPROİK ASİT +/- NİKOTİNAMİD İLE KORDON KANI KÖK HÜCRELERİNİN EX VIVO EKSPANSİYONU

Pınar Yurdakul¹, Emine Begüm Genç², Hasan Yalım Akın², Klara Dalva³, Doruk Cevdi Katlan⁴, Sinan Bektaş⁵, Meral Bektaş³

¹TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kordon Kanı Bankası, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Kordon kanı (KK) hemen erişilebilir bir kök hücre kaynağıdır. KK'yi daha çok sayıda alıcıya ulaştırılabilmenin yolu, *ex vivo* koşullarda ekspansiyon ile sağlanabilir. Buna yönelik hayvan deneylerinde ve çeşitli klinik araştırma fazlarında olumlu sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada çeşitli büyüme faktörleri varlığında, insan fibronectin (FN) fragmanı kullanılarak ya da kullanılmaksızın, Notch reseptör ligandı Jagged-1 (NL), Valproik asit (VPA) ve Nikotinamid (NAM) moleküllerinin CD34+ hücre sayısı artış kapasitesine etkilerinin karşılaştırması hedeflenmiştir.

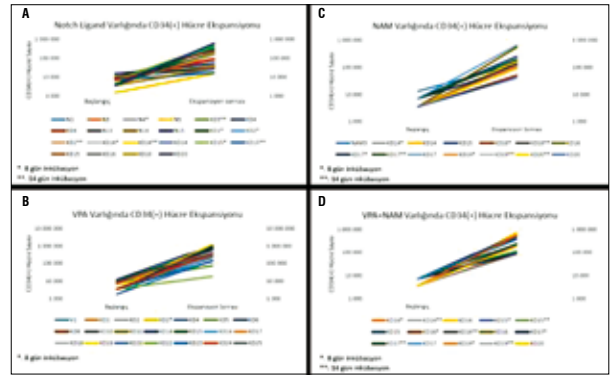
Materyal-Metod: Çalışmaya sezaryen ve normal doğumlardan toplanmış toplam 29 KK ünitesi (KKÜ) dahil edilmiştir. 17 KKÜ Notch sinyal iletimi yolağının indüklenmesi, 20 KKÜ ortama VPA eklenmesi ve 7 KKÜ ise NAM varlığında başarı ile ekspande edilmiştir. Negatif seleksiyon yöntemi ile seçilen CD34+ hücrelerin ekimi 7.046 (min-maks: 1.440-15.000) hücre/ml olacak şekilde sitokin kokteyli içeren StemSpan besiyerinde gerçekleştirilmiştir. Hücreler, +/- 5 µg/ml NL (+/- FN); 1mM VPA (+/- FN) ve 5 mM NAM (+/-VPA) içeren ekspansiyon koşullarında, 37°C, %5 CO₂ varlığında 8, 14 ve/veya 21 gün inkübe edilen ekspande hücreler, CD45, CD34, monoklonal antikorları ile akım sitometri analiziyle fenotiplendirilmiştir. İlaveten yıkanan hücrelerin yarı-katı besiyerinde 14 gün inkübasyon sonrası CFU-GM koloni oluşturma potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Fibronectinli (NLF) veya fibronektinsiz NL ile gerçekleştirilen 14 günlük ekspansiyon sonrası CD34+ hücre sayısında 173 (7-173; ortalanca: 65) kata kadar artış gözlenmiştir. Bu deneylerde fibronectinin belirgin bir sinerjik etkisi saptanamamıştır (Şekil 1). NL grubunda ortalama CFU-GM sayısı 14 olup (kontrol grupta 12) NLF grubunda ortalama 13,5 olarak sayılmıştır. VPA kullanılarak gerçekleştirilen deneylerde, 1 mM VPA varlığında 8 günlük inkübasyon sonrasında 353 (5-353, ortalanca:90) kata ulaşan CD34+ hücre artışı kaydedilmiştir. Aynı deney sisteminde, hücrelerin VPA olmaksızın kültürleri yapıldığında (kontrol grup), 24 (min-maks: 1-145), NAM eklenen hücre kültürlerinde ise 21 günlük inkübasyon sonrası 48 (min-maks: 10-158) kat ekspansiyon elde edilmiştir (Şekil 1). NAM'lı hücre kültürü ortamına VPA

eklendiğinde (VPA+NAM), 200 kata varan ekspansiyon izlenmiştir (min-maks: 1-200). Bu grup için CFU-GM koloni sayımları aşağıdaki gibidir: VPA: 49 (kontrol: 37), NAM: 63 (kontrol: 33) ve VPA+NAM: 58 (kontrol: 42) (Şekil 1).

Tartışma: Çalışmamızda kullanılan tüm yöntemlerle başarılı ekspansiyon elde edilmiş olup, sonuç olarak *in vitro* HKH ekspansiyonu için en etkili molekül VPA olarak saptanmıştır. İnkübasyon süresinin 8 gün olması ve literatürde elde edilmiş en yüksek ekspansiyona ulaşılması bu molekülün rutin kullanımının olanaklı olabileceğine işaret etmektedir. Bilgimiz dahilinde bu çalışma VPA ile FN veya NAM kombinasyonunun HKH proliferasyonu ve çoğalmasının birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Kordon kanı, hematopoietik kök hücre, *ex vivo* ekspansiyon, Notch Ligandı, Valproik asit, Nikotinamid



Şekil 1.

İNSAN KEMİK İLİĞİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN ARTAN HÜCRESEL STRES UYARANLARI DOZLARINDAKİ GERÇEK ZAMANLI DAVRANIŞLARI

Sema Aygar¹, Günay Balta², Betül Çelebi Saltık¹, Emine Kılıç¹, Duygu Uçkan Çetinkaya²

¹Hacettepe Üniversitesi, Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Son yıllarda, pek çok hastalık için büyük umutlar vaad eden kök hücre tedavilerinde, çeşitli avantajlı özellikleri nedeniyle insan kemik iliği (Kİ) kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin (MKH) başarı potansiyeli oldukça yüksek görünmektedir. Ancak, hücre içi veya mikroçevreden kaynaklanan çeşitli stres uyaranları bu hücrelerin kısa sürede yaşlanmalarına, yaşam sürelerinin kısalmasına veya ölümlerine neden olmakta, ve böylece hücrel tedavi kapasiteleri azalmakta veya yok olmaktadır. Bunun yanında, çeşitli hastalıklar üzerine yapılmak istenen araştırmalarda çoğu zaman hasta materyali kullanmak mümkün olmadığından çalışma

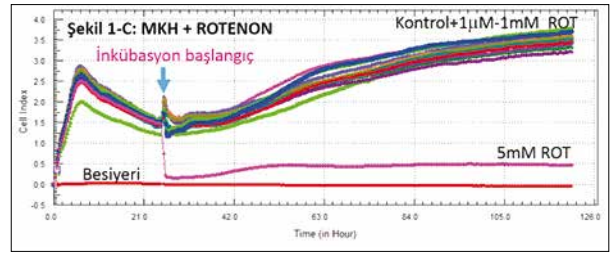
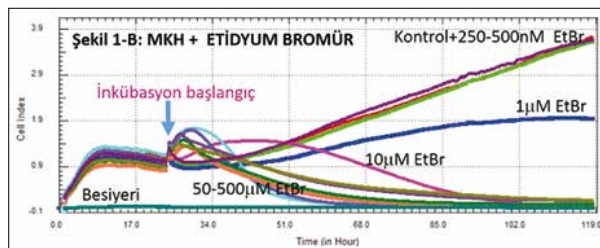
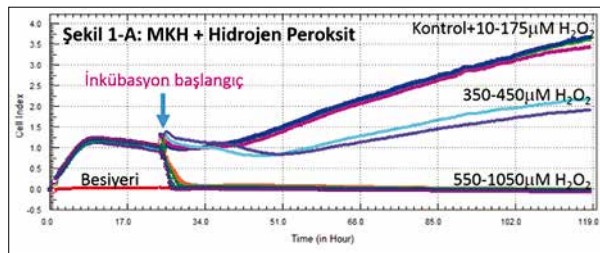
yapılamamaktadır. Bu gibi durumlarda, in-vitro koşullarda hastalık modelleri oluşturulabilmesi araştırmaların yapılabilirliği açısından büyük önem taşımaktadır. İnsan MKH'leriyle hastalık modelleri oluşturabilmek açısından da çeşitli hücrel stres uyaranlarının doza bağlı etkilerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada, araştırmalarda sıklıkla kullanılmasına karşın, dozla ilişkili sitotoksik etki değerlendirmeleri üzerine henüz bir araştırma bulunmayan hücrel stres uyaranlarının, donör kaynaklı MKH'lerin davranışları üzerindeki zamana bağlı etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kİ donörlerinden seçici kültür ortamında çoğaltılarak pasaj 3'e getirilen MKH'lerin davranışları, araştırmalarda yaygın olarak kullanılan hücrel stres uyaranları hidrojen peroksit (H_2O_2 :10 μ M-1,5mM), etidyum bromür (EtBr:250nM-500 μ M) ve rotenonun (Rot:5nM-5mM) kademeli olarak artan dozlarında, kontrole karşı 3 farklı deneyde ve her bir doz 3 tekrarlı olacak şekilde gerçek-zamanlı xCELLigence sisteminde en az 72 saat takip edilmiştir.

Bulgular: MKH'lerin hücrel stres uyaranlarının artan dozlarında verdikleri hücrel yanıtları gösteren büyüme eğrileri Şekil 1-A (H_2O_2), B (EtBr) ve C'de (Rot) verilmiştir.

Sonuçlar: Bu çalışma, gerçek zamanlı xCELLigence sisteminin, hücrel stres uyaranlarının artan dozlarında MKH'lerin zamana bağlı kantitatif ölçümlerinin yapılabilmesi için güçlü ve verimli bir yüksek ölçekli platform oluşturduğunu vurgulamış, H_2O_2 'nin μ M dozlarının MKH'lerin çoğalma, duraklama ve ölüm fazlarının gözlemlendiği ideal büyüme eğrisi verdiğini, EtBr'nin nM dozlarının MKH'lerin çoğalması üzerinde bir etkisinin bulunmamasına karşın, μ M dozlarının yüksek oranda sitotoksik olduğunu, ve literatürde bildirilen aksine, Rot'un nM ve μ M dozlarının MKH canlılığı ve çoğalması üzerine negatif bir etkisinin bulunmadığını, ancak mM dozlarında etki gösterebildiğini, buna karşın 500 μ M'un üzerindeki dozların bu hücrelerin morfolojilerinde dramatik değişikliğe neden olduğunu göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, MKH'lerle yapılacak hücrel tedaviye yönelik çeşitli araştırma tasarımlarına yön verebilecek, ve hasar/hastalık modelleri oluşturmaya katkı sağlayabilecek niteliktedir. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:8178).

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal Kök Hücre, insan kemik iliği, hücrel stres uyaranları, artan dozlar, MKH davranışları



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

Referans Numarası: 345

SS-003

DORMANSİ MODÜLATÖRLERİNİN KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE HEDEFLENMESİ İLE İNSAN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERİN EX VİVO ÇOĞALTILMASI

Esra Albayrak¹, Emrecan Tüysüz², Serli Canikyan³, Neslihan Meriç⁴, Zafer Gülbaş⁴, Remziye Döğer¹, Fatih Kocabaş¹

¹Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

³İstanbul Teknik Üniversitesi, Yerleşkesi, Onkım Kök Hücre Teknolojileri-KOSGEB, İstanbul

⁴Özel Anadolu Sağlık Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Amaç: KK transplantasyonunun, donörden kolayca elde edilmesi ve transplantasyon sonrası graft kökenli konak hastalığı insidansının düşük seviyede olması gibi avantajları bulunmasına rağmen, KK'dan elde edilen hematopoetik kök hücre (HKH) sayısı başarılı bir transplantasyon ve kemik iliği iyileşmesi için yeterli değildir. Daha önce HKH dormansi genlerinin nakavtı ile *in vivo* olarak HKH havuzunun büyültülebileceğini kendi yaptığımız çalışmalarla gösterdik[1,2]. Bu çalışmamızda, KK kökenli HKH'lerin dormansi regülatörlerini hedefleyen 35 küçük molekülün çeşitli dozlarıyla muamelesinin HKH'lerin çoğaltılması üzerine etkisini araştırmaktayız.

Gereç ve Yöntem: İnsan KK tek çekirdekli hücreler, yoğunluk gradient santrifüj metodu ile izole edildi. İzole edilen hücreler 30,000 hücre/200 μ l HKH besiyerinde olacak şekilde 96 kuyucuklu plakaya ekildi ve 35 küçük molekülün 3 dozu (10 μ M, 1 μ M ve 0,1 μ M) ile muamele edildi. Muameleden 7 gün sonra, HKH'ler aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzim aktivitesi ve HKH içeriği açısından akış sitometri ile analiz edildi. Buna ek olarak floresanla aktive hücre ayrıştırma metodu ile ayrıştırılan CD34+ hücreler ile hücre döngüsü ve apoptoz analizi gerçekleştirildi.

Bulgular ve Sonuç: 14 küçük molekülün toplam KK hücre sayısını 2 kattan fazla artırdığını belirledik. 13 küçük molekül CD34+ HKH oranını artırırken, yalnızca 7 molekül CD133+ HKH oranını artırmaktadır. Bunun yanında, 7 molekül de ALDH^{hi} hücre oranını doza bağımlı olarak artırmaktadır. Ayrıca, 6 küçük molekülün CD34+ hücrelerin hücre döngüsüne tekrar girmesini sağladığı gözlemledik. Sonuç olarak, bu veriler transplantasyon verimini arttırmak için küçük moleüller tarafından HKH dormansi regülatörlerinin hedeflenmesinin insan HKH çoğaltılmasının indüksiyonunu sağlamak için kullanılabilirliğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Kocabaş, Fatih (co-first author) & Simsek, Tugba, et al. "The distinct metabolic profile of hematopoietic stem cells reflects their location in a hypoxic niche." *Cell stem cell* 7.3 (2010): 380-390.
2. Kocabaş, Fatih, et al. "Meis1 regulates the metabolic phenotype and oxidant defense of hematopoietic stem cells." *Blood* 120.25 (2012): 4963-4972.

Anahtar Kelimeler: Göbek kordon kanı, hematopoetik küçük moleküller, HKH'lerin çoğaltılması

Hematopoez/ Sیتotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apoptoz

Referans Numarası: 429

SS-004

RUNX1 İNHİBİSYONUNUN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERİNİN BÜYÜMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Raife Dilek Turan¹, Esra Albayrak¹, Emre Can Tüysüz², Serli Canikyan³, Neslihan Meriç⁴, Zafer Gülbaş⁴, Fatih Kocabaş¹

¹Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

³İstanbul Teknik Üniversitesi, Kosgeb Teknoloji Geliştirme Merkezi, Onkım Kök Hücre Teknolojileri, İstanbul

⁴Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Dahiliye, Hematolojik Onkoloji Bölümü, Kocaeli

Hematopoetik kök hücrelerin (HKH) çoğaltılması, kök hücre alanındaki çalışmalarda karşılaşılan en önemli problemlerin başında gelmektedir. Birçok çalışmada bu problemi aşmak için HKH'lerin çoğaltılması sırasında büyüme faktörleri ve sitokinler kullanılmış ve hücrelerin durağan fazı (dormansi) hedeflenerek hücre döngüsü inhibitörleri ve inhibitör faktörlerinin kullanılmasına öncelik verilmiştir. Yakın zamanda yapmış olduğumuz çalışmalarda ise biz kan kök hücrelerinin kompartmanındaki durağan fazındaki düzenleyicilerini silerek hem hücre döngüsüne girişi hem de HKH'lerin çoğaltılmasını sağladığını gösterdik. Böylelikle hedeflediğimiz kök hücre dormansi düzenleyicilerinin küçük moleküllerin yardımıyla ex vivo olarak HKH'lerin çoğaltılmasında yardımcı olarak kullanılmasına olanak sağlanmıştır. Bu çalışmada, Runx1'i küçük moleküllerle engelleyerek kök hücre dormansisini ve HKH büyümesine etkisini incelenmiştir. Fareten izole edilen kemik iliği hücrelerinin manyetik yolla ayrımı sonrasında elde edilen Lin- hücrelerinin Runx1 inhibitörü ile muamele edilmesi sonucunda HKH belirteçleri kullanarak baktığımız akışkan hücre sitometrisi analizinde kök hücrelerin sayısında 3 kat artış gözlenmiştir. Ayrıca, kordon kanı hücrelerinde Runx1 inhibitörü ile muamele edildikten 7 gün sonra ise HKK oranı 8 kata kadar artmıştır. Kordon kanı hücrelerinde, ALDH+ hücre oranında Runx1 inhibitörü ile muamele sonucunda 4 kat daha fazla artışa sebep olduğu gözlemlenmiştir. Buna ek olarak Runx1 inhibitörünün, kök hücrelerin dormansi durumundan çıkışını indüklediğini hücre döngüsü analizleri ile belirledik. Sonuç olarak yapılan bütün analizler HKH'lerin ekspansiyonunda kullanılmak üzere Runx1 in potansiyel bir terapötik olarak hedeflenebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoietik Kök Hücreler, Kök Hücre Dormansi, Hematopoetik inhibitör, Küçük moleküller, Hematopoez, Kemik iliği, Kordon Kanı Kök Hücreleri.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Referans Numarası: 388

SS-005

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERDE (HKH) KALSİYUM ALGILAMA SİSTEMLERİNİN İNHİBASYONUN EX VİVO HKH EKSPANSİYONUNA ETKİSİ

Merve Uslu¹, Dolay Damla Çelik¹, Esra Albayrak¹, Merve Aksöz¹, Pınar Siyah¹, Doğacan Yücel¹, Emre Can Tüysüz², Serli Canikyan³, Neslihan Meriç⁴, Zafer Gülbaş⁴, Fatih Kocabaş¹

¹Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Rejeneratif Biyoloji Araştırma Laboratuvarı, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

³İstanbul Teknik Üniversitesi, Kosgeb Teknoloji Geliştirme Merkezi, Onkım Kök Hücre Teknolojileri, İstanbul

⁴Özel Anadolu Hastanesi, Kemik İliği Nakli Birimi, Kocaeli

Amaç: Hematopoetik kök hücreler (HKH), kemik iliği içerisinde yüksek kalsiyum içeren bir mikroçevrede uyku halinde bulunmaktadır. Kalsiyum iyonları (Ca²⁺), HKH'lerin bu nişe yerleşmesini ve sürerliğine yardımcı olur. Ancak, kalsiyum algılama sinyal yollarının HKH'lerin dormansi durumunu nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu çalışmada, kalsiyum algılama da rolü olan STIM1 (stromal Interaction Molecule 1), TRPC kanalları (transient receptor potential canonical, geçici reseptör potansiyel kanonik), voltaj kapılı Ca²⁺ kanalları ve K⁺ kanallarının, SOCE (store operated Ca²⁺ entry, spesifik olmayan depo kontrollü Ca²⁺ girişi) inhibitörleri olan SKF-96365 hydrochloride (HCl) ve 2-Aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) ile K⁺ kanal inhibitörü olan Tetraethylammonium chloride (TEAchloride) kullanılarak, ex vivo HKH ekspansiyonundaki etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Fareye ait HKH'ler kemik iliğinden (Kİ) manyetik soy depleksiyon methodu ile izole edildi. Mononükleer hücreler (MNH) ise insan kemik iliğinden ve kordon kanından yoğunluk aşamalı santrifüj yöntemi ile izole edildi. 30,000 hücre 200µl HKH mediasında kültür edilerek, SKF-96365 HCl, 2-APB ve TEA chloride inhibitörlerin üç farklı dozu ile muamele edildi. DMSO ise kontrol olarak kullanıldı. 7 gün sonrasında, hücreler HKH markörleri ile boyandı ve akım sitometrisi ile analiz edildi. FACS ile purifiye edilen fare LSK (Lin-Sca-1+c-Kit+) ve insan CD34+ hücreler ise bu moleküllerin etkin dozu ile muamele edilerek, apoptoz ve hücre döngüsü analizleri için ilgili boyamalar sonrasında değerlendirildi. Koloni sayımları ise 'colony forming unit assay (CFU-assay)' ile yapıldı.

Bulgular: SKF-96365 HCl mürin LSK ve LSKCD34^{duşuk} hücre popülasyonunu yaklaşık 2 kat artırırken, 2-APB ise mürin LSK hücrelerini 1.5 kat artırmıştır. 2-APB kordon kanından izole edilen MNH'leri sayıca 5 kat artırırken, SKF-96365 HCl 4 kat artırmıştır. Ayrıca, SKF-96365 HCl insan kemik iliğinde elde edilen CD34+ hücreleri doza bağımlı olarak artırmaktadır. SKF-96365 HCl ve 2-APB muamelesi fare kemik iliğinden elde edilen mezenchimal kök hücrelerinin proliferasyonunu 2 kattan fazla artırırken, insan yağ dokusundan elde edilen MKH'leri artırmamaktadır. HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) hücre hattında ise önemli bir artışa sebep olmamaktadır.

Sonuç: STIM1, TRPC kanalları ve voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının, SKF-96365 HCl ve 2-APB muamelesi ile inhibasyonu mürin HKH, insan HKH ve mürin Kİ-MKH'lerin ekspansiyonunu sağlamaktadır. Sonuç olarak, bu inhibitörler ile tedavi, ex vivo HKH çoğaltılmasında ve transplantasyon verimliliğinin artırılmasında kullanılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre, ex vivo ekspansiyon, Ca^{2+} kanalları

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Referans Numarası: 264

SS-006

DEMİR EKSİKLİĞİ OBEZİTE İLİŞKİSİ; HEPSİDİN?

Ertan Sal¹, İdil Yenicesu¹, Nurullah Çelik², Hatice Paşaoğlu³, Bülent Çelik⁴, Zühre Kaya¹, Ülker Koçak¹, Orhun Çamurdan², Aysun Bideci², Peyami Cinaz²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

⁴Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara

Amaç: Obezite ile demir eksikliği arasındaki ilişki ilk kez 1962 yılında ortaya konulmuştur. Adipoz dokudan salınan adipokin olarak adlandırılan bazı proinflatuar sitokinlerin yol açtığı inflamasyonun obezite ilişkili co-morbid durumların oluşumunda örneğin demir eksikliğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu adipokinlerden hepsidinin süreçteki rolünü özellikle leptin ile ilişkisini açığa kavuşturacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Şu ana kadar ki bilgilerimize göre puberte evresinde göz önüne alınarak, CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin de dahil edildiği, interlökin 6, hepsidin, leptin ve adiponektinin bir arada çalışıldığı çocukluk çağında gerçekleştirilmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu bağlamda bir ilktir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Pediatrik Endokrinoloji Bölümünde takip edilen 118 obez ve 57 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri otoanalizator ile hepsidin, leptin, interlökin-6, CRP ve adiponektin ise ELİSA kitleri ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda obez çocukların hepsidin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Ancak IL-6 düzeyleri obez ve kontrol grubu arasında fark göstermemektedir. Kontrol grubunda IL-6, CRP ve hepsidin arasında beklenildiği gibi ilişki mevcut iken ($p=0.005$) obez grupta hepsidin ile IL-6, CRP, adiponektin arasında bir ilişki gösterilemedi. Sadece leptin ile pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda gerek ferritin gerekse TSI ile hepsidin arasında da korelasyon gösterilemedi. Oysa kontrol grubunda hepsidin ile ferritin arasında beklenen korelasyon bulunmaktadır. Obezlerde her ne kadar hepsidin artsa da inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin gösterilememiş olması aynı zamanda TSI gibi obezlerdeki demir eksikliğini gösteren belirteçlerle ilişkisinin bulunmaması obez kişilerdeki demir eksikliğinde hepsidin rolünü tartışmalı hale getirmektedir.

Sonuç: Sonuç olarak; demir eksikliği ve obezite arasında belirgin bir ilişki olduğu ancak hepsidin

bu duruma katkısı olmadığı gösterilmiştir. En azından kontrol grubundaki ilişkisinin ortada olmadığı veya bozulduğu aşıkardır. Ayrıca beklenen doğal stimulatorleri ile de ilişkisinin olmadığı görülmektedir. Sadece leptin ile ilişkisinin gösterilmesi ikisinin de yağ dokusu kaynaklı olmasından kaynaklanabilir. Bu durum şu ana kadar ki birçok ezberi bozmaktadır ve akla iki soruyu getirmektedir. İlki acaba yağ dokusundan sentezlenen hepsidinin fonksiyonu farklı mı? İkincisi obez çocuklarda hepsidin regülasyonu Chang'ın sorguladığı gibi IL-10 ile mi? düzenleniyor. Belki de cevap Zhao'nun öne sürdüğü gibi bu dönemde demir ihtiyacının fazlalığı ile açıklanabilecek kadar basit olabilir. Bununla birlikte demir-hepsidin ilişkisinin obez olmayanlardan farklı olduğunun çalışmamızda gösterilmesi yukardaki soruların çözümü için daha geniş araştırmaların düzenlenmesini zorunlu hale getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Demir, Leptin, Hepsidin

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Referans Numarası: 371

SS-007

TALASEMİ MAJOR'DA DEFERASİROKS VE ASKORBİK ASİT'İN SİSTEMİK DEMİR PARAMETRELERİNE ETKİSİNİ İNCELEYEN RANDOMİZE ÇALIŞMA

Metin Delebe¹, Güneş Başol², Selen Bayraktaroğlu³, Nihal Karadaş¹, Burcu Barutçuoğlu², Eser Sözen⁴, Yeşim Aydınok¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Demir yüklü hastalarda, labil demir ile okside olarak azalan Askorbik Asit'i (AA) yerine koymak ve demir şelasyon etkinliğini arttırmak için, AA'n geleneksel şelasyon tedavisine eklenmesinin, deferasiroks infüzyonunda ürün demiri arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, teorik olarak AA 'in labil demiri ve böylece demir toksisitesini arttırma potansiyeli de bulunmaktadır. Deferasiroks (DFX)alan Talasemi majör hastalarında (TM), prospektif, randomize 1 yıl süreli bu çalışmada, AA'n, demir parametrelerini iyileştirici etkisi ve potansiyel toksisitesi ölçülmüştür.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya ≥ 10 yaş, >2 yıl DFX alan, kardiyak hastalığı olmayan ve AA almayan 22 TM hastası dahil edilerek 1 yıl süreyle DFX ($n=11$) veya DFX + 125 mg AA ($n=11$) kollarına randomize edildi. Tüm parametreler bazal (BL); serum ferritin (SF) aylık, karaciğer (LIC MRI) ve kalp ($mT2^*$ MRI)demir düzeyleri 1. yıl, e-LPI (NTBI) ve LPI (plazma redoks-aktif labil demir) 1 ve 6. ay (FeROS™, Aferrix, Ltd) ve açlık plazma AA (HPLC) 1. yıl ölçüldü. Kan örnekleri transfüzyon günün sabahı, aç olarak DFX ($\pm$ AA) dozunun 24. saatinde toplandı. Ayrıca, açlık AA düzeyleri, yaş ve cins uygun 23 sağlıklı bireyde saptandı.

Bulgular: 22 TM hastasında (ort.yaş 23.5, 10–34 yıl), 1 yıl süreyle DFX dozu $ort.38\pm4.5$ mg/kg/gün olup, DFX+AA koluna randomize hastalara DFX ile 125 mg AA ($ort.2.4\pm0.5$, 1.9–4.2 mg/kg) verildi.

BL AA düzeyleri TM'de (2.44 ± 3.38 mg/l) kontrole (9.60 ± 4.36 mg/l) göre anlamlı düşük idi ($p<0.000001$).

AA düzeyi, kontrole göre >-2SD seviyesinden düşük olan hastalarda BL SF ve LIC, AA normal hastalara göre anlamlı yüksek ve mT2*düşük bulundu (Tablo 1).

DFX+AA kolunda 5/11 hastanın BL AA düşük iken 1. yılda tamamı normal bulundu. DFX kolunda 5/11 hastanın BL AA normal iken 1. yılda sadece 2'nin normal kaldı.

BL SF, LIC ve mT2* ile e-LPI arasında anlamlı bir korelasyon (sırayla; $r = 0.49$, $p = 0.025$; $r = 0.57$, $p = 0.01$; $r = 0.43$, $p = 0.057$) vardı. Bu parametreler ile LPI arasında ise korelasyon saptanmadı. DFX ve DFX+AA kollarında, BL ve 1. yıl parametrelerde ince değişiklikler izlendi (Tablo 2). Her 2 kolda, 6 ay süresince e-LPI ve LPI bazal seviyelerde kaldı; DFX kolu: LPI 0.34 ± 0.30 U (mM iron) (BL) ve 0.63 ± 0.58 (6 ay); eLPI: 1.71 ± 1.93 (BL) ve 2.48 ± 3.11 (6 ay). DFX+AA: LPI 0.33 ± 0.46 (BL) ve 0.35 ± 0.44 (6 ay); eLPI: 2.13 ± 1.71 (BL) ve 1.78 ± 1.51 (6 ay).

Sonuç: Uzun süre DFX alan TM hastalarında, AA düzeyleri düşük olup, bu durum daha yüksek karaciğer ve kalp demiri olan hastalarda daha da belirgindi. DFX'a AA eklenmesiyle plazma AA düzeyleri normale gelirken, e-LPI ve LPI'nin artmaması, AA'nin belirgin iatrojenik toksite riski olmadığına işaret ediyordu. AA'nin kalp ve karaciğer demirini uzaklaştırmada DFX'un etkinliğini arttırabileceği gözlemlendi. Buna karşın, DFX+AA kolunda, LIC azalmasına karşın, SF'deki hafif artışın ayrıca incelenileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Talasemi majör, Deferasiroks, Askorbik asit, LPI, NTBI

Tablo 1. AA durumuna göre hastaların bazal özellikleri

Demografik özellikler	AA normal (n=11)	AA anormal (n=11)	p
Plazma AA (mg/l)	4.39 $\pm$ 3.94	0.48 $\pm$ 0.26	<0.00001
Yaş (yıl)	24.0 $\pm$ 7.5	23.0 $\pm$ 4.1	0.51
Transfüzyona başlama (ay)	11.7 $\pm$ 7.1	18.0 $\pm$ 28.2	0.69
Transfüzyon süresi (yıl)	23.2 $\pm$ 7.2	16.9 $\pm$ 9.2	0.10
Demir birikimi (mg/kg/gün)	0.34 $\pm$ 0.06	0.31 $\pm$ 0.06	0.32
SF (ug/l)	2897 $\pm$ 2023	5053 $\pm$ 3742	0.11
LIC (mg/g kuru ağı)	11.4 $\pm$ 8.2	21.3 $\pm$ 16.8	0.12
mT2* (ms)	22.2 $\pm$ 7.5	19.4 $\pm$ 10.1	0.48

Tablo 2. DFX veya DFX+AA tedavisi alan hastalarda demir yükü göstergelerindeki değişim

Demir göstergeleri	DFX kolu (n=11)	DFX+AA kolu (n=11)
BL ortalama SF (ug/l)	3495 $\pm$ 4039	2111 $\pm$ 1019
1. yıl ortalama SF (ug/l)	1997 $\pm$ 4671	2336 $\pm$ 1870
BL ortalama LIC (mg/g kuru ağı)	22.2 $\pm$ 18.0	12.5 $\pm$ 6.4
1. yıl ortalama LIC (mg/g kuru ağı)	20.9 $\pm$ 16.9	10.9 $\pm$ 11.0
BL ortalama mT2* (ms)	18.7 $\pm$ 9.9	23.4 $\pm$ 7.7
1. yıl ortalama mT2*	17.4 $\pm$ 9.2	24.6 $\pm$ 8.4

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Referans Numarası: 266

SS-008

FANKONİ ANEMİSİNDE HEMOGLOBİN F DEĞİŞTİRİCİLERİ

Şule Ünal¹, David Chui², Fatma Neslihan Kalkan¹, Fatma Gümrük¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Ankara

²Harvard Medical School

Amaç: Fankoni anemisi (FA) olan hastalarda HbF seviyeleri değişiklik göstermektedir. Daha önce *Xmn1* lokusunda olan polimorfizmlerin HbF seviyelerinde değişkenliğe sebep olduğu gösterilmişti. Bu çalışmada HbF taşıyıcı bölgesi (QTL), *Xmn1*, *BCL11A* and *HBS1L-MYB* gen polimorfizmlerinin FA'lı hastalarda HbF düzeylerine etkisi incelenmiştir.

Metod: DEB pozitif FA tanısı olan 16 hastada, *Xmn1*'de rs7482144, *BCL11A*'de rs766432 ve *HBS1L-MYB*'de rs9399137 polimorfizmleri ve 3bp delesyon varlığı açısından incelenmiştir. Çalışma grubundaki HbF seviyeleri ile transfüzyon ihtiyacı da ayrıca kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde lösemi ve MDS bulunmamaktadır.

Sonuçlar: Hastaların dokuzunda (%56) daha önce transfüzyon öyküsü bulunmamaktadır. İki kişi sadece trombosit transfüzyonu, üçü sadece eritrosit transfüzyonu almıştır. İki hasta hem eritrosit hem de trombosit transfüzyonu almıştır. HbF 14 hastada (88%) yüksek bulunmuştur (>1%) (2.1-12%). Hastaların yedisinde analiz edilen genlerde yüksek HbF seviyelerine rağmen homozi-
got durumda vahşi tip alleller saptanmıştır.

Çalışma grubunun 5/16'sında (31%) *Xmn1*'in alternatif alleli (heterozigot ve homozigot) bulunmuştur. *BCL11A* ya da *HBS1L-MYB*'nin homozigot durumdaki minor polimorfizminin çok yüksek Hb F seviyelerine sebep olduğu görülmüştür. Diğer taraftan bu minor allellerin heterozigot formlarının normal HbF seviyerleri ile sonuçlandığı izlenmiştir. HbF seviyeleri ile transfüzyon ihtiyacı arasında ilişki gösterilememiştir.

Sonuç: Bu çalışmadaki hastaların çoğunda yüksek HbF seviyeleri görülmesine rağmen, normal HbF seviyeleri ile olası FA tanısı dışlanamaz. Çalışmadaki kısıtlayıcı faktör, yüksek HbF seviyelerine sebep olan bahsedilen genler dışında, bizim bu çalışmada çalışmadığımız diğer birçok gen polimorfizmi de mevcuttur. FA olan hastalarda HbF yüksekliğine sebep olan *Xmn1* polimorfizmi, daha önce rapor edilen verilere göre daha az öneme sahip olarak bulunmuştur (31%vs 56%). Son olarak bu çalışma ile gösterilmiştir ki FA hastalarında HbF seviyelerini etkileyen birçok faktör bulunabilir ve bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fankoni Anemisi, Hemoglobin F

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Referans Numarası: 157

SS-009

HİPERHEMOLİTİK SENDROM OLGUSU

Müfide Okay¹, Rafiye Çiftçiler¹, Ümit Yavuz Malkan¹, Gürsel Güneş¹, Yahya Büyükaşık¹

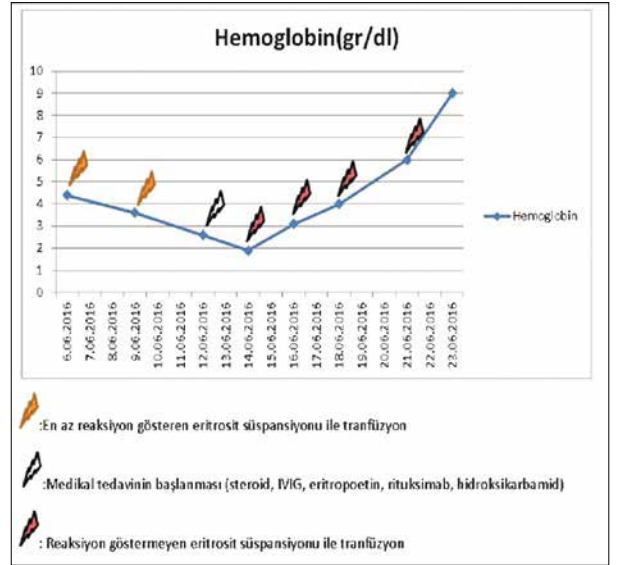
¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR), transfüzyon yapılan kırmızı küre hücrelerinin (RBC), bağışıklık sistemi tarafından yönetilen RBC anti-korları ile yıkılması ile karakterizedir. Hiperhemolizin, GHTR'dan farkı ise transfüzyon yapılan RBC ile beraber hastanın kendi kırmızı küre hücrelerinin de beraber yıkılmasıdır. Biz bu yazıda hiperhemolitik reaksiyon gelişen bir orak hücre anemisi olgusu ile ilgili tecrübemizi paylaşmak istedik.

Olgu Sunumu: 36 yaşında kadın hasta tüm ekstremitelerinde ağrı şikayeti ile hastaneye başvurdu. Hastanın anamnezinden daha önce orak hücreli anemi ve beta talasemi taşıyıcısı tanısı konduğu ve hastaneye kabulünden öncesi HbS düzeyinin %79 olduğu öğrenildi. Hastanın laboratuvar testlerinde hemoglobin seviyesi 5.1gr/dl olarak tespit edildi ve bunun üzerinde 1 ünite RBC transfüzyonu yapıldı. Transfüzyondan 5 gün sonra hasta nefes darlığı şikayeti ile hastaneye başvurdu. Laboratuvar testlerinde hemoglobin 4.4gr/dl, retikülosit 6.5, haptoglobulin 9.1mg/dl, LDH 7224U/L olarak saptandı. Reaksiyon vermeyen uygun RBC bulunamadığından hastaya en az reaksiyon veren 1 ünite RBC 500mg prednizolon ile beraber verildi. Kontrol hemoglobin değeri 3.6gr/dl olarak gelen ve nefes darlığı ağırlaşan hastaya 2 ünite daha en az reaksiyon veren RBC transfüzyonu yapıldı. Ancak buna rağmen hastanın hemoglobin düzeyleri 1.9gr/dl'ye kadar geriledi. Hastaya hiperhemolitik reaksiyon teşhisi konarak bütün transfüzyon işlemleri durduruldu. İntravenöz immünglobulin (IVIG), steroid, eritropoetin, hidroksikarbamid ve rituksimab tedavileri başlandı. Genel durumu kritik seyreden hastaya yoğun bakım şartlarında destek tedavisi verildi. Hastanın RBC minör antijenleri araştırıldı ve hiç reaksiyon vermeyen RBC transfüzyonu yapıldı. Tekrarlayan transfüzyonlar sonucunda hastanın hemoglobin düzeyi 9 gr/dl düzeyine ulaştı (Şekil 1).

Tartışma: Birçok hiperhemolitik reaksiyon gelişme mekanizması öne sürülmüştür. İlk mekanizma, otolog antijen negatif kırmızı küre hücrelerinin, transfüze edilen antijen pozitif kırmızı küre hücreleriyle beraber yıkılması ile karakterize "bystander hemoliz"dir. İkinci önerilen mekanizma, HLA antikorları tarafından tetiklenen kompleman sistemine reaktif olarak hemoliz gelişmesidir. Üçüncü mekanizma, makrofaj aktivasyonunun hemolize katkısıdır. HbS'in makrofajlara afinitesi HbA'dan fazladır. Bu nedenle, hiperhemolitik reaksiyon, hemoglobinopatisi olan olgularda daha sık ortaya çıkmaktadır. IVIG ve steroid, HbS'in makrofajlara bağlanmasını engellemektedir. Sonuç olarak, hiperhemolitik reaksiyon ölümcül olabilen bir klinik antitedir ve tanının hızlı konup tedavinin başlanması hastalar için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hiperhemoliz, orak hücreli anemi



Şekil 1. Hastanın hemoglobin düzeyleri

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

Referans Numarası: 176

SS-010

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA FARKLI AFEREZ CİHAZLARI İLE ERİTROSİT DEĞİŞİM İŞLEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Nurhilal Büyükkurt¹, İlknur Kozanoğlu², Aslı Korur⁴, Süheyl Asma⁴, Mahmut Yeral¹, Soner Solmaz¹, Fatih Kandemir¹, Çiğdem Gereklioğlu⁴, Çağla Sarıtürk³, Can Boğa¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı

²Başkent Üniversitesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Fizyoloji Bilim Dalı

³Başkent Üniversitesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Biostatistik

⁴Başkent Üniversitesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada amacımız orak hücreli anemi hastalarında COBE Spectra (CS) ve Spectra Optia (SO) aferez sistemleri ile yapılan eritrosit exchange transfüzyon tedavisinin klinik ve teknik etkinliğinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması

Yöntem: Retrospektif olarak Ocak 2010 ve Mart 2015 tarihleri arasında 165 hastaya uygulanan toplam 447 exchange transfüzyon işleminin klinik özellikleri, aferez sistemlerinin teknik olarak etkinlikleri ve yan etkileri açısından karşılaştırıldı. İki aferez sisteminin de en az 2 kez kullanıldığı, her hastanın kendisi için kontrol grubu olduğu 40 hastanın 262 işlem üzerinden benzer alt grup analizleri yapıldı.

Bulgular: Hastalardan 92 sine CS ile 220 işlem yapılmışken, 113 hastaya SO ile 227 işlem yapılmıştır. İşlem endikasyonlarının büyük bir kısmını vazooklüzif krizler, preoperatif hazırlık ve ayak ülserleri oluşturmaktadır idi (sırasıyla %48, %13, %16). Her iki grupta da kullanılan eritrosit süspansiyonu sayısı medyan 7 ünite (4-9 ünite) idi. Her iki cihazla da hedef HbS düzeylerine (<30%) ulaşılmış olmakla birlikte SO çıkış HbS ve FCra düzeylerinin CS'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu

saptanmıştır ($p=,018$ ve $p=,016$). Kullanılan RBC ünitesine yansımamakla birlikte SO da replasman volümü ve işlem süresi istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha az ve daha kısa idi ($p=,044$ ve $p=,025$). Kırk hastalık alt grup analizlerinde ise çıkış HbS, FCRa, replasman volümü, işlem süreleri açısından istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı. SO da çıkış lökosit ve trombosit sayılarının istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmakla birlikte klinik yansıması hiç gözlenmedi. FCRa için bakılan inter-rater korelasyon katsayısı 0,82 saptandı. Her iki sistem içinde ciddi advers reaksiyon görülmedi.

Sonuç: Son yıllarda kullanıma giren SO aferez sistemi, SCD hastalarında tüm endikasyonlar için yıllardır kullanılmakta olan CO sistemi kadar etkin ve güvenli bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücre hastalığı, eritrosit değişimi işlemi, COBE Spectra, Spectra Optia

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Referans Numarası: 326

SS-011

AKRABA DIŞI VERİCİLERDEN YAPILAN NAKİLLERDE 9/10 İLE 10/10 HLA UYUMUNUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Gülsün Karasu¹, Vedat Uygun², Suar Çakı Kılıç¹, Hayriye Daloğlu⁴, Suna Celen³, Seda Öztürkmen⁴, Fügen Pekün³, Hayrettin Kürklü⁴, Güler Merdan³, Akif Yeşilipek¹

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe

Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

³Göztepe Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁴Antalya Medicalpark Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

Amaç: Akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde 9/10 HLA uyumu ile 10/10 HLA uyumunun prognoz üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Merkezlerimiz Göztepe Medicalpark Hastanesi ve Antalya Medicalpark Hastanesi pediatrik kemik iliği nakil ünitelerinde yüksek çözünürlük HLA 9/10 ve 10/10 uyumlu akraba dışı vericilerden yapılan ve en az üç ay izlenen 309 allojeneik hematopoetik kök hücre nakli graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi ve genel sağkalım açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Nisan 2011-Mayıs 2016 tarihleri arasında akraba dışı vericilerden yapılan 309 nakil retrospektif olarak değerlendirildi. Akraba dışı kordon kanı nakilleri dahil edilmedi. Olguların genel özellikleri Tablo 1 de görülmektedir. 10/10 ve 9/10 HLA uyumu ile yapılan nakiller arasında kök hücre kaynağı olarak PKKH kullanımı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (10/10 HLA uyumu ile yapılan nakillerde PKKH kullanım oranı %41.6 vs 9/10 HLA uyumu ile yapılan nakillerde PKKH kullanım oranı %39.3, $p=0.69$). Tam uyumlu ve 1 antijen uyumsuz vericilerden yapılan nakillerdeki 5 yıllık genel sağkalım sırası ile %72.5±3.9 vs %50.5±5.5 bulundu. Tam uyumlu olan nakillerin %27'sinde grade II-IV akut ve/veya kronik GVHH gelişirken, 9/10 uyumlu nakillerin %42'sinde gelişti ($p=0.006$). Grade II-IV akut ve/veya kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen olgulardaki 5 yıllık sağkalım sırası ile %70 ±3.6 vs %47 ±6.5 bulundu ($p=0.017$). Hem GVHH gelişiminin (odds oranı 1.59;

%95 CI: 1.07-2.37), hem de 9/10 HLA uyumunun (odds oranı 1.58; %95 CI: 1.05-2.39) genel sağkalım üzerinde olumsuz ve bağımsız prognostik belirteç olduğu saptandı. Hematolojik maligniteli olgularda ise 9/10 uyumlu olanlarla , tam uyumlu nakiller arasında genel sağkalım açısından fark bulunmadı. Bu grupta 9/10 uyumlu nakillerde grade II-IV akut GVHH ve/veya kronik GVHH gelişme oranı tam uyumlu nakillere göre fazlaydı (%47 vs %28).

Sonuçlar;

1. HLA 9/10 ve 10/10 uyumlu olan nakillerde kök hücre kaynağı yönünden fark yoktu.
2. HLA 9/10 uyumlu nakillerde GVHH oranı 10/10 olanlara göre daha fazla bulundu.
3. Genel değerlendirmede 5 yıllık sağkalım 10/10 uyumlu nakillerde daha yüksek bulundu.
4. Genel değerlendirmede GVHH gelişimi ve 9/10 uyumun genel sağkalım üzerine olumsuz ve bağımsız prognostik belirteç olduğu saptandı.
5. Hematolojik maligniteli olgularda ise 9/10 uyumlu nakillerde GVHH daha sık bulunmasına rağmen genel sağkalım yönünden her iki grup arasında fark yoktu.
6. Çocuklarda non malign tanılı olgularda 10/10 uyumlu verici için kabul edilebilir bir süre beklenebilir, hematolojik maligniteli olgularda ise muhtemel GVL etkisi nedeniyle 9/10 uyumlu verici kullanımının sağkalım üzerine olumsuz etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Akraba dışı kök hücre nakli, HLA uyumu, prognoz

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Toplam olgu sayısı	309
Cins (E/K)	211/98
Yaş (median)	8 yıl (5 ay-18.7 yıl)
HLA Uyum	
9/10	160 olgu
10/10	149 olgu
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	184 olgu
Periferik kan kök hücre	125 olgu
Tanı	
Hematolojik malignite	138 olgu
Kemik iliği yetmezliği	62 olgu
İmmün yetmezlik	57 olgu
Talasemi	30 olgu
Doğuştan metabolik hastalık	22 olgu

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Referans Numarası: 234

SS-012

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKİL ÖNCESİ FAZLA KİLOLU/OBEZ OLMANIN SAĞKALIM VE NÜKS İLE İLİŞKİSİ

Erden Atilla¹, Arda Ceylan², Pınar Ataca Atilla¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Hamdi Akan¹, Meral Bektaş¹, Önder Arslan¹, Osman İlhan¹, Muhit Özcan¹, Selami Koçak Toprak¹, Günhan Gürman¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Giriş: Obezite, Dünya'da önemli sağlık sorunları arasında sayılmakta ve tedavilerde farklılıklara sebep olmaktadır. Allojeneik kök hücre nakli sırasında fazla kilolu ve obez hastalar daha önce birçok çalışmada incelenmiştir. Sorrow ve arkadaşları, obeziteyi transplant ilişkili komorbidite indeksine artmış nüks dışı mortaliteye sebep olduğu için eklemiştir. Bu çalışmadaki amaç, obezitenin allojeneik nakilde akut graft versus host hastalığı gelişimine, genel sağkalıma, nüks hızına, nüks olmaksızın sağkalıma etkisini belirlemektir.

Hastalar ve Method: 2000 ve 2015 yılları arasında merkezimizde takip edilen 245 allojeneik kök hücre nakli yapılan hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastalar nakil öncesi vücut kitle indekslerine (VKI) göre; zayıf (VKI < 18.5 kg/m², n=17), normal (18.5 < = BMI < 25 mg/kg/m², n=116), fazla kilolu (25 < = BMI < 30 mg/kg/m², n=78) ve obez (BMI > = 30 mg/kg/m², n=34). Hastalara kilolarına göre ayarlanmış dozda kemoterapi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, sağkalım analizinde Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların özellikleri tablo'da özetlenmiştir. Grubun ortalanca yaşı 36.8 (aralık, 16-71). Fazla kilolu/obez hastalar nakil sırasında kök hücre kaynağı olarak daha sıklıkla kemik iliğinden nakil olmuşlardır (P=0.033). Kemik iliği yetmezlikleri normal/zayıf hastalarda istatistiksel olarak fazla olarak görülmektedir (p=0.0001). Myeloablatif hazırlık rejimi fazla kilolu/obez grupta daha sık kullanılmıştır (p=0.002). Beş yıllık genel sağkalım zayıf, normal, fazla kilolu ve obez grupta şöyledir: %51, %60, %74 ve %83 (P=0.005). Nüks hızı zayıf ve normal kilolu hastalarda, fazla kilolu ve obezlerden daha fazladır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (%23 ile %19, P=0.53). İki yıllık nüks olmaksızın sağkalım ise zayıf, normal, fazla kilolu ve obez grupta sırasıyla: %33, %29, %41, %50'dir (P=0.069). Akut graft versus host hastalığı fazla kilolu ve obez grupta daha fazladır fakat istatistiksel olarak anlamlılık yoktur (%44 ile %40, p=0.6).

Sonuçlar: Çalışmamızın sonucunda allojeneik kök hücre nakli öncesinde fazla kilolu veya obez olmak genel sağkalımı arttırmamaktadır. Nüks hızı, istatistiksel olarak anlamlı olmasada zayıf ve normal kilolu hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, obezite

Tablo. Hasta Özellikleri

c	Zayıf (n=17)	Normal (n=116)	Fazla Kilolu (n=78)	Obez (n=34)	P
Ortanca yaş, yıl	36.4	37.9	34.3	38.9	0.160
Cinsiyet (K/E)	8/7	47/69	37/41	19/15	0.428
Kök Hücre Kaynağı					
Kemik iliği	3	7	14	9	0.033
Perifer	14	104	61	25	
Perifer+Kemik iliği		5	3		
Donör					
Akraba	3	36	28	5	0.093
Akrabadışı	14	80	50	29	
HLA statüsü					
Tam uyumlu	11	81	47	26	0.290
1 HLA uyumsuz	2	22	22	4	
eksik veriler	4	13	9	4	
Tanılar					
Akut Lösemi	8	72	50	18	0.0001
Kemik iliği yetmezliği	4	16	13	3	
KML					
Lenfoma					
Diğerleri					
		7	3	7	
	1	10	8	4	
	4	11	4	2	
Hazırlık Rejimi					
Myeloablatif	9	89	66	29	0.002
Düşük yoğunluklu	8	27	12	5	

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Referans Numarası: 395

SS-013

AZALTILMIŞ DOZ ANTI-T LENFOSİT GLOBULİN (RATG-FRESENIUS) RELAPSI ARTTIRMADAN GRAFT-VS-HOST HASTALIĞINI ÖNLEYEBİLİR

Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹, Süheyl Asma¹, Çiğdem Gereklioglu¹, Pelin Aytan¹, Çağla Sarıtürk², Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana

²Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Biostatistik, Adana

Giriş: Anti-timositik globulin (Timoglobulin) ve anti-T lenfosit globulin (rATG- Fresenius) tavşanlardan elde edilen poliklonal IgG antikorlardır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo HKHN) hazırlama rejimlerinde akut ve daha çok kronik GVHD'nin önlenmesi için kullanılmaktadır. Diğer taraftan T hücre deplesyonu yapıcı etkileri hastalık tekrarı riskini arttırabilir. Anti-timositik globulin için yapılan doz çalışmasında hastalık tekrarı arttırmadan etkinliğin ortaya çıktığı doz aralığı 2.5-7.5 mg/kg olarak bulunmuştur. Anti-T lenfosit globulin'nin ise epitoplara bağlanma yeri ve farmakokinetiği farklılık gösterdiği için yaklaşık dört kat yüksek dozlar önerilmektedir. Ancak anti-T lenfosit globulin'nin fludarabin gibi lenfolitik ajanlar ile birlikte kullanıldığında ve akraba vericiden yapılan nakillerde en uygun doz aralığı açık değildir. Bu çalışmada, akut myeloid lösemili (AML) olgularda, HLA- tam uyumlu kardeş vericiden yapılan allo HKHN hazırlama rejimlerinde kullanılan azaltılmış doz ve alışılmış doz anti-T lenfosit globulin'nin etkinlik ve güvenirlilik yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

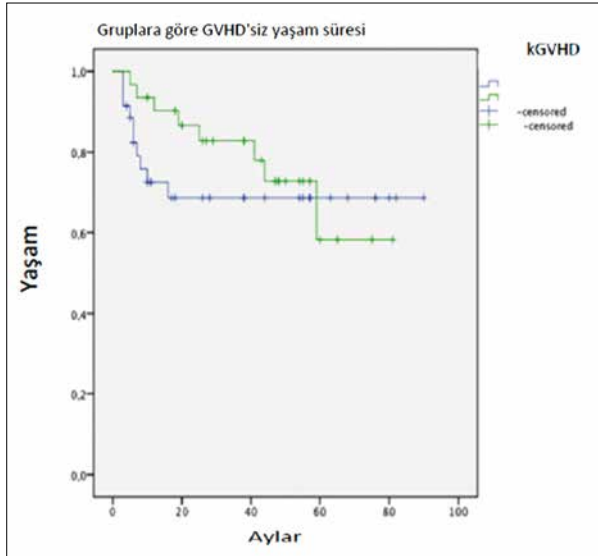
Metod: 2005-2016 yılları arasında tek merkezli, geriye dönük ve kesitsel bir çalışma olarak AML tanılı toplam 69 allo HKHN alıcısı değerlendirmeye alındı. Birinci

çalışma grubunu (Grup 1) 2012 yılına kadar hazırlama rejimlerinde düşük doz ($\leq 15\text{mg/kg}$) ATG kullanılan 46 hasta, ikinci grubunu (Grup 2) ise 2013 yılı ve sonrasında alışımlı dozda ($>15\text{mg/kg}$) ATG kullanılan 23 hasta oluşturdu. Veriler Hastane Bilgi Yönetim Sisteminde (Nucleus, versiyon 9.3.39; Monad Software Company, Ankara) nakil koordinatörü dosyasından toplandı. Veri güvenliği JACIE akreditasyonu bulunan nakil merkezinin Veri Denetleme Grubu tarafından kontrol edildi. Gruplar demografik veriler, nakil sonuçları ve olumsuz olay yan etkiler bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplarda yaş, cins, AML riski, AML tipi, nakil öncesi kalıntı hastalık yükü, eşlik eden hastalık durumu ve EBMT risk skorunu içeren demografik veriler benzer bulundu. Nakil gidiş ölçütleri yönünden gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 1). Akut ve kronik GVHD gelişimi yönünden gruplar arasında fark bulunamadı (Grup 1 ve Grup 2 de Derece 1-2 aGVHD oranları sırası ile %4.3, e karşılık %17.4, Derece 3-4 aGVHD oranı %8.7 e karşılık %0, $p: 0.090$; 2 yılda sınırlı kGVHD oranı %28.3 e karşılık %26.1, yaygın kGVHD oranı ise %21.7 e karşılık %8.7, $p: 0.338$). Sitomegalovirus viremi, herpes infeksiyonu, derin mantar infeksiyonu gelişimi bakımından sonuçlar benzer bulundu.

Yorum: AML hastalarında akrabadan allo HKHN hazırlama rejimlerinde düşük doz anti- T lenfosit globulin kullanımının sonuçları alışımlı dozda kullanım ile mukayese edilebilir bulunmuştur. Fludarabin ve busulfan temelli hazırlama rejimlerinde anti- T lenfosit globulin dozunu anti-timositik globulin dozuna göre hesaplamak yerine, en azından akrabadan yapılan nakillerde, düşük doz anti- T lenfosit globulin kullanılması güvenilir bir yaklaşım olabilir.

Anahtar Kelimeler: ATG, GvHD, Fludarabin, Busulfan



Şekil 1.

Tablo 1. Düşük ve alışımlı dozda tavşan kaynaklı anti-T lenfosit globulin (ATG- Fresenius) kullanımının AML olgularında kardeş vericiden yapılan allo HKHN sonuçlarına etkisi

Değişken	Grup 1 (N:46)	Grup 2 (N:23)	P
N Engraft. Zamanı, ortalama, d $\pm$ SD, (95%GA)	12.4 $\pm$ 1.6 (11.8-12.8)	12.2 $\pm$ 0.5 (11.4-13.1)	0.849
P Engraft. Zamanı, ortalama, d, (%95%CI)	12.1 $\pm$ 1.1 (11.4-12.8)	12.3 $\pm$ 1.9 (9.2-15.3)	0.890
Toplam yaşam süresi, ay, (95%CI)	47 (36-51)	17 (12-19)	-
Hastalısız yaşam süresi, ay, (%95%CI)	48 (35-51)	14 (11-19)	-
Relaps dışı mortalite, 100 gün, n (%)	6 (13)	1 (4.3)	0.538
Relaps oranı, 1 yıl, n (%)	9 (19.6)	4 (20)	1.000
Mortalite oranı, 1 yıl, n (%)	15 (32.6)	4 (17.4)	0.256
İmmünoşüpresif ilacı terk etme, 2 yıl, n (%)	31 (75.6)	17 (89.5)	0.306

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Referans Numarası: 455

SS-014

GÜNCEL DURUMDA AKUT LÖSEMİDE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE TAM UYUMLU KARDEŞ VERİCİ BİR ZORUNLULUK MU?

Mutlu Arat¹, Hasan Sami Göksoy², Deniz Gören Şahin³, Fehmi Hindilerden⁴, Serkan Güvenç⁵, Nurcan Özçelik¹, Reyhan Küçükkaya², Tülay Özçelik¹

¹Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Ünitesi, İstanbul

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

³Yunus Emre Devlet Hastanesi, Hematoloji Ünitesi, Eskişehir

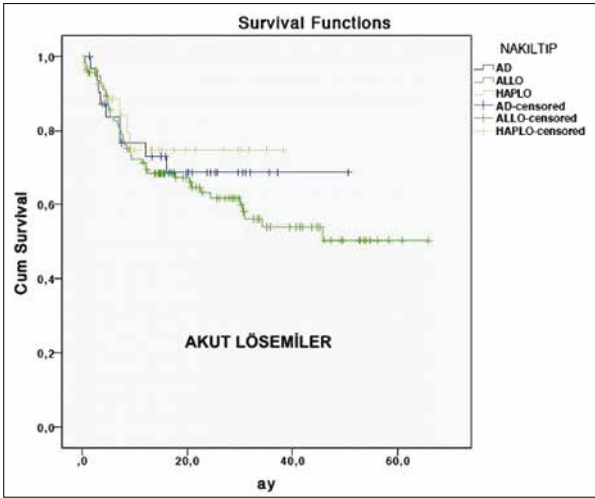
⁴Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Ünitesi, İstanbul

⁵Batman Bölge Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Batman

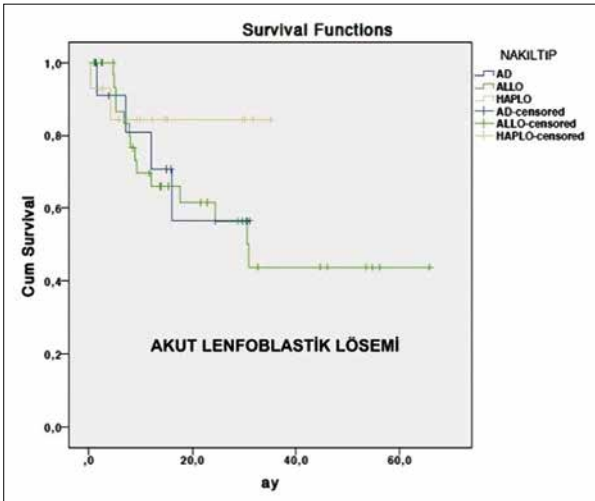
Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AlloHHT) akut lösemilerin (AL) tedavisinde küratif yaklaşımdaki yıllardır sarsılmayan tahtını rakipsiz korumaktadır. Aile içi veya akrabadışı uyumlu verici bulma zorunluluğu son 10 yılda ortalama kalkmıştır. HLA uyumunun alloHHT'de altın standart olduğu düşünülürken, haplo identik vericilerin de başarıyla kullanılabildiği hazırlık rejimi ve yöntemlerinin geliştirilmesi tüm algoritmelerin yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır. Bu tek merkez geriye dönük kesitsel değerlendirme yaptığımız klinik araştırmada 2011-2016 yılları arasında Şişli FN HKHT merkezinde alloHKHT yapılmış 161 AL (107 aile içi uyumlu, 29 akrabadışı ve 25 haplo) olgusu değerlendirildi. Tam yanıt 1 veya 2 olan, TCSB alloHKHT endikasyon listeleri ile bağdaşan, 100 günlük takibini tamamlamış, tek transplant yapılmış 92 AML (%67) ve 46 ALL (%33) toplam 138 hasta sağ kalım analizi için uygun bulundu. Hazırlık rejimi olarak ablatif (TBI ve BuCY) ve azaltılmış toksisite (Flu-Bu), haplo identik nakillerde ise klasik Hopkin's (TBI tabanlı, post infüzyon Cy veya Tiyotepa tabanlı non-TBI) protokolleri kullanıldı. Hastaların takip süreleri, takip aralığı ve 100. Gün ile 1. Yıl sağ kalım yüzdeleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kaplan-Meier sağkalım eğrilerin de izleneceği gibi, AL (Şekil 1), ALL (Şekil 2) ve AML (Şekil 3) verici tipine göre sağ kalım eğrileri arasında log-rank analizi ile istatistiki fark gösterilemedi ($p>0,05$). Hiç bir grup için ortanca sağ kalım değerine henüz ulaşılmadığı izlendi. İkinci yıl sonrası genel olarak

relapsın çok azaldığı, ve hastalıklı sağ kalımın ikinci yılda AML'de %69,5 ve ALL'de %65 olduğu saptandı. Verilerimiz hastalık kontrolü sağlanmış olgularda her 3 verici kaynağının da ilk iki yılda benzer başarı gösterdiğini ortaya koymuştur. Hem merkezimiz, hem de evrensel olarak hastalık kontrolü sonrası hangi verici kullanılırsa kullanılsın %65 üzerinde bir iki yıllık hastalıklı sağ kalım yakalanmaktadır. Verilerimiz ışığında merkezlerin akut lösemi de hastalık kontrolü ve risk belirlenmesine önem göstermelerine, alloHKHT endikasyonu olanların vakit kaybedilmeksizin alternatif verici deneyimi olan merkezlerce HLA tiplendirme ve tarama programlarına alınmalarını öneriyoruz.

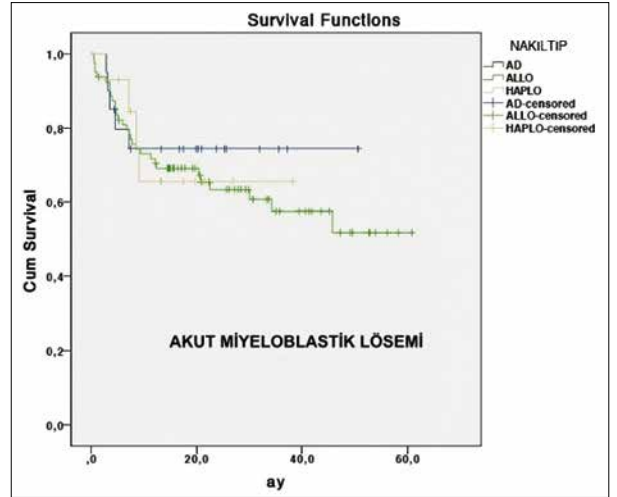
Anahtar Kelimeler: akut lösemi, allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, donör tipi, haploidentik



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

Tablo 1. Akut Lösemi Olgularında Verici Tipine Göre 100G ve 1Y Sağkalım

	TU Kardeş	TU Kardeş	Akrabası	Akrabası	Haplo	Haplo	Genel
Takip, ay	28 ay	10-56	17	3-49	12	3-36	
Sağkalım	100G	1YIL	100G	1YIL	100G	1YIL	1YIL
AML	64/68	52/68	12/13	11/13	10/11	8/11	71/92
%	94	76	92	84	91	73	77
Takip, ay	26	3-57	23	13-29	12	2-30	
ALL	24/26	17/26	9/10	7/10	9/10	8/10	32/46
%	92	65	90	70	90	80	70

Erişkin Akut Lösemiler

Referans Numarası: 335

SS-015

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA ERKEN MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda Ceran¹, Mesude Falay¹, Simten Dağdaş¹, Ahmet Kürşad Güneş¹, Mehmet Ali Uçar¹, Gülten Korkmaz Akat¹, Selin Merih Uurlu¹, Duygu Nurdan Avcı¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Giriş: Akut promiyelositik lösemi(APL) günümüzde yüksek oranda kür elde edilebilen bir hastalık olmasına rağmen erken mortalite(EM) tedavi başarısızlığının büyük nedeni olmaya devam etmektedir. EM, hem tedaviye başlamadan önce hem de indüksiyon tedavisi sırasında görülebilir. Genellikle ciddi kanamalar özellikle de kafa içi kanamaları nedendir.

Amaç: Morfolojik, immunfenotipik ve moleküler yöntemlerle 2004-2015 yılları arasında APL tanısı alan 40 hasta EM yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. EM ilk 30 gündeki ölüm olarak kabul edildi.

Gereç-Yöntem: EM saptanan hastaların yaş, cinsiyet, geliş lökosit, trombosit, fibrinojen, d-dimer düzeyleri, risk grupları, diferansiyasyon sendromu(DS), kanama varlığı, CD34 ekspresyonları incelendi.

Sonuçlar: Hastaların 29'u kadın, 11'i erkek, ortalama yaşı 46.2±17.2 idi. %77.5 düşük-orta risk %22.5 yüksek risk grubundaydı. Hastaların %70'inde herhangi bir derecede kanama bulunurken %20 hastada ciddi kanama

vardı. 9 hastada (%22.5) EM saptandı. Bu hastaların 5'i düşük-orta, 4 ü yüksek risk grubundaydı. Yaş 60 üstü olanlarda EM oranı yüksekti(p:0.035). EM saptanan grupta geliş lökosit düzeyleri daha yüksekken(p:0.030) trombosit, fibrinojen, d-dimer düzeyleri iki grup arasında farklı değildi. ECOG performans durumu >1 olanlarda, DS ve ciddi kanama varlığıyla EM arasında anlamlı ilişki vardı(p:0.031, p:0.005, p:0.01). Ancak ciddi kanama varlığıyla trombosit, fibrinojen, d-dimer düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. CD34 ekspresyonları ile de bizim hastalarımızda EM arasında ilişki yoktu.

Tartışma: APL de erken mortalite yaygındır ve sıklıkla kanama komplikasyonlarıyla ilgilidir. Koagülasyonun difüz aktivasyonu, hiperfibrinolizis, nonspesifik proteolitik aktivite kanamalara katkıda bulunur. Bu nedenle kanamalar tanınan önce de ortaya çıkabilir. All trans retinoik asit(ATRA) tedavisinden önce oranlar daha yüksekken ATRA tedavisiyle birlikte APL nin uyardığı koagülopati kontrol altına alındıkça oran azalmaktadır. Oranlar çalışmalarda %10-25 arasında bildirilmekte olup bazı çalışmalar kemoterapiye ATRA eklenmesinin EM oranını değiştirmedigini göstermiştir ancak ölümlerin büyük oranı hastaların ATRA tedavisine ulaşmadan gerçekleşmektedir. Bu nedenle morfolojik ve klinik olarak APL den şüphelenildiğinde ATRA tedavisi hemen başlanmalıdır. Yapılan çalışmaların bazıları EM'yi 7 ve 30 günlük olarak ayırmış ve güncel tedaviyle 30 günlük mortalitede azalma olurken 7 günlük mortalitenin değişmediğini göstermiştir. Düşük oranların saptandığı klinik çalışmalarda hastaların seçilmiş olması ve tedavi başlanmadan ölen hastaların değerlendirmeye alınmamasının neden olduğu düşünülmektedir. DS ve ciddi kanama varlığı, ileri yaş, geliş lökosit düzeylerinin yüksekliği EM için bizim hastalarımızda da anlamlı saptanırken bazı çalışmalarda CD34 varlığıyla, trombosit ve fibrinojen düşüklüğüyle ilişki saptanmışsa da bizim hastalarımızda anlamlı ilişki gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Akut promiyelositik lösemi, erken mortalite

Erişkin Akut Lösemiler

Referans Numarası: 290

SS-016

AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİDE (ALL) SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS) TUTULUMUNA YAKLAŞIM

Pınar Ataca Atilla¹, Erden Atilla¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Hamdi Akan¹, Meral Beksaç¹, Osman İlhan¹, Günhan Gürman¹, Muhit Özcan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: ALL'de ekstrapedüller tutulumun en sık olduğu bölge santral sinir sistemidir ve kemoterapi alan %4 ile %8 hastada görülmektedir. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) ALL'de tek küratif tedavidir. ALL'de, SSS tutulumu için belirlenmiş kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Bu çalışmada allo-HKHN öncesi ve sonrasında SSS tutulumu olan hastalara yaklaşımın sunulması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Method: 2005-2015 yılları arasında merkezimizde takip edilen 137 ALL hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. SSS tutulumunun tanısı, beyin omurilik sıvısında (BOS) blastların bulunması, kranial sinir palsisi ve/veya beyinde veya spinalde kontrastlanan lezyonun tespit edilmesi ile konmuştur.

Bulgular: SSS tutulumu allo-HKHN öncesi 7 hastada (%5), allo-HKHN sonrası ise 12 (%9) hastada toplamda 19 hastada (%14) tespit edilmiştir. Hasta özellikleri tabloda verilmiştir. Tüm indüksiyon rejimleri profilaktik intratekal kemoterapi (Metotreksat, ARA-C) içermektedir. Allo-HKHN sonrası SSS tutulumu olan 4 hastada (%33) izole SSS tutulumu tespit edilmiştir. Allo-HKHN sonrası, SSS tutulumu tespitine kadar geçen ortalama süre 8 aydır (aralık, 1-28 ay). SSS tutulumu allo-HKHN öncesinde tespit edilen tüm hastara allo-HKHN yapılmıştır. Allo-HKHN öncesi SSS tutulumu olan 2 hasta (%29) ve 1 allo-HKHN sonrası SSS nüksü (%16) olan hasta düşük yoğunluklu hazırlık rejimi ile nakil olmuştur. Total vücut ışınlaması kullanılan 6 allo-HKHN öncesi (%86) ve 7 allo-HKHN sonrası (%58) SSS tutulumu olan hasta vardır. Kök hücre kaynağı olarak 17 hastada periferik kan kullanılırken, 2 allo-HKHN öncesi SSS tutulumu olan hasta tam uyumlu akrabasından kemik iliği kaynaklı kök hücre ile nakil olmuştur. Allo-HKHN sonrasında hiçbir hasta profilaktik SSS tedavisi almamıştır. Allo-HKHN öncesinde SSS tutulumu olan tüm hastalar hastalık nüksü nedeniyle ex olmuştur. Allo-HKHN sonrasında izole SSS nüksü olan 2 hasta yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi almış ve remisyonda izlenmektedir.

Sonuç: Özellikle allo-HKHN öncesinde SSS tutulumu, ALL'de prognozu kötüleştirmektedir. Allo-HKHN sonrasında SSS nüksü olan hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi tedavide etkin olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfositik Lösemi, santral sinir sistemi tutulumu

Tablo. SSS tutulumu olan ALL hastalarının özellikleri

	Allo-HKHN öncesi (n=7)	Allo-HKHN sonrası (n=12)
Ortanca yaş ,yıl, (aralık)	24 (16-40)	28 (22-46)
Sitogenetik (n,%)		
Standart Risk	2 (%29)	1 (%8)
Yüksek Risk	5 (%71)	11 (%92)
Ph+ kromozomu pozitifliği	2 (%29)	3 (%25)
Fenotip		
B	4 (%57)	6 (%50)
T	3 (%43)	8 (%50)
ALL tanısından SSS tutulumuna kadar geçen süre, ay (aralık)	5.5 (1-16)	17.8 (4-42)
SSS tutulumundan sonra son takip süresine kadar geçen süre, ay (aralık)	9 (1-30)	4 (1-13)
İndüksiyon tedavisi (%)		
HyperCVAD	3 (%43)	4 (%33)
Linker	3 (%43)	1 (%8)
Augmented BFM-95		3 (%25)
CALBG	1 (%14)	2 (%16)
TLG-ALL		2 (%16)
SSS tutulumu tedavisi (%)		
Intratekal kemoterapi	3 (%43)	3 (%25)
Intratekal kemoterapi+radyoterapi	2 (%29)	2 (%16)
Yüksek doz kemoterapi	2 (%29)	4 (%33)
Yüksek doz kemoterapi+radyoterapi		3 (%25)

Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

Referans Numarası: 209

SS-017

HEMATOLOJİK MALİNİTELİ HASTALARDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMUNUN BELİRLENMESİNDE AKIM SİTOMETRİ KULLANIŞI MIDIR?

Lale Aydın Kaynar¹, Zübeyde Nur Özkurt¹, Burcu Ülküden¹, Pınar Uyar Göçün², Zeynep Arzu Yeğin¹, Nalan Akyürek², Münci Yağcı¹

¹Gazi Üniversitesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi, Patoloji Bilim Dalı

Amaç: Hematolojik malinitelerde santral sinir sistemi(SSS) tutulumu nadir ancak önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tanı için altın standart kabul edilen yöntem sitolojik değerlendirmedir, ancak sensitivitesi düşüktür. Serebrospinal sıvıdan akım sitometri (ASM) çalışılması, anormal fenotipteki küçük grup hücrelerin tanımlanmasında kullanıma giren diğer bir yöntemdir. Bu çalışmada hematolojik maliniteli hastalarımızda SSS tutulumunun değerlendirilmesinde ASM ve sitolojik bulguları karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 61 hasta [41 erkek, 20 kadın, ortalanca yaş 46(18-79)] alındı. Hastaların 31'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), 17'si akut myeloblastik lösemi (AML), 10'u lenfoma ve 3'ü multipl myeloma idi. Akım sitometri ve sitoloji örnekleri eş zamanlı olarak alındı. Akım sitometri için alınan BOS örneği hücrelerin canlılığını korumasını sağlamak için RPMi içeren solüsyon ile Erişkin Hematoloji Laboratuvarına, Sitoloji için alınan örnekler düz tüpe Patoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Akım sitometri ve sitolojik incelemelerde hematolojik malinite fenotipine uygun monoklonal antikorlardan oluşturulan paneller kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 43'ünde (%70.5) SSS profilaksisi yapılmak üzere, 18'inde (%29.5) SSS tutulumu ön tanısı ile intratekal girişim uygulandı. Profilaksi yapılan hastaların 40'ında BOS örneği her iki yöntemle de negatifti. 1'inde hem akım sitometri hem de sitoloji ile tutulum saptanırken; akım sitometride atipik değerlendirilen bir hastada ve pozitif değerlendirilen 1 hastada sitoloji ile tutulum saptanmadı. SSS tutulumu ön tanısı ile yapılan örneklemelerin 8'inde her iki yöntemle de tutulum saptanırken, 2'sinde akım sitometri ile pozitif, 1'inde atipik saptanmasına karşın sitoloji ile negatif bulundu, 7 hastada ise her iki yöntemle de negatif sonuç elde edildi. Hem profilaksi (p<0.001) hem de SSS tutulumu ön tanısı olan hastalarda (p<0.001) akım sitometri ve sitoloji bulguları birbirini ile anlamlı olarak korele idi.

Sonuç: SSS tutulumu tanısında altın standart tanı yöntemi sitolojik olarak kabul edilse de de sensitivitesi düşüktür ve %20-60 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Yanlış negatif sonuç alınan hastaların olasılıkla tedaviden en çok yarar göreceği olan, düşük hacimli malin hücreye sahip tutulumu olan hastalar olduğu düşünülmektedir. Akım sitometri anormal fenotipteki küçük grup hücrelerin tanımlanmasında ideal objektif ve kantitatif bir yöntemdir. Çalışmamızda da hem profilaksi grubunda hem de SSS tutulumu ön tanısı ile alınan örneklerde akım sitometri ve sitoloji sonuçları korele idi ve akım sitometri SSS tutulumunu en az sitoloji kadar saptayabilmekteydi.

Akım sitometri tanıda daha az malign hücre varlığını saptayabilmesi, sensitivitesinin daha yüksek olması,

kolay ve çok daha hızlı sonuç alınabilmesi nedenleriyle hematolojik maliniteli hastalarda SSS tutulumu tanısında rutin kullanılabilecek bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malinite, santral sinir sistemi tutulumu , akım sitometri , sitoloji

Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

Referans Numarası: 357

SS-018

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE CD11C EKSPRESYONU, KOMPLİKASYONLAR VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Elif Umit¹, Mehmet Baysal¹, Yusuf Durmus¹, Ahmet Muzaffer Demir¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

Giriş: Olgun ancak fonksiyonel olarak yetersiz monoklonal B hücrelerin hastalığı olan kronik lenfositik lösemi (KLL) etyopatogenezinde antijenik uyarı ve yanıt, mikroçevre, mutasyonlar ile diğer sitogenetik değişimler gösterilmiştir. Morfolojik olarak normal olgun lenfositlere benzerlik gösteren KLL hücrelerinin pre-B ve olgun B hücre farklılaşması sürecinde kaldığı, gen ekspresyon profil çalışmaları ile mutasyolarına göre de birbirlerinden farklılaşma anlamında ayrıldığı gösterilmiştir. Günlük uygulamamızda akım sitometrik olarak immünfenotipleme ile KLL Mantle hücreli lenfoma'dan ayrılmakta ancak çakışan ve örtüşen fenotipler de gözlenebilmektedir. Çalışmamızın amacı KLL hücrelerinin yüzeyinde gözlenebilen beta2 integrin CD11c'nin gerek hastalık özellikleri, gerekse komplikasyonlar ve sağkalım ile ilgisini ortaya koymaktır.

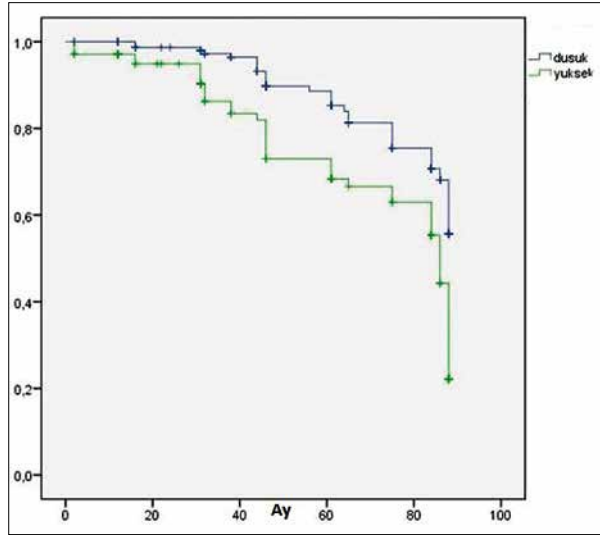
Metod: Çalışmamıza 2000 yılından günümüze dek kliniğimizde teşhis ve tedavi edilen KLL hastalarının akım sitometrik inceleme ile CD11c varlığını hastalık özellikleri (tanı yaşı, tanı sırasındaki lenfosit sayısı, hemogloblin ve trombosit düzeyi, kemik iliğinde KLL hücre infiltrasyonu yüzdesi, hastalık evresi, tedaviye kadar geçen bekle-gör süresi, alınan tedavi sayısı, immünglobulin g (IgG) düzeyi, otoimmün hastalık ve ikincil malinitelerin gelişimi ve ay bazında sağkalım ile karşılaştırması yapılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızdaki toplam 259 hastanın 151'i erkek (%58.3), 108'i kadın (%41.7) idi. Yaş ortalaması 70 (21-92) idi. Hastaların 103'ünde (%39,8) CD11c pozitif bulundu. Diğer tanımlayıcı özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalarda CD11c pozitifliği ile cinsiyet, yaş ve tanı yaşı, bekle-gör süresi, kaç basamak tedavi aldığı ve otomün hemolitik anemi gelişimi arasında bir ilişki gözlenmez iken, CD11c pozitif bulunan hastalarda Richter transformasyonu, ikincil malinite gelişimi, immün trombositopeni sıklığı anlamlı derecede yüksekti (p değerleri sıra ile 0.000, 0.003, 0.000). IgG düzeyi CD11c pozitif olanlarda anlamlı derecede düşüktü (p=0.000). Başlangıçtaki lenfosit sayısı ve trombosit sayısı ile ilişki gözlenmez iken, hemogloblin düzeyi, RAI evresi ve kemik iliğinde KLL hücre infiltrasyonu yüzdesi ile CD11c pozitifliği arasında anlamlı ilişki izlendi (p değerleri sırası ile 0.036, 0.037, 0.000) (Tablo 2). Son olarak, Kaplan Meier sağkalım analizi ile CD11c pozitifliği gözlenen hastalarda sağkalımın istatistiksel anlamlı olduğu izlendi (pozitif grupta 70 ay, negatif grupta 79 ay, p=0.001), Şekil 1.

Yorum: Gerek genetik mutasyonlar gerekse mikroçevre ile açıklanan KLL seyir değişkenliği, CD11c gibi

yine B lenfoproliferatif hastalık yüzey göstergesi olarak bakıldığı halde üzerinde durulmayan, pozitifliği gözlen-
diğinde de aberran ekspresyon olarak değerlendirilen
bir gösterge olmaktan öte, bundan sonra yapılabilecek
geniş veritabanlı çalışmalar ile sağkalım ve komplikas-
yonlar ile ilişkisi önemli olabilecek bir gösterge olduğu
kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: KLL, immünofenotipleme, CD11c



Şekil 1.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Yaş (yıl)	70 (21-92)
Cinsiyet (kadın/erkek)	108/151 (%58,3/%41,7)
17 p pozitifliği bulunan hasta sayısı	2 (%0.8)
Richter transformasyonu izlenen hasta sayısı	29 (%11.2)
İkincil malinite izlenen hasta sayısı	39 (%15.1)
İmmün trombositopeni izlenen hasta sayısı	67 (%25.9)
Otoimmün hemolitik anemi izlenen hasta sayısı	11 (%4.2)
Bekle-gör süresi (ortalama ay)	20.86 (0-84)

Tablo 2. CD11c pozitifliği ile ilişki

Özellik	p değeri
Richter transformasyonu	0.000
İkincil malinite gelişimi	0.003
İmmün trombositopeni gelişimi	0.000
otoimmün hemolitik anemi gelişimi	1.2
IgG düzeyi düşüklüğü	0.000
Başlangıçtaki hemoglobin düzeyi	0.036
RAI evresi	0.037
Kemik iliğinde KLL hücre infiltrasyonu yüzdesi	0.000

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Referans Numarası: 195

SS-019

MYELODİSPLASTİK SENDROM HASTALARININ OGATA SKORLAMASI İLE FLOW SİTOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Erden Atilla¹, Pınar Ataca Atilla¹, Özlem Türedi²,
Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹,
Hamdi Akan¹, Meral Bektaş¹, Önder Arslan¹, Pervin
Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹, Osman İlhan¹, Hatice Ilgın
Ruhi², Günhan Gürman¹, Klara Dalva¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim
Dalı

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü, myelodisplastik send-
romları (MDS) kemik iliği displazilerine göre sınıflamakta-
dır. Flow sitometri hematolojik malignansilerin tanısında
ve takibinde önem taşımaktadır. Ogata ve arkadaşları
kemik iliği displazisinin gösterilemediği hastalarda tanıyı
kolaylaştırmak amacıyla flow sitometrik olarak bir skor
geliştirmiştir. Bu çalışmada, merkezimizde MDS ön tanı-
sıyla biyopsi yapılan hastalar patolojik olarak MDS tanısı
aldıktan sonra flow sitometrik olarak yeniden skorlanma-
sı amaçlanmıştır.

Hastalar ve Method: 2015 yılında sitopenisi olan 386
hastaya MDS ön tanısıyla kemik iliği biyopsisi yapılmış
ve 78 hasta (%20) patolojik olarak MDS tanısı almıştır.
Hastalar flow sitometrik olarak dört parametrenin kom-
bine edildiği bir skorlama sistemi ile yeniden skorlanmış-
lardır: artmış myeloblast ilişkili kümelenme, azalmış B
progenitor ilişkili kümelenme, aberrant CD45 ekspres-
yonu ve düşük granülosit yan dağılımı. MDS tanısı skor
2 ve üzerinde tespit edildiğinde konmuştur. Ki-kare testi
kategorik değişkenlerin analizinde kullanılmıştır.

Bulgular: 78 hastanın median yaşı 62'dir (ara-
lık, 18-90), 49 hasta (%62) erkektir. Hasta özellikleri tab-
loda gösterilmiştir. Yetmiş sekiz hastanın 44'ünde (%56)
flow sitometrik olarak skor 2 veya üzeri olarak gelmiştir.
Kemik iliği displazisinin spesifik göstergelerinin (ör. Ring
sideroblast ve/veya klonal kromozomal anormallikler)
olmadığı düşük risk hastalarda ogata skoru %34 hastada
iki veya üzerindedir. Yüksek ogata skoru (3 veya 4) olan
hastalar transfüzyon bağımlıdır (P=0.021) ve daha yük-
sek WPSS skoruna sahiptirler (P=0.002).

Sonuçlar: Flow sitometrik olarak belirlenen Ogata
Skoru, kemik iliği displazisinin spesifik göstergelerini
taşımayan düşük riskli hastaların belirlenmesinde yeni
bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik Sendrom, Ogata Skorlaması

Tablo 1.

Karyotip, n (%)		Tedaviler, n (%)	
Çok iyi	2 (3%)	Yok	34 (44%)
İyi	48 (61%)	EPO ve/veya Filgrastim	15 (19%)
Orta	13 (17%)	Talidomid/Danazol	6 (8%)
Kötü	8 (10%)	Azasitidin	23 (29%)
Çok kötü	7 (9%)		
WHO tanı sınıflaması, n (%)		Tedaviye yanıt, n(%)	
RA	26 (33%)	Remisyon	34(44%)
RARS	7 (9%)	Stabil	4 (5%)
RCMD	18 (24%)	Progresyon	6 (8%)
RAEB-1	7 (9%)		
RAEB-2	19 (25%)		
R-IPSS, (%)		WPSS, (%)	
Çok düşük/düşük/or ta/yüksek/çok yüksek	19%/27%/21 %/19%/14%	Çok düşük/düşük/orta/ yüksek/çok yüksek	18%/32%/10%/23%/17 %

Erişkin Akut Lösemiler

Referans Numarası: 351

SS-020

BLASTİK PLAZMOSİTİK DENDRİTİK HÜCRELİ LÖSEMİ: ÇOK NADİR LÖSEMİ HATIRLATMASI

Ali Zahit Bolaman¹, Nihan Alkış¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Hayri Üstün Arda¹

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

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın

Amaç: Blastik plazmositik dendritik hücreli lösemi (BPDHL) nadir görülen, prognozu kötü, çoğu hasta da cilt tutulumu ile prezente olan bir lösemi türüdür. Cilt tutulumu ile birlikte kemik iliği tutulumu görülebilir, görülmeyebilir. Burada nadir BPDHL tanısını hatırlatmak amacıyla bir hastayı sunduk.

Olgu: 63 yaşında erkek hastanın, yaklaşık 4 ay önce sırtının ortasında 0,5-2 cm çaplarında noduler tarzda pembe renkli döküntüleri oluşmuş. Sonrasında bu döküntülerin benzerleri yüzünde toraks, scalp ve lomber bölgede oluşmuş. Ek bir yakınması olmayan hasta topikal tedavilerden fayda görmemiş. Yapılan punch biyopsi-de çok katlı yassı epitelyum altında iri blastoid görünüm-lü hücreler saptanması üzerine hastaya immünohistokimyasal boyamalar ile BPDHL tanısı kondu. Özgeçmişinde hipertansiyon, psöriazis, inguinal herni olan hastanın tam kan sayımı,renal ve karaciğer fonksiyonları normaldi. Hastanın yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsinde %6-%8 oranında inci sitoplmalı blastik hücreler görüldü. Kemik iliği tutulumu olarak değerlendirildi.

Eczacı olan hastaya literatür taranarak ve hasta bilgilendirilerek azasitidine ile lenalidomide tedavisi başlandı. 4.kür tedavisini alan ve tedaviden bu yana yaklaşık üç ay

geçen hastanın, noduler blastoid döküntüleri kayboldu. Hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

Tartışma: BPDHL ortalama yaşının 12 ile 16 ay olduğu agresif seyreden bir lösemi türüdür. Düşük insidansı nedeni ile hastalıkla ilgili prognostik modellerin ve buna bağlı standart tedavilerin geliştirilebildiği bir hastalık değildir. Non-Hodgkin lenfoma gibi tedavi edildiğinde %40-50,akut lenfoblastik lösemi gibi tedavi edildiğinde biraz daha iyi komplet remisyonun sağlandığı, düşük hasta sayılı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Az sayıda çalışmada agresif tedaviler sonrası allojenik nakil yapılmasının, olog nakil yapılmasına ya da nakil yapılmamasına üstünlüğü gösterilmiş olsa da daha çok randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim olgumuzda olduğu gibi performans durumu iyi olmayan agresif kemoterapi rejimleri verilemeyecek,nakil yapılamayacak hastalara da hangi kemoterapi rejiminin verileceği net değildir ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Blastik plazmositik dendritik hücreli lösemi, nadir görülme, hatırlatma

Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Miyelositer Lösemi

Referans Numarası: 407

SS-021

MIYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE MYC GEN ANLATIMI

İldeniz Uslu¹, Hilal Hekimoğlu¹, Cemil Altunay¹, Akif Selim Yavuz², Selçuk Sözer Tokdemir¹

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp

Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN), BCR-ABL negatif olan, kemik iliğinde bir veya birden fazla kan hücrelerinin yüksek oranda proliferasyonuna sebep olan klonal kök hücre hastalığıdır. JAK2V617F mutasyonunun varlığı MPN tanı kriterlerinden biridir. MPN hastalarında malignite, CD34⁺ kök hücre grubundan başlamaktadır ve MYC gen ekspresyon değişiminin hücrelerde malignitenin başlamasında etkisi vardır. Bu çalışmada amaç, MPN'de sık görülen JAK2V617F'in primitif kök hücre kompartmanlarındaki karakterinin belirlenip mutasyonun başladığı ilk hücrelerin CD133 ve CD34 yüzey markerları aracılığıyla immünofenotipini belirlemek, MYC geninin belirlenen kök hücre kompartmanlarındaki durumunu tespit etmektir.

Yöntem: 11 MPN hasta periferik kan ve kontrol olarak kullanılan 4 kordon kanı örneklerinden mononükleer hücreler (MNH) izole edildi. Mononükleer hücrelerden, CD133 ve CD34 antikörleri kullanarak hücre ayırıcı yardımıyla CD133⁺CD34⁻, CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁻ kök hücre kompartmanlarının ayrımı sağlandı. MNH ve izole edilmiş kök hücre kompartmanlarının DNA'larında, JAK2V617F allel durumunun belirlenmesi ve kök hücre karakterizasyonu amacıyla allel spesifik nested PZR yapıldı. MNH'lerde ve izole edilmiş kök hücre kompartmanlarının RNA'larında ise, MYC geninin anlatım düzeyinin belirlenmesi amacıyla kantitatif PZR yapıldı.

Bulgular: Kök hücre kompartmanları ve MNH'lerinde JAK2V617F karakterinin belirlenmesi için yapılan nested PZR sonucunda MNH'lerinde mutasyon taşıyan hastaların kök hücre kompartmanlarında farklı karakterde

mutasyon taşıyabildiği görülmüştür. MNH'lerinde mutasyon taşımayan hastaların ise kök hücre kompartmanlarında mutasyon olmadığı görülmüştür. MNH'ler ve kök hücre kompartmanlarında MYC gen ekspresyon analizi sonucunda ise primitif özellikte olan CD133⁺CD34⁺ ve CD133⁺CD34⁺ kompartmanında artmış gen anlatımı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Kök hücre kompartmanlarında mutasyon karakterinin belirlenmesi ile elde edilen bulgular MPN'in kök hücre kaynaklı olduğunu destekler niteliktedir. Primitif hücre grubundan ekspresyonun artışının görülmesi JAK-STAT yoluyla üzerinden indüklenen MYC proto-onkogeninin ekspresyonunun artmış olmasının kanserogenezi arttırdığını düşündürmektedir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir. Proje No: 112S483

Anahtar Kelimeler: Miyeloproliferatif Neoplazi (MPN), JAK2, Polisitemia Vera, MYC, CD133, CD34

Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Miyelositer Lösemi

Referans Numarası: 431

SS-022

CD30-POZİTİF MALİGNİTELERDE YENİ BİR HASTALIK: MASTOSİTOZ

Gülkan Özkan¹, Öner Doğan², Özge Tepe², Öykü Arslan¹, Akif Selim Yavuz¹

¹*İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Sistemik mastositoz yaşam beklentisinin normal olduğu indolent form ve yaşam beklentisinin azaldığı agresif sistemik mastositoz (ASM), mast hücreli lösemi (MCL), hematolojik bir neoplazm ile birlikte olan sistemik mastositoz (SM-AHM)) formları olarak ayrılmaktadır. C-Kit mutasyonu, CD2 ve/veya CD25 analizi minör tanı kriterlerinde olmasına rağmen hastalığın subgrup ayrımı ve ağırlığının tayini açısından yetersiz kalmaktadır. CD30 (Ki-1 antijen) tümör nekroz faktör reseptör ailesinin bir üyesi olup neoplastik mast hücreleri, Hodgkin lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma, embriyonel karsinom ve bazı ekstrapredüller miyeloid malignitelerde ekspres edilmektedir. Literatürde sistemik mastositoz hastalarında kemik iliğinde mast hücrelerinin CD30 pozitif boyanması hastalığın agresif olması ile ilişkilendirilmiştir.

Amaç: Çalışmamızda sistemik mastositoz hastalarının CD30 ekspresyonu ile hastalık kliniği ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2006-2016 yılları arasında takip edilmiş toplam 44 sistemik mastositoz hastası çalışma için değerlendirildi. Kemik iliği biyopsisinde immunhistokimyasal (IHC) triptaz, CD117 ve CD30 boyanması yapılmış 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Triptaz pozitif mast hücre topluluğunda mast hücrelerinin CD30 ile %10'dan az boyanması negatif, %10-50 boyanması zayıf pozitif, %50 ve üzeri boyanması kuvvetli pozitif olarak kabul edildi.

Bulgular: Sistemik mastositoz tanılı 32 hastanın 20'sinde (%37) IHC ile triptaz pozitif mast hücrelerinde CD30 pozitif boyanma tespit edildi (%13 kuvvetli pozitif, %24 zayıf pozitif). Pozitiflik ISM ve SSM grubunda 13/20 (%65) iken agresif hastalık varyantlarında 7/8 (%87.5) daha fazla görüldü. Agresif hastalık varyantlarından

CD30 ile kuvvetli pozitif boyanma gösteren hastaların ikisinde MCL, bir hastada SM-ASH (ASM+Primer miyelofibroz) ve bir hastada ASM tanısı mevcuttu. CD30 ile pozitif boyanma olan hastaların triptaz seviyeleri ortalama 68.07±82,5 (n=19) iken CD30 negatif olan grupta ortalama 61.37±64,3 (n=10) tespit edildi (p=0.114). Kemik iliğinde CD30 ile kuvvetli ve zayıf boyanma olan hastalarda triptaz seviyesi 50 pg/L'nin üzerinde olan hasta grubu %36 (7/19) iken CD30 negatif olan grupta triptaz ≥50 pg/L hastalar %40 (4/10) olarak değerlendirildi.

Sonuç: Literatürde sistemik mastositoz hastalarında kemik iliğinde IHC ile CD30 pozitif boyanması ile hastalık agresifliği arasında ilişki olduğu bildirilmiş ve anti-CD30 monoklonal antikorların monoterapi ve/veya tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte kullanılabileceği savunulmuştur. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak agresif hastalık varyantlarında CD30 boyanmasının daha fazla olduğu görülmüş fakat literatürün aksine CD30 pozitifliği ile triptaz seviyesi arasında ilişki bulunamamıştır. Hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle bulgularımızın prospektif ve geniş hasta grubu içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik mastositoz, CD30 ekspresyonu

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Referans Numarası: 7

SS-023

POLİSİTEMİDE SİSTEMİK ENDOTELYAL FONKSİYONLARIN FMD (FLOW-MEDIATED VASODİLATATION) YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Muzaffer Keklik¹, Uğur Kalan², Eyüp Özkan³, Bahadır Şarlı³

¹*Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri*

²*Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kayseri*

³*Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Kayseri*

Amaç: Polisitemi, yaş ve cinsiyete göre hemoglobin (Hb) değerinin normalin üst sınırının üzerine çıkması durumudur. Flow-mediated vasodilatation (FMD) yöntemi, sistemik vasküler fonksiyonların değerlendirilmesinde giderek önemi artan bir non-invaziv tetkik olup, çeşitli hastalıklarda bu yöntem ile vasküler endotel hakkında önemli bilgiler edinilmiştir. Literatürde Polisitemia Vera hastalarında FMD yöntemi ile ciddi şekilde endotelial disfonksiyonun gösterildiği tek çalışma yanısıra, düzenli kan bağışının endotelial fonksiyonlara olumlu katkısının FMD ile gösterildiği bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada amacımız, polisitemik bireylerde FMD yöntemi ile vasküler fonksiyonları değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, kohort çalışmaya; Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 18 yaş ve üzeri, 40 sağlıklı ve Hb değeri normal sınırlarda olan gönüllü ile, 40 polisitemi olgusu alındı. Polisitemi tanısı için Hb >16.5 g/dL baz alındı (Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 önerisi). Primer/sekonder ayrımı olmaksızın, tüm polisitemi saptananlar çalışmaya davet edildi. Gebe kadınlar çalışmaya alınmadı. Hematoloji polikliniğinde bireylerin öyküsü, özgeçmişi, ilaç ve sigara gibi alışkanlıkları ayrıntılı olarak sorgulanarak, rutin fizik muayeneleri yapıldı, vücut kitle indeksleri ölçüldü. Bireylerin tam

kan sayımları, demir parametreleri ve rutin biyokimyasal tetkikleri istendi. Katılımcılara Kardiyoloji kliniğinde Doppler ultrasonografi eşliğinde FMD işlemi uygulandı. Yaklaşık olarak 10 dakika süren bu işlemde, üst ekstremitelerde kan akımı tansiyon aletinin manşeti yardımı ile engellenmekte, takiben manşet basıncı düşürülerek kan akımı tekrar sağlanmakta idi. Brakiyal arter çaplarının stres artışı öncesinde ve sonrasında Doppler ultrasonografi ile ölçülmesi ile test sonuçları elde edilmekteydi.

Bulgular: FMD işlemi sırasında herhangi bir istenmeyen olay gelişmedi. 40 polisitemik, 40 sağlıklı olmak üzere toplam 80 olgunun değerlendirildiği çalışmada, gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalık bakımından fark yoktu. Buna karşın, sigara içim oranı polisitemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti (%72.3 ve %37.5, sırasıyla) ($p < 0.005$). Brakiyal arter ultrasonografi ölçümlerinin sonucunda, FMD oranı polisitemik grupta 7.6 ± 2.9 iken, sağlıklı grupta 11.6 ± 5.7 olarak tespit edildi, bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

Sonuç: Bulgularımızla, polisitemik bireylerde vasküler endotelial fonksiyonların olumsuz yönde etkilendiği ortaya konmuştur. Toplumumuzda sigara içimi ve kardiyovasküler hastalık görülme oranı az değildir. Non invaziv ve kolay uygulanabilen FMD yöntemi ile, polisiteminin muhtemel kardiyovasküler olay gelişimindeki rolü öngörülebilir. Sigaraya bağlı polisitemi olgularının da bu alışkanlığı bırakma yönünde teşvik edilmelerine FMD bulgularının olanak sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: endotelial fonksiyon; FMD; polisitemi

Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Miyelositer Lösemi

Referans Numarası: 154

SS-024

İMATİNİB DİRENCİ OLAN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA BCR-ABL MUTASYON ANALİZİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sinan Demircioğlu¹, Mine Balasar², Mahmut Selman Yıldırım²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Konya

Giriş: İmatinib, kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde kullanılmaya başladıktan sonra KML'nin seyri olumlu yönde değişmiştir. Ancak zamanla imatinibe karşı primer veya sekonder direnç olduğu görülmüştür. Bunun üzerine ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri üretilmiştir. BCR-ABL mutasyon analizi 2. Kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin hangisinin seçileceği konusunda bize yardımcı olabilmektedir. Bugüne kadar 100 den fazla BCR-ABL mutasyonu saptanmıştır. İmatinib direnci gelişen hastalarda BCR-ABL mutasyon sıklığı çeşitli çalışmalarda çalışılan yöntemle bağlı olarak %19-90 arasında değişmektedir.

Materyal-Metot: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalında takip edilen 108 KML hastasının dosyası retrospektif olarak incelenip BCR-ABL mutasyonu bakılan hastalar tespit edildi.

Sonuçlar: Toplam 108 hastanın 55'ine BCR-ABL mutasyon analizi bakıldığı tespit edildi. Bu hastalardan 45'inde imatinib direnci saptanırken, 9'u imatinib duyarlı iken, 1 hastada tanı anında blastik faz KML idi. İmatinib

direnci olan 45 hastanın ortanca yaşı 57,5(23-80), kadın/erkek:2 bulundu. Bu hastalardan 22'si dasatinib, 20'si nilotinib, 2'si ponatinib, 1'i bosutinib kullanıyordu. 4 hastanın BCR-ABL geninde mutasyon saptandı(%8.8). 2 hastada T315I, 1 hastada F317L, bir hastada Y253H saptandı. T315I mutasyonu olan hastanın teki blastik faza ilerledi. Ponatinib başlanıp indüksiyon tedavisi verilirken, diğerine kronik fazda ponatinib başlandı. Her iki hastaya da allojenik kök hücre nakli planlandı. Birisinin uygun vericisi bulunmazken diğerinin tam uyumlu akraba vericisi bulunup nakil hazırlıklarına başlandı. F317L mutasyonu olan hastada nilotinibe duyarlı olduğu için nilotinibe geçildi. Y253H mutasyonu olan hastada dasatinib duyarlı olduğu için dasatinibe geçildi.

Tartışma: Mutasyon analizi imatinibe yanıt kaybı olan hastalarda ikinci kuşak ilaç seçiminde faydalı olmaktadır. Ayrıca sıkı takip gerektiren progresyon açısından yüksek riskli hastaların tespitinde ve allojenik nakil adayı hastaların saptanmasında yararlıdır. Kötü prognoz ile ilişkili T315I mutasyonu olan hastalarda vakit kaybetmeden allojenik nakil hazırlıklarına başlanmalıdır. Çalışmamızda imatinib dirençli vakalardaki BCR-ABL mutasyon oranı(%8.8) literatürdeki oranlara göre düşük bulunmuştur. Bu düşüklük çalışılan yöntemle ilişkili olabilir. İmatinib direnci gelişen tüm hastalarda ilaç değişimini BCR-ABL mutasyon durumuna göre yapmalıdır.

Anahtar Kelimeler: KML, imatinib direnci, BCR-ABL mutasyonu

Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Miyelositer Lösemi

Referans Numarası: 353

SS-025

ERİŞKİN MASTOSİTOZ OLGULARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan¹, Nazlı Demir¹, Öner Doğan⁴, Can Baykal³, Nesimi Büyükbabani⁴, Refik Tanakol², Seher Tanrikulu², Akif Selim Yavuz¹

¹İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Mastositoz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflamasında miyeloid maligniteler arasında yer alan, cilt ve/veya cilt dışı organ tutulumları yapabilen anormal mast hücre proliferasyonuna bağlı klonal bir hastalıktır. DSÖ 2016 revizyonunda kutanöz, indolent sistemik (ISM), smoldering (SSM), agresif (ASM), hematolojik bir neoplazm ile birlikte olan sistemik mastositoz (SM-AHM), mast hücreli lösemi (MCL) ve mast hücreli sarkom olarak sınıflandırılmıştır.

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde tanı alan mastositoz hastalarının klinik, demografik, histopatolojik ve laboratuvar özelliklerinin, hastalığın seyrinin ve tedavilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde 2006-2016 yılları arasında DSÖ tanı kriterlerine göre tanı almış 54 mastositoz hastasının (24 kadın, 30 erkek; ortalama yaş:44±13 yıl, takibi devam eden:30, vefat eden:6) verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Agresif hastalık varyantları ASM, SM-ASH ve MCL olarak kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubunu kutanöz mastositoz (n=10), ISM (n=30), SSM (n=2), ASM (n=4), SM-ASH (n=3), MCL (n=4) ve mast hücre aktivasyon sendromu (MHAS) (n=1) oluşturmaktaydı. Hastaların ortalama tanı yaşı 41±13 (min-maks: 20-73) yıl ve ortalama takip süresi 31±46 (min-maks: 0-221) aydı. Agresif hastalık varyantlarında tanı yaşı ISM ve SSM'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.001). En sık başlangıç bulgusu cilt lezyonu (%64,8) idi. Agresif hastalık varyantlarında cilt lezyonu anlamlı olarak daha az görülmekteydi (p=0.009). B semptomlarının anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edildi (p=0.013). C-Kit D816V mutasyonu 40 hastada analiz edildi ve 33 hastada pozitif saptandı. Triptaz düzeyi median: 26 pg/L (min-max: 9-200) (ort: 58±67) olup agresif hastalık varyantlarında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.172). Agresif hastalık varyantlarında anemi, trombositopeni, ALP ve GGT yüksekliği, hipoalbuminemi daha fazlaydı. Hastaların kemik graflerinde %18.5 oranında sklerotik lezyon görüldü. DXA incelemesinde hastalarda en sık bulgu osteopeni (%48) iken osteoporoz %20 hastada saptandı. Indolent grupta osteopeninin agresif gruba oranla daha fazla olduğu görüldü (%56, %18). En sık kullanılan sitoreduktif tedavi kladribin (n=6) ardından midostaurin (n=5) idi.

Sonuç: Sistemik mastositoz kutanöz formun daha sık görüldüğü çocukluk çağının aksine erişkinde daha sık görülmektedir. Hastalık kliniği yaşam beklentisi normal olan ISM'den sağkalım olasılığı oldukça kısa olan agresif formlar arasında geniş bir yelpazede yer alır. ISM ve SSM hastalarında mediatörlerle ilişkili semptomlar nedeniyle tedavi verilmekteyken agresif hastalıkta genellikle sitoreduktif tedavi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik mastositoz, C-Kit D816V mutasyonu, Triptaz, osteoporoz, sitoreduktif tedavi

Pediyatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 145

SS-026

AKUT LENFLOBLASTİK LÖSEMİDE VINKRİSTİN İLİŞKİLİ NÖROPATİDE PRİDOKSİN VE PRİDOSTİGMİN KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sultan Aydın Köker¹, Salih Gözmen¹, Bengü Demirağ¹, Aycan Ünal¹, Tuba Hilkey Karapınar¹, Yeşim Oymak¹, Yılmaz Ay¹, Gürkan Gürbüz¹, Ecem İpek Öner¹, Raziye Canan Vergin¹

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir

Giriş-Amaç: Vinkristin ilişkili nörotoksisite lösemi tedavisinde karşılaşılan sorunlardan biridir. Vinkristin nörotoksisitesi, muayene, klinik nöropati skorlamaları ve EMG ile değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, vinkristin ilişkili nöropatisi olan olguların özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve tedavi dönemindeki yanıtlarını WHO ve NCI CTCAE nörotoksisite skoru ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Temmuz 2013-Şubat 2016 tarihleri arasında vinkristin ilişkili nöropati saptanan 23 akut lenfoblastik lösemili hasta retrospektif incelendi. Vinkristin ilişkili nöropatinin tanı anında EMG ve 0, 1. ve 3. ayında klinik olarak nöropatiyi değerlendirmek için WHO ve NCI CTCAE skoru uygulanmıştı. Tüm hastalar pridoksin (150mg/m²/gün p.o) ve pridostigmin (3mg/kg/gün p.o) tedavisi almıştı.

Sonuçlar: Hastaların %56,5'i kız (n=13), %43,5'i erkek (n=10) idi. Hastaların ortalama yaşı, 72,83±51,63

ay (ortanca yaş=48 ay) idi. Hastaların %26,1'i standart, %56,5'i orta, %17,4'ü yüksek risk grubu idi. Nöropati saptandığı dönemde hastaların %82,6'sı protokol I, %17,4'ü ise protokol II tedavisi almaktaydı. Tanı anında hastalarda düşük ayak (%82,6), yürüme zorluğu (%82,6), bacak ağrısı (%82,6), hipoaktif DTR (%65,2), pozitif Gowers arazi (%65,2) mevcuttu. Nöropatinin saptandığı toplam kümülatif doz ortalama 5,6 ±2,03 mg (ortanca kümülatif doz=6mg) idi. EMG'de, 10 hastada sadece motor tipi nöropati bulgusu 22 hastada hem motor hem duyu tipi nöropati bulgusu vardı. WHO skorlamasında motor ve duysal olarak tanı ile 1. ve 1. ay ile 3. ay skorlaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzelme saptanırken; NCI CTCAE skoru için perifer nöropati skorlamasında tanı ile 1. ve 1. ay ile 3. ay skorlamasında düzelme varken, kranial, duyu nöropati ve parestezi de 1. ay ile 3. ay karşılaştırılması benzerdi.

Tartışma: Pridoksin ve pridostigmin tedavisinin vinkristin ilişkili nöropatide klinik yanıtın elde edilmesinde yararlı olduğu saptandı. WHO ve NCI CTCAE skorunun, bu hastaların izleminde klinik yanıtı değerlendirmek için yararlı olduğu görüldü.

Bulgular, klinik yanıtın öncelikle kranial, duyu ve parestezide daha erken sağlandığı, en geç klinik düzelmenin ise periferde olduğu göstermektedir. Bu da nöropati tedavisinde klinik iyileşme periyotunun 3. ayda hala devam etmesi nedeniyle pridoksin ve pridostigmin tedavisinin daha uzun süreli kullanımını gerektirdiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Vinkristin ilişkili nöropati, Pridoksin ve pridostigmin tedavisi, Akut lenfoblastik lösemi



Şekil 1.



Şekil 2.

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / Immunofenotipleme

Referans Numarası: 354

SS-027

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİSİNDE MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK VE KLİNİK BULGU İLİŞKİSİ

Hande Kızıloca¹, Suzan Çınar², Jeyhun Bakhtiyarzada³, Gürcan Dikme¹, Bilgesu Ergezen³, Aslı Katı³, Nihal Özdemir¹, Alp Özkan¹, Hilmi Apak¹, Günnur Deniz², Tiraje Celkan¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul*

³*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul*

Giriş ve Amaç: Akut lösemilerde minimal rezidüel yada kalıntı hastalık (MRH) ölçümü tedaviye yanıtın nitelikli ölçülmesi, rezidüel lösemi yükünün belirlenmesi ve nüksün erken saptanması için kullanılır. Risk odaklı tedavi yaklaşımında güçlü bir prognostik değişken olan MRH'nin ölçülmesi için akım sitometri ve PCR güncel olarak kullanılan yöntemlerdendir. Biz de çalışmamızda hastalarımızın akım sitometri ile belirli aralıklarla ölçülen MRD değerleri ile blast oranlarını ve hastalık seyirlerini değerlendirerek; bu değişkenlerin prognostik açıdan birbiriyle olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem ve Veriler: Haziran 2011 ve Haziran 2016 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji kliniğimizde takipli olup MRH çalışılan toplam 66 hastamız retrospektif olarak incelendi. İncelemeye alınan 66 hastanın 42'si (%63.6) erkek 24'ü (%36.3) kızdı. Hastaların 54'ü B-ALL (%81.8) ve 12'si T-ALL (%18.2) idi. Hastalarımızın 12'sinde (%18.2) translokasyon mevcuttu, bunların 10'unda (%15.1) TEL,AML t(12, 21) ve ikisinde (%3) t(1, 19) pozitif. Hastalardan 2011 – 2015 yılları arasında BFM-ALL protokolüne göre 15. Gün; 2015 sonrasında

ise 15, 33. ve 79. günlerde MRH'leri İstanbul Üniversitesi DETAM'da BFM çalışmalarının önerdiği şekilde çalışıldı. On beşinci gününde MRH'si gönderilen hastalardan 15'i hemodilüsyon olarak değerlendirildi. Hemodilüsyon olan 15 olgunun altısı değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 58 hastanın 21'i flow low risk (FLR) (%36.2), 29'u flow medium risk (FMR) (%50) ve 8'i flow high risk (FHR) (%13.7) olarak saptandı. Minimal rezidüel hastalık ölçümünde FLR olarak değerlendirilen 21 hastanın beşinde (%23.8) 15. gün blast oranı %5'in altında olarak ölçülmüştü. Aynı şekilde FMR olarak değerlendirilen 29 hastanın dokuzunun (%31) ve FHR olarak değerlendirilen sekiz hastanın dördünün (%50), 15. günde yapılan ölçümlerinde blast oranı %5'in altında olup remisyonda şeklinde değerlendirilmişti. Yüksek risk olmadığı halde MRH de FHR olarak çıkan 2 olgu daha sonrasında nüks saptanarak eksitus olmuştur.

Sonuç: Akut lenfositik lösemide MRH ölçümü, hem prognoz belirlenmesinde hem de tedavinin düzenlenmesinde önemli bir yer tutar. Minimal rezidüel hastalığın tek başına değil ancak klinik diğer verilerle birlikte değerlendirilmesi tedavi başarısını arttıracaktır. Minimal rezidüel hastalığın kemoterapi süresi ve miktarını azaltmak üzerindeki etkisi ise daha geniş çaplı çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: akut lösemi, minimal rezidüel hastalık, akım sitometri

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

Referans Numarası: 263

SS-028

AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİ NEDENİYLE TEDAVİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA GENEL YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz Kızmazoğlu¹, Seher Sarı², Melike Evim Sezgin³, Arzu Kantarcıoğlu⁴, Özlem Tüfekçi¹, Birol Baytan³, Şebnem Yılmaz Bengo⁴, Adalet Meral Güneş³, Hale Ören¹

¹*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

²*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*

³*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

⁴*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa*

Amaç: Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemide (ALL) tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önünde beklenen yaşam süresinin uzunluğu erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirmektedir. Tedavisi biten ve kür sağlanan ALL'li çocuklarda yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bildirilmektedir. Çalışmamızda, akut lösemili hastaların yaşam kalitelerini, buna etki eden sosyal, duygusal, fiziksel, ailesel, fonksiyonel faktörleri araştırarak daha iyi yaşam kalitesi sağlamanın yolları ile ilgili fikir sahibi olmayı amaçladık.

Yöntem: Dokuz Eylül ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında ALL nedeniyle ALL-BFM 95 kemoterapi protokolü ile tedavisi tamamlanmış, tedavi bitiminin üzerinden en az 2 yıl geçmiş, 7-17 yaş arasında 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların sosyodemografik verileri hastane dosyalarından kaydedildi. Yaş gruplarına uygun KINDL yaşam

kalitesi ölçeği anketlerinin değerlendirilmesi sonucunda ALL tedavisi gören hastalar ve aynı sosyodemografik çevreyi paylaşan kardeşleri yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldı. Çocuklarının yaşam kalitesi algısının anne ya da babası tarafından da değerlendirilmesi istendi ve çocukların cevabı ile ailenin çocukları için verdiği cevaplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde bedensel iyilik 38.12±14.0, duygusal iyilik 36.69±13.1, sosyal ilişkiler 66.96±12.4, aile değerlendirmesi 55.89±11.9, öz saygı 63.66±23.6, okul değerlendirmesi 63.03±15.4 puan olarak saptandı. Toplam yaşam kalitesi ortalama puanı hastalarda 54.06±7.4, kardeşlerde 56.25±13.2 idi. Hasta ve kardeş gruplarını değerlendirdiğimizde özsaygı ($p=0.503$, $r=-0.159$) ve okul ($p=0.948$, $r=-0.016$) alt gruplarında olumsuz yönde güçlü derecede bir korelasyon olduğu, bedensel iyilik ($p=0.245$, $r=0.4266$), duygusal iyilik ($p=0.275$, $r=0.264$) ve aile ($p=0.125$, $r=0.354$) alt gruplarında olumlu yönde orta derecede korelasyon olduğu, arkadaş ($p=0.609$, $r=0.122$) alt grubunda olumlu yönde zayıf derecede korelasyon olduğu saptandı. Hasta puanları ve ailenin çocuğunu değerlendirmesi arasında tüm alt gruplarda olumlu yönde orta derecede korelasyon saptandı.

Sonuçlar: Bu çalışmada ALL tedavisi görmüş 7-17 yaş arası çocuklarda yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet, tedavi şekli, risk grubu, tedavi bitiminden sonra geçen zaman, gelir durumu, kronik hastalık varlığı, relaps öyküsü ve tedavi merkezi değişkenlerinden etkilenmediğini saptadık. Hastaları kardeşleri ile kıyasladığımızda alt gruplar ve toplam yaşam kalitesi puanlarının birbirine yakın olduğunu, istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. Bedensel ve duygusal iyilik puanları diğer alt gruplara göre düşük saptansa da, tedavi sonrası uzun bir yaşamı hedeflediğimiz hasta grubunda değerlendirdiğimiz genel yaşam kalitesinin, aynı ortamda yaşayan kardeşleri ve kendilerine destek olan ailelerinin değerlendirmeleriyle yeterli derecede korele olduğunu gördük.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, KINDL yaşam kalitesi ölçeği, yaşam kalitesi

Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Miyelositer Lösemi

Referans Numarası: 403

SS-029

ÜLKEMİZDEKİ JUVENİL MYELOMONOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN TANI, TEDAVİ VE KLİNİK İZLEMLERİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Özlem Tüfekçi¹, Ülker Koçak², Zühre Kaya², İdil Yenicesu², Canan Albayrak³, Davut Albayrak³, Şebnem Yılmaz Bengoa¹, Türkkan Patıroğlu⁴, Musa Karakükçü⁴, Ekrem Ünal⁴, Elif Ünal İnce⁵, Talia İleri⁵, Mehmet Ertem⁵, Tiraje Celkan⁶, Gül Nihal Özdemir⁶, Dilek Kaçar⁷, Neşe Yaralı⁷, Namık Yaşar Özbek⁷, Tuba Karapınar⁸, Canan Vergin⁸, Ümran Çalışkan⁹, Hüseyin Tokgöz⁹, Melike Sezgin Evim¹⁰, Birol Baytan¹⁰, Adalet Meral Güneş¹⁰, Deniz Yılmaz Karapınar¹¹, Vedat Uygun¹², Gülsun Karasu¹², Mehmet Akif Özdemir¹², Ahmet Koç¹³, Erol Erduran¹⁴, Berna Atabay¹⁵, Haldun Öniş¹⁵, Hale Ören¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

⁶İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁷Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

⁸Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İzmir

⁹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Konya

¹⁰Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

¹²Antalya Medical Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Antalya

¹³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon

¹⁵Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İzmir

Giriş: Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk çağının nadir görülen lösemi tiplerinden biridir. Son yıllarda genotip-fenotip ilişkisi daha iyi belirlenmiş ve önem kazanmış olan bu hastalıkta bazı mutasyon tiplerinde spontan remisyon olasılığı olsa da hastaların çok büyük bir kısmında halen tek küratif tedavi yöntemi hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN).

Amaç: Ülkemizdeki JMML olgularının tanı, tedavi ve klinik izlemlerini ortaya koymak ve güncel olarak yapılabildiğini araştırmak.

Yöntem: Ülkemizdeki pediatrik hematoloji-onkoloji kliniklerinden veri istenerek, JMML tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: On beş merkezden Haziran 2002-Ağustos 2016 tarihleri arasında JMML tanısı alan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 40'ı (%73) erkek, 15'i (%27) kızdı. Ortalama tanı yaşı 22 ay idi (2-79 ay). Verilerine ulaşılabilen 50 hastada tanı anında kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı 34 (%68) hastada %5'in altında, 16 (%32) hastada %5-20 arasında idi. Kırk yedi hastada kemik iliğinde monozomi 7 varlığı araştırılmış ve 9 hastada (%19) pozitif saptanmıştı. JMML mutasyonları 31 hastada (%56) çalışılmış olup, 8'er hastada *PTPN-11* (%25) ve *N-RAS* (%25), 5 hastada *K-RAS* (%16), 1 hastada *CBL* ve 1 hastada *NF-1* mutasyonları bulunmuştu. Yedi hastada (%22) ise bakılan bu mutasyonların hiçbirisi saptanmamıştı. HKHN öncesi ya da HKHN yapılmaksızın sitoredüktif tedavi 51 hastanın 38'inde (%75) uygulanmıştı. En sık uygulanan ajanlar sitarabin ve purinethol olup bunları etoposid, hidroksiüre, 13-cis retinoik asit ve azasitidin izlemiştir. Sitoredüktif tedavi uygulanmayan ve sırası ile *CBL* ve *N-RAS* mutasyonları taşıyan iki hastada HKHN yapılmaksızın kendiliğinden klinik ve laboratuvar bulgularında önemli oranda gerileme saptanmıştır. İzlemde 55 hastanın 53'ünde HKHN planlanmış olup bunların 25'ine (%48) nakil yapılabilmıştır. Yirmibeş hastadan 16'sına (%64) doku grubu tam uyumlu kardeşten, 1 hastaya (%8) kordon kanından, 7 hastaya akraba dışı (%28), 1 hastaya da haploidentik donörden nakil yapılmıştır. Geri kalan 28 hastadan 15'ine (%28) donör bulunamamış, 5 (%9) hasta halen bekleme sırasında, 4 (%7) hastada donör bulunmuş ancak nakil beklerken kaybedilmiş ve 4 hastada aile nakli istememiştir. Tanı aldıktan nakile kadar geçen ortalama süre 11,8 ay (2-63 ay) olarak bulunmuştur. HKHN sonrası 6 hastada (%25) hastalık nüksetmiştir. Son durumu bilinen toplam 50 hastada ölüm oranı %42 iken, nakil yapılan hastalarda ölüm oranı %36, nakil yapılmayan hastalarda ise %48 olarak saptanmıştır.

Tartışma: Bu çalışma, ülkemizde JMML hastalarının da mutasyon çalışma oranlarının ve HKHN uygulanma sıklığının düşük olduğunu göstermiştir. Genotip-fenotip ilişkisinin gün geçtikçe daha da önem kazandığı bu hastalıkta mutasyon çalışması; tedavi planını, HKHN endikasyonunu ve aciliyetini belirlemek ve gerektiğinde hızla donör tarama programının başlatılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: juvenil myelomonositik lösemi, hematopoetik kök hücre nakli

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Referans Numarası: 402

SS-030

NADİR BİR KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ SEBEBİ: PEARSON SENDROMU

Dilek Kaçar¹, Mehmet Onur Çandır¹, Abdurrahman Kara¹, Hüsnüye Neşe Yaralı¹, Bahattin Tunç¹

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Giriş: Pearson sendromu(PS) mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) delesyon ve duplikasyonlarının sebep olduğu progresif bir multiorgan bozukluğudur. Genellikle erken infantil dönemde hematolojik bulgular ve ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı gelişme geriliği ile prezente olur. Hematolojik bulgularını, nötropeni ve/veya trombositopeninin eşlik edebildiği makrositik sideroblastik anemi ve kemik iliğinde öncül hücrelerin vakuolizasyonu oluşturmaktadır. Destek tedaviler dışında kesinleşmiş bir

tedavisi olmamakla birlikte hematopoetik kök hücre nakli ile hematolojik ve metabolik düzelme sağlanan vakalar da bildirilmiştir. Olguların çoğunluğu 3 yaşından önce sepsis, metabolik asidoz, böbrek yetmezliği ya da karaciğer yetmezliği sebebiyle kaybedilmektedir.

Olgu: 14 aylık erkek hasta pansitopeni sebebi ile kliniğimize yönlendirildi. Hastanın post-natal 20. gününden itibaren ayda 1-2 kez eritrosit, bazen de trombosit desteği aldığı ve o zamandan beri devam eden ishalinin olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde büyüme gelişme geriliği dışında patolojik bulgu olmayan hastanın anne baba akrabalığı yoktu ve 3 yaşında sağlıklı kız kardeşi vardı. Tam kan sayımında Hgb:10g/dL, MCV:85 fL, RDW:%12,4, WBC:3,7x10⁹/L, ANS:0,2x10⁹/L, plt:35x10⁹/L idi. Karaciğer fonksiyon testleri ılımlı yüksek olan hastanın kan gazı analizinde pH:7,35 ve laktat:5,3 mEq/L (0,5-1,6) yüksek olarak saptandı. Hb F düzeyi %24,5 ti ve kemik iliği değerlendirmesinde myeloid ve eritroid öncül hücrelerde vakuolizasyon izlendi. Tüm vücut kemik grafilerinde iskelet anomalisi gözlenmedi. Kronik ishal için bakılan gayta steatokrit ise malabsorbsiyonu destekler şekilde pozitif. PS ön tanısıyla PCR yöntemi ile yapılan mtDNA analizinde tanıyı doğrulayan 5,5kb mtDNA delesyonu tespit edildi. Destek tedavilerine devam edilen hasta 22 aylıkken sepsis, metabolik asidoz ve akut böbrek yetmezliği sebebi ile kaybedildi.

Tartışma: Infantil dönemde anemi etiyolojisi olarak mitokondriyal sitopatilere nadiren rastlanmaktadır ve diğer etiyolojilerden ayrılmalıdır. PS'a benzer olarak makrositik anemi ve artmış eritrosit adenozin deaminaz seviyelerine sebep olan Diamond Blackfan anemisinde PS'den farklı olarak prekürsör hücre vakuolizasyonu ve sideroblastlar gözlenmez. PS, bir diğer ekzokrin pankreas yetmezliği ve pansitopeni sebebi olan Schwachman-Diamond sendromundan ise iskelet anomalilerinin olmaması, pankreasta yağlanma yerine fibrotik değişikliklerin olması ve kemik iliği öncül hücrelerinde vakuolizasyon olması ile ayrılabilir.

Sonuç: Spesifik bir tedavisi olmasa da PS tanısını koymak olası komplikasyonları öngörebilmek ve genetik danışma açısından önemlidir. Mitokondriyal DNA delesyonlarını göstermek tanıyı netleştirir.

Anahtar Kelimeler: pearson, kemik iliği, yetmezlik

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Referans Numarası: 389

SS-031

KAZANILMIŞ APLASTİK ANEMİLİ HASTALARIMIZ

Arzu Yazal Erdem¹, Özlem Arman Bilir¹, Neşe Yaralı¹, Melek Işık¹, Dilek Kaçar¹, Namık Özbek¹, Bahattin Tunç¹

¹TCSB Ankara Çocuk Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Giriş: Çocukluk çağında aplastik anemiler nadir görülür. Tanısı çok heterojendir ve farklı yaklaşımlar gerektirir. Avrupa'da insidansı yılda milyonda 2 olarak tahmin edilmektedir. Burada sadece kazanılmış kemik iliği yetmezlik sendromlu hastalarımız değerlendirildi.

Materyal Metod: Hastanemizde 2010-2016 yılları arasında orta-ağır aplastik anemi (AA) tanısı almış, üç aydan uzun süreli takip edilmiş 80 hastanın dosyaları ve elektronik kayıtları geriye dönük tarandı. Konjenital kemik iliği yetmezliği ile seyreden 50 hasta (Fankoni aplastik anemisi:28 hasta, konjenital diseritropoetik

anemi : 7 hasta, kongenital amegakaryositik trombositopeni: 4 hasta, ailevi AA: 2 hasta, diamond blackfan anemisi: 4 hasta, diskerosis kongenita: 2 hasta, schwachmand diamond sendromu: 2 hasta, pearson sendromu: 1 hasta) ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tanısı alan 3 hasta çalışmaya dahil edildi.

Sonuçlar: Kazanılmış aplastik anemi tanısı alan 30 hastanın tanı yaşı ortalama 9,4 yıl(2-18yıl), ortalama takip süresi ortalama 30 ay (0-182 ay), kız, erkek oranı 1/1 idi. Başvuru şikayeti olarak en sık peteşi, ekimoz ve burun kanaması saptandı. Etiyolojiye yönelik olarak radyasyon, ilaç, kimyasal veya toksin hikayesi alınmadı. Hepatit ilişkili AA 4 hastada saptandı. İlk tanımla laboratuvar bulguları ortalama (min-maks) olmak üzere hemoglobin (Hb) : 9.05 (3.1-14.6) g/dl; beyaz küre 2,756 (100-7,100) / μ l; trombosit: 22,000 (2,000-83,000)/ μ l; ortalama eritrosit volümü: 88.6 (76-106.5) fl; retikülosit %0.96 (%0-2); HbF: %2.4 (%0.4-7.1) bulundu. Tanı amaçlı yapılan ilk kemik iliği biyopsisinde selülarite ortalama %12 (<%5-50) idi. Tedavi özelliklerine baktığımızda hastalara ilk tedaviyi 1-32 ay arasında başlandı; 10 hastaya antitimosit globulin (ATG) (siklosporin A, steroid, G-CSF'den oluşan) protokolü verildi. Protokol alan sadece 3 hastaya at ATG diğerlerine tavşan ATG verildi. ATG tedavisi sonrası 2 tam cevap, 2 kısmi cevap elde edildi, 3 hasta akraba dışı nakile yönlendirildi, 3 hasta kaybedildi. Takipte 2 hasta mikofenolat mofetil, 5 hasta levamizol, 4 hasta b-kompleks vitamin, 2 hasta yüksek doz siklofosfamid, 1 hasta eltrombopag tedavisi aldı. 5 hasta (%17) tedaviyi terk etti. 11 hastaya aile içi donörden olmak üzere toplam 14 hastaya (%47) kök hücre nakli yapıldı. Biri kök hücre nakli yapılan hastalardan olmak üzere toplam 8 hasta (%27) kaybedildi

Anahtar Kelimeler: kazanılmış aplastik anemi, çocuk

Hematopoez/ Şitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apoptoz

Referans Numarası: 33

SS-032

221 SLE HASTASININ AYRINTILI HEMATOLOJİK TUTULUM ÖZELLİKLERİ VE İLACA BAĞLI SİTOPENİ BULGULARI: TEK MERKEZ SONUÇLARI

Hava Üsküdar Teke¹, Döndü Üsküdar Cansu², Cengiz Korkmaz²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş: SLE'li hastaların birçoğunda hastalık seyri boyunca anemi trombositopeni ve lökopeniyi içeren hematolojik anormallikler görülebilmektedir ve bu oran toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, Ocak 1998 ile Aralık 2015 yılları arasında Romatoloji bölümüne başvurmuş, 1997 revize ACR kriterlerine göre SLE tanısı konulmuş olan hastalar alındı.

Bulgular: Hastaların %95,5'i kadın, ortalama yaşları 41,7 $\pm$ 13,5 yıl (18-73) idi. Hastaların en sık 2 başvuru semptomu %22,1 artralji ve %12,7 ile malar raş iken sitopeni nedenli başvuru %16,2 idi. Hastaların %83'ünde tanı sırasında sitopeni mevcuttu. %56,1'inde anemi, %28,9'unda lökopeni, %76'sında lenfopeni, %4,5'inde nötropeni ve %17,2'sinde ise trombositopeni tespit edildi. Anemilerin etyolojisine bakıldığında %60,5'inde KHA,

%29'unda direkt coombs pozitif hemolitik anemi saptandı. Anemisi olan hastaların morfolojik olarak %35,5'inde hipokrom mikrositer, %62,1'inde normokrom normositer ve %2,4'ünde makrositer anemi saptandı. İzlem döneminde de sitopenileri gelişmiş olup takipleri süresince kümülatif sitopeni gelişen hastaların oranı %90 idi. Kümülatif sitopeni nedeni hastaların %83,4'ünde hastalıkla ilişkili iken, %16,6'sında ise ilaç ile ilişkiliydi. İlaça bağlı gelişen sitopenide etyolojisinde en sık saptanan ilaç %66,7 ile azotiopürin idi. En sık görülen organ tutulumu %83,2 ile hematolojik tutulum olup bunu %38 ile fotosensitivite izledi. Renal tutulum ise hastalarımızın %24,9'unda saptandı. Tanı sırasında sitopenisi olan ve olmayan hastalar laboratuvar farklılıkları açısından değerlendirildiğinde sitopenisi olan hastaların ESH hızlarının anlamlı derecede daha yüksek (p<0,001), C3 ve C4 hipokomplementemini anlamlı derecede daha fazla (p=0,015 ve p=0,028), anti-ds-DNA pozitifliğinin anlamlı derecede daha yüksek (p=0,019), ACA-IgG'nin anlamlı derecede daha yüksek (p=0,036) olduğu saptandı. Tanı sırasında sitopenisi olan hastalarda fotosensitivitenin ve renal tutulumun anlamlı derecede daha fazla görüldüğü (p=0,039 ve p=0,017) saptandı. Ayrıca tanı sırasında sitopenisi olan SLE'li hastalarımızda sitopenisi olmayanlara göre AFAS sıklığı anlamlı derecede yüksek (p=0,007) saptandı.

Sonuçlar: SLE'li hastalarımızda SLE'nin klinik ve laboratuvar tutulumları içerisinde hematolojik tutulum en sık saptanan bulgu olup lenfopeni ve kronik hastalık anemisine bağlı olan anemi en başta yer alıyordu. Kadın cinsiyet, APS varlığı, fotosensitivite, ESH yüksekliği ve renal tutulum tanı dönemindeki sitopeni için bağımsız risk faktörü iken, APS varlığı, fotosensitivite, tanı sırasında ESH yüksekliği, C4 hipokomplementemi ve anti-ds-DNA pozitifliği kümülatif sitopeni için bağımsız risk faktörlerini oluşturmuştur. Tanı sırasında sitopenisi olan SLE'li hastalarda renal tutulum ve APS gelişimi sitopenisi olmayan SLE'li hastalara göre daha sık saptanmakta olup sitopeni varlığında hastalar APS varlığı açısından irdelenmeli ve renal tutulum açısından daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: SLE, sitopeni

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

Referans Numarası: 356

SS-033

STİLL HASTALIĞI KLİNİĞİYLE PREZENTE OLAN AKUT HEPATİT A ENFEKSİYONUNA SEKONDER HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ OLGUSU

Ekin Kırçalı¹, Meltem Yüksel²

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Sekonder hemofagositik lenfositosis (HFL); uzamış ateş ve hepatosplenomegali major bulgularıyla prezente olan; viral, bakteriyel, otoimmün birçok hastalıktan kaynaklanabilen, hayatı tehdit eden bir sendromdur. Literatürde akut hepatit A enfeksiyonuna bağlı HFL bildirileri kısıtlı sayıda bulunmaktadır ve spesifik bir tedavi algoritması yoktur.

Olgumuz bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı ilacı olmayan, 31 yaşında bir kadın hastadır. El ve ayaklarda başlayan, birleşme eğiliminde olup gövdede yoğunlaşan ciltten hafif kabarıklık döküntü yakınmasıyla

başvurduğunda 7- 10 gündür süren ve 39°C'ye ulaşan ondulan ateşi olmuştu.Bitkinlik, terleme vardı; 3 hafta içinde 7 kg kaybetmişti.Ateşi çıktıktan sonra (özellikle sol dizde) eklem ağrısı olan hastanın KC enzimleri, LDH, ESR ve ferritini yükselmişti.Karın ağrısı olan hastanın batın ultrasonunda SM (14 cm) dışında bulgu izlenmedi ve hasta erişkin başlangıçlı Still hastalığı ötanısıyla yatırıldı.Özgeçmiş- soygeçmişinde özellik yoktu.Oral aft, genital aft, DVT öyküsü, fotofobi, malar- diskoid döküntü, alopesi, eritema nodozum yoktu; paterji testi negatifti. Enfeksiyon düşündürecek dizüri, öksürük, balgam, ağız içi apse, anal lezyon, periferik lenfadenopatileri yoktu; kültürlerinde üreme olmadı.Ateş etyolojisi için bakılan viral ve bakteriyel ajanlar (Brucella, Borrelia, Bortadella, Leishmania, Parvovirüs B19, EBV, CMV, Kızamık, HIV, HBV, HCV, Kızamıkçık vb.) negatif çıktı.İnfektif endokardit dışlanmak üzere eko çekildi, vejetasyon- yetmezlik yoktu; hafif perikardiyal effüzyon vardı. 1 mg/kg metilprednizolon (MP) başlandı; hemolitik anemiler açısından çalışılan direk Coombs pozitif bulundu. Periferik yaymasında atipik lenfositleri olan hastanın KIAB'de CD56(-) sitotoksik T hücresi artışı izlenmiş olup primer hepatosplenik tip gama delta T hücreli lenfoma dışlandı.

KCFT ve ateş yanıtı alınamayan hastaya dirençli hastalık ötanısıyla 250 mg/ gün MP'yle 3 gün pulse steroid uygulandı.Otoimmün hepatit ve metabolik karaciğer hastalıkları panelleri negatifti.Hepatit belirteçlerinden Anti HAV IgM pozitif bulundu.Takibinde bilinç değişikliği ve hiperbilirubinemi gelişince 4 kez terapötik plazmaferez uygulandı.Hematolojik tutulum (bisitopeni) nedeniyle 5 gün 400 mg/ kg ivig de verildi.

Büyük granüllü T hücreli lenfoma lösemi erken fazından şüphelenildiğinden 3 hafta sonra KIAB tekrarlandı ve sekonder HFL tanısı konarak steroid tedavisine devam edildi. İzleminde KC fonksiyonları normale dönen hastanın steroidi tedricen azaltıldı.Taburculuğun 10. ayında halen remisyonndadır.

Akut hepatit A, erişkin çağda fulminan hepatitle seyredebilecek ciddi bir enfeksiyon olup tedavisinde KC transplantasyonuna kadar gidilebilmektedir. HFL ile hepatit A enfeksiyonunun ilişkisine dair yayınlar giderek artmaktadır.Erişkin çağda geçirilen akut hepatit A enfeksiyonunun da, HFL gelişiminde etkili olabilecek erişkin Still hastalığının da başarıyla yönetilmesi olgumuzda olduğu gibi hayat kurtarıcıdır

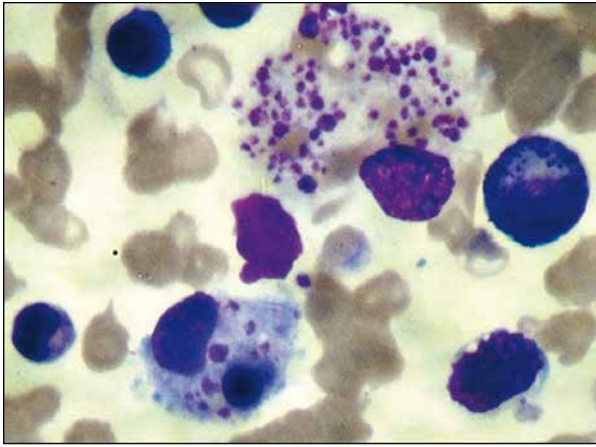
Anahtar Kelimeler: hemofagositik sendrom, hemofagositik lenfositosis, makrofaj aktivasyon sendromu, hepatit A, erişkin başlangıçlı Still



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

Deneyisel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücre Tedavileri

Referans Numarası: 258

SS-034

ATEROSKLEROZ HASTALARINDA SERUM MİRNA221 DÜZEYİ VE HEMOSTAZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

Turgay İsbir¹, Seda Güleç Yılmaz², Atike Tekeli Kunt³, Selim İsbir⁴, Ayça Türer⁵, Muzaffer Demir⁶

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı

³Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

⁴Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

⁵Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

⁶Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Son yıllarda miRNA'ların hastalıkların etimolojisinde ve fizyopatolojisinde rolünün araştırılması moleküler çalışmaların odak noktasında yer almaktadır. Bu çalışmada ateroskleroz hastalarında serum miRNA düzeyleri ve hemostaz arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi ve Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniklerine başvuran ateroskleroz tanısı almış 88 hasta ve klinik kontrolleri yapıldıktan sonra kardiyovasküler risk taşımadığı tespit edilen, 93 kontrol grubu dahil edildi. Gönüllülerin tüm biyokimya analizleri katılımcı hastanelerin biyokimya laboratuvarlarında yapılmıştır. Periferik kan örneklerinden elde edilen serumdan miRNA izolasyonu yapılmıştır (miRNeasy Serum/Plazma Kit, Qiagen), izole edilen miRNA'lerden cDNA elde edildi (miScript II Kit, Qiagen), miRNA'ların saflık tayini NanoDrop2000 ile yapıldı (Thermo Fisher Scientific Inc), miRNA düzeylerinin belirlenmesi fluometrik olarak belirlendi (Qubit microRNA Assay, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc), Gerçek Zamanlı PZR ile miRNA (Fast Real Time 7500, Applied Biosystems). MikroRNA ekspresyon analizleri Gerçek Zamanlı PZR cihazında (Fast Real Time 7500, Applied Biosystems) gerçekleştirilmiştir. MikroRNA

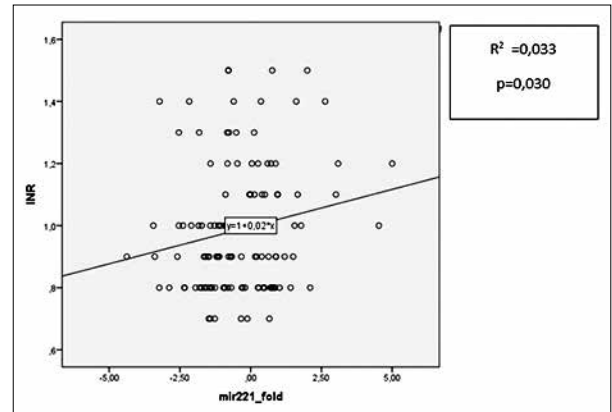
düzey belirleme hesaplamaları $2^{(-\Delta\Delta C_t)}$ (2 delta delta Ct) kullanılarak yapılmıştır. Serum düzeylerinin karşılaştırılmasında ikili bağımsız örneklem student t-testi kullanılmıştır. miRNA221 ifade düzeyleri ve kanama zamanları arasında ilişki Spearman korelasyon testi kullanılarak yapılmış, tespit edilen ilişki doğrusal regresyon analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kanama zamanlarına etkisi muhtemel karaciğer fonksiyonlarını incelenmiş ALT, AST ve Trombosit düzeylerinin karşılaştırıldığında ve hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 1). Ayrıca hasta ve kontrol gruplarının INR, PT ve aPTT düzeyleri arasında da anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 2). Ateroskleroz ile ilişkisi tanımlanmış 9 miRNA incelenmiş ve hasta grubunda miRNA221 ve miRNA222 düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak az olduğu belirlenmiştir (p=0,002). Yapılan korelasyon analizi sonucunda miRNA 221 ve INR değeri arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0,043).

Sonuç: miRNA 221 ve INR değeri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. miRNA221 ifade düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve miRNA221 ifade düzeyi azaldıkça INR değerinin de azaldığı gözlenmiştir.

Tartışma: Koagülasyonda görev alan başta TF-VIIa olmak üzere diğer doku faktörlerinin, hücrelerin transkripsiyon faktörlerini ve siklin bağımlı kinaz yollarını uyarak hücre proliferasyonunda da rol oynadığı belirlenmiştir. Hücre proliferasyonunu baskıladığı tespit edilen miRNA221'in PTZ zamanında, dolayısıyla INR değerinde düşüşe neden olan mekanizmayı uyarak ateroskleroz için risk faktörü oluşturabileceği izlenimi edinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz , miRNA221 Düzeyi, Hemostaz, INR



Şekil 1. miRNA221 kat değişimi ve INR değeri doğrusal regresyon analizleri.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının ALT, Ast ve trombosit düzeyleri

n hasta =88/n kontrol=93	Tanım	Düzy	p değeri
ALT	Hasta	18,88±4,47	0,818
	Kontrol	19,03±4,69	
AST	Hasta	19,32±4,79	0,313
	Kontrol	18,60±4,73	
Trombosit	Hasta	195,51±47,00	0,347
	Kontrol	189,39±40,32	

Tablo 2.

n hasta =88/n kontrol=9	tanım	düzy	p değeri
INR	hasta	0,98±0,18	0,723
	kontrol	0,97±0,18	
PTZ	hasta	12,10±1,59	0,838
	kontrol	12,05±1,59	
aPTT	hasta	26,86±3,61	0,616
	kontrol	27,14±3,73	

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

Referans Numarası: 399

SS-035

NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA TROMBOZA EĞİLİMİN TROMBİN ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Eren Soyaltın¹, Yılmaz Ay², Erkin Serdaroğlu¹, Tuba Hilkey Karapınar², Yeşim Oymak², Raziye Canan Vergin²

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İzmir

Giriş: Nefrotik sendromda (NS) tromboza eğilime neden olan çok sayıda faktör vardır. Bunlar; vasküler staz, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerdeki üretiminin artışı, antikoagülan faktörlerin (antitrombin, protein C ve S) üriner kaybı, trombosit üretiminde ve agregasyonunda artıştır (1). NS'lu çocuklarda tromboembolik olay insidansı %2-5'tir.

Amaç: NS'lu çocuk hastalarda aktivasyon ve remisyon dönemlerinde trombin ölçümü (TGA) ile tromboza eğilimi araştırmaktır.

Materyal ve Metod: 35 NS' lu hasta çalışmaya alındı. Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerinde TGA çalışıldı. Hastaların TGA parametreleri yaş ve cinsiyetleri benzer olan 34 sağlıklı çocukla karşılaştırıldı. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin kan örnekleri alındıktan sonra trombo-sitten fakir plazma (PPP) elde edildi ve -80°C de saklandı. Örnekler toplu halde çalışıldı. TGA testi için The Calibrated Automated Thrombogram (CAT; Thrombinoscope BV, Maastricht, The Netherlands) kullanıldı (2). Testler çalışılırken PPP'ye 1 pM doku faktörü ve 4 µM fosfolipid eklendi. Trombin eğrileri Thrombinoscope™ soft-ware package ile hesaplandı. Trombin eğrisindeki parametreler; lag time (time to 16.7% of peak concentration; min), endogenous thrombin potential (ETP; area under the curve; nM.minute), peak height (nM), time to peak (min), and time to tail (min).

Sonuçlar: Hastaların izlemi sırasında hiçbirinde tromboembolik olay gelişmedi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de, TGA parametreleri Tablo 2'de ve sağlıklı kontrol grubun sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: NS' un aktivasyon dönemindeki trombin düzeyleri remisyon dönemine göre anlamlı daha yüksek saptandı. NS hastalarda remisyon elde edilse bile ETP değerlerinin hala sağlıklı kontrolden daha yüksek seyrettiği görüldü. Hastalarda yüksek trombin oluşum potansiyeline rağmen hiçbirinde tromboembolik olay gelişmemesi trombozun meydana gelmesi için ek faktörlerin (endotel hasarı gibi) gerektiğini düşündürüyor. Bu sonuçların klinik öneminin ortaya konulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pais P, Avner ED. Nephrotic syndrome. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pp. 1801-1807.
2. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33: 4 -15.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, trombin oluşum testi

Tablo 2. NS hastalarının aktivasyon ve remisyon dönemlerinde TGA parametreleri

	Aktivasyon	Remisyon	P
	Ortalama±SD	ortalama±SD	
Lag time	4,4±1,2	5,9±2	<0,001
ETP	2550±494	1715±467	<0,001
Pik trombin	356±96	209±91	<0,001

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Referans Numarası: 198

SS-036

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARIMIZDA GELİŞEN KATATER TROMBOZLARI

Erden Atilla¹, Merih Yalçın², Pınar Ataca Atilla¹, Güldane Cengiz Seval³, Sinem Civriz Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirer¹, Hamdi Akan¹, Meral Bektaş¹, Osman İlhan¹, Günhan Gürman¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

³Yenimahalle Devlet Hastanesi, Ankara

Giriş: Allojeneik kök hücre nakillerinde santral venöz katater en önemli damar erişim yoludur. Katater trombozları otolog nakillerde %8-20 arasında görülmekte, allojeneik nakillerde bu sıklık azalmaktadır. Bu çalışmada amacımız merkezimizde yapılan allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarımızda gelişen katater trombozlarını sunmaktır.

Hastalar ve Method: Bu çalışmada 2001-2015 yılları arasında allojeneik kök hücre nakli yapılmış 495 hasta geriye dönük olarak taranmıştır. Tüm hastalara allojeneik kök hücre nakli öncesinde santral venöz katater takılmıştır. İzlemede semptomu olan hastalara venöz doppler ultrasonografi yapıp venöz trombozların varlığı tespit edilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 36 (aralık 16-71), 298'i (%60.2) erkektir. Hastaların 412'si (%83.2) hematolojik malign hastalık (akut lösemi, kronik lösemi, kronik myeloproliferatif hastalık, lenfoma, plazma hücreli neoplazi), 83'ü (%16.8) hematolojik benign hastalık (aplastik anemi, fanconi aplastik anemisi, talasemi, immün yetmezlik) nedeniyle nakil olmuştur. Akkrabadışı nakil 143 hastaya (%28.9) hastaya yapılırken akraba nakil 352 hastada (%71.1) gerçekleşmiştir. Hastaların genel durumlarına göre 121'ine (%24.4) geçici katater, 374 hastaya (%75.6) kalıcı katater takılmıştır. Kataterlerin olduğu venler sıklıklarına göre: 322 hasta (%65) internal juguler ven, 156 hasta (%32) internal juguler ven, 17 hasta

(%) femoral vendir. Katater trombozu semptomu olan 52 hastaya venöz doppler ultrasonografi yapıp toplam 25 hastada (%5.1) akut katater trombozu saptanmıştır. Akut katater trombozu saptanan hastaların 14 tanesinde (%56) katater takıldıktan ilk 1 ay içinde trombüs gelişmiştir. Sağ internal juguler vendeki trombozlar istatistiksel olarak femoral ve subklavian venlere göre daha sıktır ($P=0.009$). Kalıcı katateri olanlarda, akraba nakillerde, malignite tanısı olanlarda ve ileri yaşta trombüs sıklığı fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($P>0.05$). Hastalara düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmış, tüm hastalarda yanıt alınmıştır.

Sonuç: Allojeneik kök hücre nakillerimizde gelişen akut katater trombozları sıklığı %5.1 olarak tespit edilmiştir. Sağ internal juguler ven trombozları en sık olarak gözlenmiştir. Trombozun acil tanısı ve tedavisi, komplikasyonların önlenmesinde önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tromboz, Katater

İnfeksiyon ve Destek Tedavileri

Referans Numarası: 317

SS-037

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMUN YETERSİZLİKLİ ERİŞKİN HASTALAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hülya Yılmaz¹, Dilek Keskin², Sevil Sadri², Selin Berk², Işıl Erdoğan Özunal², Ayşe Salıhoğlu², Ahmet Emre Eşkazan², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Yıldız Aydın², Teoman Soysal², Muhlis Cem Ar²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

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

Giriş: Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) yaklaşık 1/25.000-1/75000 sıklıkta görülen bir idiyopatik antikor eksikliğidir ve erişkin yaşta en sık görülen immün yetersizliktir. Önceden sadece tekrarlayan enfeksiyonlarla seyrettiği düşünülen bu hastalık grubunda, hastaların destek tedaviler ile uzun dönem yaşatılması sonucunda enfeksiyon dışında otoimmün, otoinflamatuvar ve malignite gibi komplikasyonların da ortaya çıktığı görülmüştür. Olguların %10 kadarında majör enfeksiyonlar görülmez iken otoimmün komplikasyonlar baskın kliniği oluşturur.

Amaç ve Yöntemler: Erişkin YDİY hastaları daha çok Kulak Burun Boğaz, Göğüs ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerine başvurlar. Erişkin hematoloji uzmanları YDİY hastaları ile sık karşılaşmadıkları için tanıda gecikmeler yaşanabilir; hastalık yönetimi zor olabilir. Merkezimize 1999-2016 yılları arasında YDİY tanısı ile izlenen hastaların dosyaları ve medulla sistemi kullanılarak, tanı yaşları, klinik özellikleri, takipte gelişen komplikasyonlar ve ölüm sebepleri geriye dönük incelendi. Çalışmanın amacı, merkezimizin erişkinde YDİY deneyimini sunmaktır.

Bulgular: Merkezimizde takip edilen 36 YDİY tanılı hasta çalışmaya alındı. K:E oranı 15:21'di. Ortanca tanı yaşı 37, ortanca takip süresi 62.5 aydı. Olguların 7'si pediatri kliniklerinden tarafımıza yönlendirilmişken, 29 tanesi 18 yaş üstünde tanı aldı. Tablo 1'de hastaların başvuru klinikleri özetlenmiştir. Olguların çoğunun ($n=34$) tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olsa da başvuru klinikleri değişkendir. Olguların %5'i ($n=2$) kronik diyare sebebi ile araştırılırken, yapılan endoskopik biyopsinin YDİY ile uyumlu bulunmasıyla tanı aldı. Başvuru nedeni

olguların %8'inde otoimmün sitopeniler, %5'i ($n=2$) ise pernisiyöz anemiydi. Olguların %8'inde ($n=3$) takipte gastrointestinal sistem tutulumu görüldü. Bir hastamız tanı öncesinde, biri de takip sürecinde mide adenokarsinomunu tanıdı. Hastaların ölüm sebepleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç: YDİY, humoral yanıt oluşumunun çeşitli aşamalarında meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan ve ortak noktasını yetersiz immunoglobulin $\pm$ hücresel bağışıklık yanıtının oluşturduğu bir hastalık grubudur. Farklı hastalarda hastalığa eşlik eden otoimmün, inflamatuvar hastalıklar ve malignitelerin olması, farklı yollarda meydana gelen mutasyonların patogeneze sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ancak genetik etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. İVİG tedavileri sonrasında hastaların enfeksiyondan korunabildikleri ve daha uzun yaşadıkları, ancak bu hastalarda enfeksiyon dışı komplikasyonların morbidite ve mortalite nedeni olduğu görülmektedir. Ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastalar düzenli takip edilmelidir. Erken tanı hastalık ve ölüm oranlarını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: YDİY, erişkin, primer immün yetersizlik

Tablo 1. Olguların başvuru kliniği özetlenmiştir

Başvuru kliniği	Olgu sayısı
Otoimmün sitopeniler (ITP, OİHA)	3
Sadece diyare	2
Pernisiyöz anemi	2
Solunum yolu enfeksiyonu (7 hastada bronşiektazi)	28
Cilt enfeksiyonu (RA+ SLE tanılı)	1

İTP: İmmün trombositopeni, **OİHA:** Otoimmün hemolitik anemi, **RA:** Romatoid artrit, **SLE:** Sistemik lupus eritematozus

Tablo 2. Ölen olguların özellikleri özetlenmiştir

Olgu	Tanı yaşı	Antikor eksikliği	Klinik	Ölüm sebebi
34 Y / K	11	IgA, IgG, IgM	Üst-alt solunum yolu enfeksiyonu HBV'ye bağlı karaciğer sirozu	Karaciğer yetersizliği
30 Y / K	29	IgA, IgG, IgM	Üst-alt solunum yolu enfeksiyonu	Bilinmiyor
58 Y / E	49	IgA, IgG, IgM	Diyare	Pnömoni + solunum yetersizliği
38 Y / E	13	IgA, IgG, IgM	Üst-alt solunum yolu enfeksiyonu	Metastatik mide adenokarsinomu
35 Y / E	30	IgA, IgG, IgM	OİHA Üst-alt solunum yolu enfeksiyonu Diyare	Pnömoni + solunum yetersizliği

OİHA: Otoimmün hemolitik anemi

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

Referans Numarası: 382

SS-038

KLL/SLL, HODGKİN LENFOMA VE HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA HEPATİT SEROLOJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doğuş Türkyılmaz¹, Gözde Öztürk¹, İnci Alacacıoğlu¹, Alev Garip¹, Ahmet Şeyhanlı¹, Süreyya Yiğit Kaya¹, Aybuke Olgun¹, Celal Acar², Güner Hayri Özsan¹, Fatih Demirkan¹, Mehmet Ali Özcan¹, Bülent Ünder¹, Özden Pişkin¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Erzurum

Amaç: Hematolojik malignite olgularında tanı ve tedavi anında hepatit serolojilerinin çalışılması gerek etiyolojik değerlendirme gerekse tedavi sırasında oluşabilecek reaktivasyonlar açısından büyük önem taşımaktadır. Hepatit C ve HIV ile lenfoma arsındaki ilişki gösterilmiş olmakla birlikte, lenfoma olguları ile hepatit B arasındaki ilişki hala net değildir. Türkiye’de Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği’nin verilerine göre HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %32 dir. Bu çalışmada DEÜTF’de KLL ve lenfoma tanısı almış olguların hepatit serolojileri, demografik özellikleri retrospektif olarak gözden geçirilerek, hepatit B açısından reaktivasyon, profilaktik antiviral tedavi durumlarının değerlendirilmesi ve ek olarak klinik ve sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2009-Kasım 2015 yılları arasında merkezimizde KLL/SLL, HL ve NHL tanısı almış 644 olgu hepatit serolojileri yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 644 olgunun %26.7’sinde hepatit C, %40.4’ünde HIV, %25.5’inde HBsAg, %44.1’inde Anti-HBc total bakılmadığı saptandı. Bir olguda HIV pozitifliği. 430 hastaya kemoterapi uygulanmıştı. Kemoterapi almış olguların ise %20.2’sinde HBsAg, %39.8’inde anti-HBc total bakılmamıştı. Ancak bu olguların hiçbirisinde reaktivasyon gözlenmemişti. Hepatit serolojileri tam olan 363 hastada HbsAg (+) liği %6.3, Anti-HBc total %37.2 idi. %38.3 olguda HBsAg ve/veya anti-HBc total pozitifliği (HBV ile karşılaşmış) mevcuttu. Aşılı ve üçlü serolojisi negatif olan (HBV ile karşılaşmamış) grupla karşılaştırıldığında sağkalımı daha kısaydı (54.3±3.1 ay x 69.5 ±2 ay, p=0.001).

Monoklonal antikor tedavisi ile kombine kemoterapi almış 125 DBBNHL olgusunun medyan yaşı 59 olup K/E oranı 0.7/1 di. HBsAg pozitifliği %8.8, Anti-HBc total pozitifliği %41.6 idi. HBV ile karşılaşmış olguların %43.3’üne antiviral profilaksi uygulanmıştı. En sık tenofovir seçilmişti. Lamivudin ikinci sıradaydı. HBV ile karşılaşmış ve karşılaşmamış olgular IPI, evre, medyan yaş dağılımları ve RFS açısından benzer olup karşılaşmış olguların medyan sağkalımı daha kısaydı (65.8±3.2 ay x 34±15.58 ay, p=0.001). Olguların %2.4’ünde reaktivasyon geliştiği görüldü. KLL dışı 299 NHL/HL tanılı hastada HbsAg (+) lik oranı %7 idi. Olguların %11.7’sine profilaktik antiviral tedavi verilmişti. Profilaksi uygulanmayan olguların %0.3’ünde ise reaktivasyon geliştiği belirlendi.

Sonuç: Türkiye popülasyonu ile karşılaştırıldığında lenfoma olgularında HBV sıklığı daha yüksek görülmektedir. Bu nedenle monoklonal antikor ve steroid temelli

tedaviler alan bu grupta hepatit serolojileri mutlaka değerlendirilmeli ve antiviral profilaksi uygulanmalıdır. Ayrıca HBV ile karşılaşan olguların karşılaşmamış olgulara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptanmış olup, virüsün hastalığın prognozunda ve etiyolojisindeki yerinin netleştirilmesi için daha kapsamlı, prospektif çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, lenfoproliferatif hastalıklar, lenfoma, prognoz

Erişkin Akut Lösemiler

Referans Numarası: 390

SS-039

REİNDÜKSİYON TEDAVİSİ VERİLEN AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA POSAKONAZOL İLE PROFİLAKSİ: 5 YILLIK KOHORT ANALİZİ

Nurhilal Büyükkurt¹, Aslı Korur¹, Soner Solmaz¹, Ebru Kurşun², Hikmet Eda Alışkan³, Şerife Nur Ulusan⁴, Mahmut Yeral¹, Çiğdem Gereklioğlu¹, Mutlu Kasar¹, İlknur Kozanoğlu¹, Can Boğa¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana

²Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Adana

³Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Adana

⁴Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Radyoloji, Adana

Akut myeloid lösemi’nin (AML) indüksiyon tedavisi sırasında uzayan nötropeni, bakteriyel ve invaziv fungal infeksiyon (İFİ) gelişimi kolaylaştırır. Mevcut kanıtlara dayalı olarak Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (IDSA) 13 yaşından büyük AML ve myelodisplastik sendrom tanılı hastalara remisyondan indüksiyon tedavisi sırasında koruyucu tedavi verilmesini önermektedir (B-1). Hastaların bir kısmı ise başlangıç tedavisinde elde edilen blast klirensine göre reindüksiyon tedavisine ihtiyaç göstermektedir. Literatür ve klavuzlarda AML hastalarında remisyondan indüksiyon tedavisinden sonra posakonazol profilaksisinin ne kadar süre verilmesi gerektiği açık değildir. Bunun yanında reindüksiyon tedavisi ile ilgili olarak yapılmış yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada, yeni tanı AML hastalarında standard 3+7 remisyondan indüksiyon tedavisinden sonra FLAG-Ida veya yeniden 3+7 reindüksiyon tedavisi alan hasta gruplarında koruyucu tedavi olarak posakonazolün etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

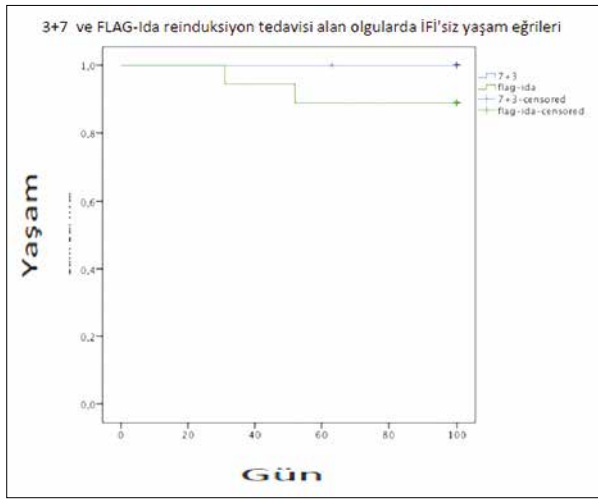
Metod: 2011-2016 yılları arasında kesitsel, tek merkezli ve geriye dönük bir çalışma olarak reindüksiyon tedavisi alan ardışık 46 olgu çalışmaya alındı. Birinci grubu (Grup 1) AML indüksiyon ve reindüksiyon tedavisi olarak 7+3 ve FLAG-Ida alan 23 hasta, ikinci grubu ise (Grup 2), 7+3 indüksiyon sonrasında yeniden 7+3 alan toplam 23 hasta oluşturdu. Hastalar indüksiyon tedavisi başlangıcından reindüksiyon tedavisinin sonunda nötrofil değerleri düzelinceye kadar maksimum 12. hafta ya da İFİ gelişinceye kadar koruyucu posakonazol tedavisi aldı. Veriler hastanenin Elektronik Bilgi Yönetim Sisteminde (Nucleus, versiyon 9.3.39; Monad Software Company, Ankara) transplant hastaları için hazırlanmış nakil koordinatörü dosyasından toplandı. Veri güvenliği JACIE akreditasyonu bulunan nakil merkezinin Veri Denetleme

Grubu tarafından kontrol edildi. Gruplar demografik veriler, İFI korunma etkinliği ve yaşam ölçütleri bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplarda yaş, cins, AML riski, hastalık durumunu içeren demografik veriler benzer bulundu. Nötropeni süresi ise Grup 1 de Grup 2 ye göre belirgin olarak uzun bulundu ($p= 0.005$). İnvaziv fungal infeksiyon ortaya çıkma sıklığı bakımından gruplar arasında fark bulunmazken, İFI ilişkili 100. gün mortalite oranı ve toplam yaşam süresi bakımından gruplar arasında belirgin fark saptandı (ikisi için; $p= 0.005$) (Tablo 1). Kaplan Meier eğrisi gruplarda İFI' siz yaşam sürelerinin benzer olduğunu ortaya koydu (Log Rank test, sig: 0.105).

Yorum: Posakonazol koruyucu tedavisinin FLAG-İda reindüksiyon tedavisi alan hastalarda, 3+7 reindüksiyon tedavisi alan hastalara göre İFI mortalitesini engelleyememesi süresi ile ilişkili gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AML, Reindüksiyon, Posakonazol



Şekil 1. 3+7 ve FLAG-İda reindüksiyon tedavisi alan olgularda İFI' siz yaşam eğrileri

Tablo 1. Reindüksiyon tedavilerine göre invaziv fungal infeksiyon sıklığı ve yaşam ölçütleri

Değişken	Group 1 (N: 23)	Group 2 (N: 23)	P
İFI oranı, 100 gün, n (%)	6 (26.1)	4 (17.4)	0.361
Toplam yaşam, 100 gün, n (%)	16 (69.6)	23 (100)	0.005
İFI siz yaşam süresi, ay (95%GA)	29±18.6 (9.3-48.6)	43.2±20.7 (10.2-76.3)	0.290
İFI' siz mortalite, 100 gün, n (%)	2 (11.1)	0	0.187
İFI ilişkili mortalite, 100 gün, n (%)	5 (98.9)	0	0.005

Deneyisel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

Referans Numarası: 476

SS-040

HASTANE ÖNCESİ HEMORAJİK ŞOK RESÜSİTASYONUNDA YENİ ALTERNATİF: LİYOFİLİZE PLAZMA

İbrahim Eker², Soner Yılmaz¹, Rıza Aytaç Çetinkaya³, Ercan Yenilmez³, Aytekin Ünlü⁴, Bayhan Bektöre⁵, Tuğba Kula Atik⁵, Turan Bayhan⁶, Berksan Şimşek⁷, Burcu Eser⁸, Ertuğrul Yazıcı¹, Orhan Gürsel², Nazif Zeybek⁴, Sebahattin Yılmaz¹, Mehmet Ali Saraçlı⁹, İsmail Yaşar Avcı¹⁰

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Bankası ve Eğitim Araştırma Merkezi, Ankara,

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara,

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamit Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi ve Harp Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara,

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamit Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Bankası Müdürlüğü, İstanbul .

⁶Hacettepe Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Servisi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara,

⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Favor Lab. ve Araştırma Merkezi, Ankara,

⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı , Ankara,

¹⁰Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara,

Giriş: Yaralanma alanında plazma transfüzyonuna başlamanın, halen kullanılmakta olan resüsitasyon sıvılarından bazı önemli üstünlükleri mevcuttur. Liyofilize plazma (LyP) ortam ısısında saklanabilen toz haline getirilmiş bir plazmadır ve birkaç dakika içerisinde sıvı içinde çözünmesini müteakip kullanıma hazırdır. Bu çalışmayla, LyP hazırlanması ve invitro olarak fonksiyonlarını gösterilmesi konusundaki sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Yöntem: Altı erkek bağışçıdan 6 ünite taze plazma elde edildi. Dondurup-kurutma işleminde Christ Gamma 2-20 Liyofilizasyon cihazı kullanıldı (Şekil 1). Yirmi mL plazma solüsyonu plastik petri kaplarına aktarıldı. Örnekler 18°C/dk hız ile -40°C'ye soğutuldu. Başlangıç kurutma işlemi 10°C de, 0.3 mBar basınç altında 55 saatte, sekonder kurutma işlemi ise 15°C'de 0.03 mBar basınç altında 22 saatte gerçekleştirildi. LyP, 15 gün boyunca oda sıcaklığında bekletildikten sonra, 20 mL saf su ile rehidrate edildi (Şekil 2). LyP 15 dakikadan kısa sürede oluşturuldu. Çalışma öncesi ve sonrasında, protrombin zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin zamanı (TT), koagülasyon faktörleri (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, vWF), protein C aktivite yüzdesi, Protein S, anti-thrombin-III ve antiplazmin ölçümleri STA-R (Diagnostica Stago,NJ) otomatik koagülasyon cihazı ile hesaplandı. Total protein,

albümin (Beckman Coulter Inc, USA) ve immunoglobulin (Ig G, A, M, D) (BN ProSpec®, Siemens, Germany) ölçümleri de otomatize cihazlar ile yapıldı. Pıhtılaşma zamanı (PZ), pıhtı oluşum zamanı (POT), maksimum pıhtı dayanıklılığı (MPD) ve maksimum lizis (ML) yüzdesi için Thromboelastografi (TEG) cihazı (ROTEM®) kullanıldı (Şekil 3). TEG ölçümleri haricindeki tüm koagülasyon testleri Ankalab® Laboratuvarları (Ankara)'nda yapıldı.

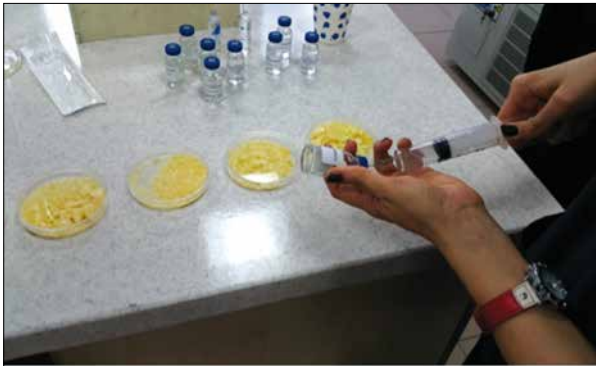
Sonuçlar: Altı donörden elde edilen plazmaların LyP öncesi ve sonrası test sonuçları Tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir. Örnek sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı. Yapılan testlerin ortanca değerleri Tablo 3 ve Tablo 4'te verildi. Tüm faktörlerin aktiviteleri, antikoagulan proteinlerin, total protein ve albümin seviyeleri LyP referans limitlerinin dışındaydı. Sadece vWF seviyeleri, Ig seviyelerinde de gözlemlendiği üzere, azalmış olmakla birlikte referans limitleri içerisindeydi. Çalışma öncesi ve sonrası ortanca PT (12.5 sn ve 52.5 sn), aPTT (30 sn ve 300 sn) ve TT (19 sn ve 80 sn) değerleri, LyP referans limitlerinin üzerindedir. TEG incelemesinde PZ ve POT'da belirgin artış görüldü.

Tartışma: Çalışmamızda LyP'lerin hemostatik fonksiyonlarının önemli oranda azaldığı gözlemlendi. TEG ile in vitro pıhtı oluşturma kapasitelerinin azalmasına rağmen, in vitro olarak oluşan pıhtı korunmuştu. Faktörlerde gözlenen bu azalmanın klinik önemi bilinmemektedir. Türkiye de LyP'lerin yaralanma bölgesindeki yaralıların resüsitasyonunda kullanılabilmesi için Türk Kızılayı ve TSK'nın eşgüdümü çalışmaları ihtiyacı duyulmaktadır.

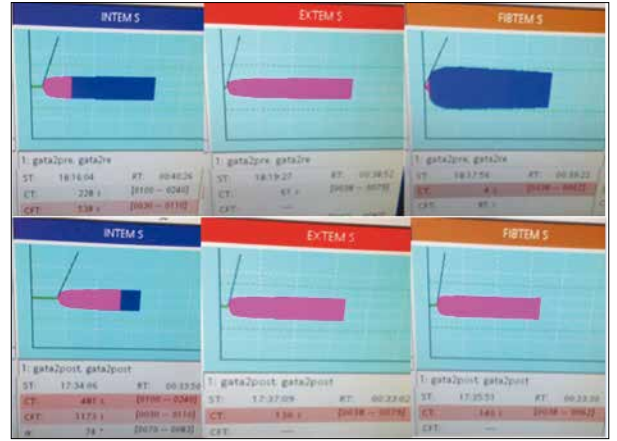
Anahtar Kelimeler: Liyofilizasyon, taze donmuş plazma, hemorajik şok



Şekil 1. Dondurarak - saklama işlemi ve ürünlerin depolanması.



Şekil 2. Rehidratasyon işlemi



Tablo 2. Tromboelastometri sonuçları

	Liyofilizasyon işlemi öncesi	Liyofilizasyon işlemi sonrası
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)
INTEM_PZ(s)	228 (186- 238)	558,5 (481-743)
INTEM_POZ(s)	233,5 (162-538)	*TE
INTEM_MPD (mm)	22 (15-27)	17 (12-33)
INTEM_ML (%)	*TE	*TE
FIBTEM_PZ (s)	43,5 (4-125)	157,5 (72-214)
FIBTEM_POZ (s)	179,5 (85-1087)	*TE
FIBTEM_MPD (mm)	21,5 (9-40)	16,5 (8-29)
FIBTEM_ML (%)	5,5 (0-18)	5 (3-48)
EXTEM_PZ(s)	64 (54-143)	161 (130-173)
EXTEM_POZ (s)	*TE	*TE
EXTEM_MPD (mm)	19 (13-38)	20 (9-32)
EXTEM_ML (%)	*TE	3,5 (2-10)

PZ: Pıhtılaşma zamanı, POZ: pıhtı oluşum zamanı, MPD: maksimum pıhtı dayanıklılığı, ML: maksimum lizis (ML), *TE: Tespit edilemedi.

Pedriatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 443

SS-041

PEDİATRİK T-ALL HASTALARINDA REGÜLATÖR MİCRORNA'LARIN YOLAK ANALİZLERİ İLE BELİRLENMESİ

Özden Hatırnaz Ng¹, Khusan Khodzhaev¹, Yücel Erbilgin¹, Uğur Özbek¹, Müge Sayitoğlu¹

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

MikroRNA'lar (miRNA), mRNA hedeflerini baskılayarak çeşitli hücre işlevlerini değiştirebilirler. Bu fonksiyonel etkileşim normal ve malign hematopoezde kanıtlanmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız, T hücre gelişim evrelerine ait timosit alt gruplarındaki miRNA ve mRNA verilerini eşleştirerek, yüksek derecede ters korelasyon gösteren miRNA ve hedef geninin anlatımlarının belirlenmesi ve T-ALL örneklerinde ilgili genlerin RT-PCR ile validasyonunun yapılmasıydı. Bu sayede T hücre gelişiminde önemli düzenleyici role sahip aday miRNA'ların ve ilgili hedeflerinin tespiti amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda, grubumuzun daha önce oluşturmuş olduğu T-ALL ve kontrol timosit alt tiplerinden oluşan mRNA mikroarray verisi; GEO (www.ncbi.nlm.nih.gov) ve ArrayExpress (www.ebi.ac.uk) açık veritabanlarından elde edilen timosit alt tiplerinden ve T-ALL örneklerine ait miRNA mikroarray verileri kullanılmıştır. Aday miRNA – hedef genlerini içeren listenin hazırlanmasında miRTarBase ve TargetScan gibi veritabanlarından elde edilen veriler kullanılmıştır. Verilerin normalizasyonu ve miRNA-mRNA veri entegrasyonu için R ve Python gibi açık kodlu yazılımlar kullanılmıştır.

Mirtarbase veritabanı, kayıtlı miRNA-mRNA çiftlerini deneysel verilere göre eşleştirmektedir. Bu verilerin kullanıldığı analiz sonucunda elde edilen miRNA-mRNA çiftlerinin arasından seçilen TUBB2A anlatımı, mikroarray verilerine göre timus alt tiplerine göre T-ALL örneklerinde yaklaşık 8 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. RT-PCR validasyonu çalışmasında kontrol ve hasta örnekleri arasındaki TUBB2A anlatım farkının anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p < 0.01).

Anahtar Kelimeler: T-ALL, miRNA, TUBB2A

Pedriatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 377

SS-042

AKUT LENFOBLOSTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ SONRASI OLUŞAN KEMİK DEĞİŞİKLİKLERİ İLE COL1A1 VE FOK1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ

Melek Erdem¹, Özlem Tüfekçi¹, Sefa Kızıldağ², Şebnem Yılmaz Bengo¹, Deniz Kızmazoğlu¹, Berna Eroğlu Filibeli³, Hale Ören¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Giriş: Gelişmiş ve yoğunlaştırılmış tedavi yöntemleri sayesinde çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında sağkalım oranları artış -%90- göstermektedir. Artan sağkalımla birlikte büyüme gelişme geriliği, psikolojik bozukluklar, kardiyak anormallikler, osteoporoz, osteonekroz gibi hastalarda morbiditeyi etkileyen tedavi ilişkili uzun dönem komplikasyonları görülebilmektedir. Lösemik hücrelerin kemikçe infiltrasyonu, steroid, metotreksat, asparaginaz gibi sitotoksik ajanların kemik metabolizması üzerine etkileri ve genetik bozukluklar kemik değişikliklerine yol açan başlıca etmenlerdir. Çalışmamızda kemik mineral ve matriks yapısının oluşmasında önemli olan Vitamin D reseptör ve kollogen protein gen polimorfizmlerinin kemik değişikliği üzerine etkilerinin olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Metod: Çalışmaya tedavisi biten 50 ALL tanılı hasta ve 96 sağlıklı çocuk alınmıştır. Hastaların izlemde geliştirdikleri kemik değişiklikleri tanımlanmıştır. Genomik DNA ayrışmasından sonra vitamin D reseptörü Fok1 gen ve kollogen Col1A1 gen polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon enzim ayrışma metodu ile çalışılmıştır.

Sonuç: Fok1 ve Col1A1 gen polimorfizmlerinin dağılımı lösemili hasta grubu ve sağlam çocuk grubunda birbirine yakın bulunmuştur. Hasta grubunda Fok1 gen polimorfizmi ff %8, Ff %46, FF %46 saptanırken; Col1A1 genotipinde ise GG %62, GT %26, TT %12 saptandı. Tüm hastaların 16'sında (%32) kemik değişikliği izlendi. Bu hastaların 8'inde (%16) osteopeni, 6'sında (%12) osteoporoz, 4'ünde (%8) ise osteonekroz gelişmiştir. Kemik değişikliğine sahip hastalar ile değişiklik olmayan hastalarda, polimorfizm dağılımları benzer olmakla birlikte; yaş, cinsiyet, lösemi alt tipi, risk grubu, tanıdaki lökosit sayısı, kök hücre nakline gidiş ve relaps gelişimi ile anlamlı birliktelik saptanmadı.

Tartışma: Akut lenfoblastik lösemide kür oranlarının artmasıyla birlikte tedavi ilişkili uzun dönem komplikasyonlardan biri olan osteoporoz, osteonekroz gibi kemik değişikliklerinin farklı gen çalışmalarında, farklı gen polimorfizmleri ile ilişkisinin olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu çalışmalar sayesinde, kullanılan sitotoksik ajanların kemik üzerinde neden olduğu ciddi yan etkilerin mekanizması ve hastaya göre değişiklik göstermesi açıklanabilecek ve yeni tedavi düzenlemeleri gündeme gelebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, kemik değişiklikleri, Col1A1 gen polimorfizmi, Fok1 gen polimorfizmi

Pediatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 178

SS-043

AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİLİ OLGULARDA KEMORADYOTERAPİNİN BÜYÜME VE PUBERTE ÜZERİNE GEÇ YAN ETKİLERİ

Gönül Aydoğan¹, Sevgi Eltan¹, Arzu Akçay¹, Ferhan Akıcı¹, Zafer Şalcıoğlu¹, Teoman Akçay¹, Hülya Şen¹, Cengiz Bayram¹, Ali Ayçiçek¹, Gül Nihal Özdemir¹, Ezgi Uysalol¹, Ebru Yılmaz¹, Başak Koç¹

¹S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Amaç: Lösemi tedavisinde son 30 yılda kaydedilen kombine kemoterapideki gelişmeler, santral sinir sistemini koruyucu tedaviler ve destek tedavilerindeki ilerlemeler sonucu çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde (ALL) sağ kalım oranı %80'lere ulaşmakla beraber, tedavi sonucu gelişen yan etkilerin görülme sıklığı artmış ve bu yan etkilerin zamanında saptanması ve uygulanabilecek önlemler önem kazanmıştır. Bu çalışmada ALL hastalarında kemoterapinin ve radyoterapinin büyüme ve puberte üzerine geç yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: 1997-2007 yılları arasında Pediatrik Hematoloji-Onkoloji kliniğimizde tedavi görmüş ve tedavi kesiminin üzerinden en az 5 yıl geçmiş 22 erkek, 26 kız toplam 48 ALL hastası prospektif olarak değerlendirildi. Her bir hasta için yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ebeveyn boyları, hedef boyu, tanı tarihi, tedavi protokolleri, puberte evresi, kemik yaşı, TSH, serbest T4, LH, FSH, östradiol veya testosteron, IGF-1, IGFBP-3 bilgilerini içeren bir çalışma formu oluşturuldu. Her bir olgunun yıllık büyüme hızı değerlendirildi. Büyüme hızı yetersiz olup kemik yaşı geri olan hastalara klonidin ile büyüme hormonu uyarı testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 14,41±2,85 yıl olup, yaşlar 10,5 ila 24,4 yıl arasında değişmekteydi. Hastalarda 31'i (%64,6) profilaktik kranial radyoterapi (KRT) almıştı. Kırksekiz hastanın 15'inde (%31,2) en az bir endokrin bozukluk saptandı. Altı hastanın boyu (%12,5) -2 SDS'nın altında olup, üçünün (%6,25) vücut kitle indeksi >30 kg/m² idi. Kemik yaşı 2 hastada (%4,1) geri bulundu. Dört hastanın (%8,3) IGF-1 değerleri -2 SDS'nın altında ve ikisinin (%4,15) klonidin ve ardından L-Dopa ile yapılan uyarı testine büyüme hormonu yanıtları yetersiz bulundu. Bir erkek hastada hipergonadotropik hipogonadizm, bir kız hastada da erken puberte saptandı. Bu iki hasta dışında hastalar yaşlarına uydun Tanner evresinde idi. İki hastaya subklinik hipotiroidi tanısı kondu. KRT alan hastaların yıllık boy büyüme hızı (cm/yıl) ve vücut kitle indeks ortalamaları KRT almayan gruptan anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Lösemi tedavisinde kemoradyoterapi önemli yan etkilere neden olabilmektedir. En sık görülen endokrin bozukluk, çalışmamızda da tespit edilen büyüme geriliğidir. Bunu gonadal fonksiyon bozuklukları takip etmektedir. Lösemi tedavisinin ardından yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek yan etkileri erken saptayabilmek ve önlem alabilmek için hastaların uzun süreli takipleri önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, endokrin geç yan etki

Pediatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 445

SS-044

İNFAnt LENFOLASTİK LÖSEMİ: HACETTEPE DENEYİMİ

İnci Yaman Bajin¹, Selin Aytaç¹, Barış Kuşkonmaz¹, Duygu Uçkan Çetinkaya¹, Şule Ünal¹, İlhan Altan¹, Mualla Çetin¹, Fatma Gümrük¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

İnfan akut lenfoblastik lösemi (ALL) nadir bir hastalık olup tüm çocukluk çağı lösemilerinin %4-5'ini oluşturur. Çocukluk çağı lösemilerinin genel yaşam oranları yükselmiş olsa da ALL tanısı almış infantların prognozu kötüdür. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji bölümünde 1 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında ALL tanısı almış 206 hastadan 11 tanesinin (%5,3) infant döneminde tanı aldığı görüldü. Bu çalışmada bölümümüzde infant ALL tanısı almış hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tedavi cevaplarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Toplam 11 hastadan 9'u erkek, 2'si kız ve tanı anında ortalama yaşları 8 ay (1-12 ay) idi. Hastalardan üçü spontan üçüz gebelikten doğmuş kardeşler idi. Bu kardeşlerden ikisi 7 aylıkken diğeri ise ilginç olarak 11 aylık iken tanı aldı. Fizik muayenede 11 hastanın 10'unda hepatosplenomegali mevcut iken 1 hastanın ekstramedullar tutulum olarak saçlı deride subkütan nodülleri mevcuttu.

Tanı anında ortalama beyaz küre sayısı 202x10⁹/L (37,4-739x10⁹/L), ortalama hemoglobin değeri 9 g/dL (2,6-12,9 g/dL), ortalama trombosit değeri 81x10⁹/L (10-314x10⁹/L) bulundu. İmmünofenotiplendirme ile 3 hasta CALLA+ B hücreli lösemi, 3 hasta CALLA- B hücreli lösemi, 2 hasta T hücreli lösemi tanısı aldı. Sitogenetik çalışma ile 4 hastada t(4;11) pozitifliği saptandı, bu hastalardan 3'ü üçüzlerdi. Tanı anında iki hastada SSS tutulumu mevcuttu. Hastalardan 8'i (%73) İnterfant protokolleri ile tedavi edilirken (İnterfant 99 (n=4), İnterfant 06 (n=4), 3 hasta Modifiye St. Jude Total XV protokolü aldı. İki hastada relaps gözlemlendi. Bunlardan bir tanesinde tedavi tamamlandıktan bir yıl sonra SSS ve kemik iliği relapsı görülürken diğeri hastada ise tedavinin 7. ayında erken kemik iliği relapsı izlendi. İki hastaya tam uyumlu akraba donörden, 1 hastaya 9/10 uygun akraba donörden, 2 hastaya da akrabadışı tam uyumlu donörden olmak üzere toplam 5 hastaya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. İki hastada nakil sonrası 3 ve 4. ayda relaps gelişti. Bunlardan biri ilerleyici hastalık nedeni ile kaybedildi, diğeri ise ikinci kez nakil yapıldı. Nakil sonrası kaybedilen hasta dışındaki 4 hasta tanıdan sırasıyla, 74, 45, 18 ve 13 ay sonra halen hayattalar. Ortanca 18 ay (4-74 ay) izlem sonunda 11 hastanın 6'sı (%45) (4'ü HKHN sonrası, 2'si ise kemoterapi ile) halen hayattalar.

İnfan lösemisi genellikle hiperlökositoz ve ekstrapmedüller tutulum ile prezente olan prognozu kötü bir hastalık olup, 4 yıllık olaysız sağkalım %28-54 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da kemik iliği naklinin bu hastalarda etkin bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir. Ancak transplattan fayda görecektir hastaların belirlenmesi halen önemli bir sorundur ve bu konuda daha çok çalışmaya gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: İnfant, lösemi, prognoz

Pedriatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 405

SS-045

DOWN SENDROMLU AKUT LENFOBlastik LÖSEMİLİ ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melike Sezgin Evim¹, Tiraje Celkan², Şebnem Bengoz³, Zühre Kaya⁴, Ülker Koçak⁴, Birol Baytan¹, Hale Ören², Adalet Meral Güneş¹

¹Uludağ Üniversitesi, Pedriatrik Hematoloji, Bursa

²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pedriatrik Hematoloji, İstanbul

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Pedriatrik Hematoloji, İzmir

⁴Gazi Üniversitesi, Pedriatrik Hematoloji, Ankara

Down sendromunda lösemi riski normal popülasyona göre 10-20 kat fazladır. Özellikle AML daha çok görülmele birlikte ALL li olguların %3'ü Down sendromlu olgulardır. Bu hastalarda klinik özellikler, tedavi yanıtları ve uzun dönem takipleri ile ilgili veriler azdır.

Bu çalışmada Ocak 1998-Aralık 2015 yılları arasında Çocuk Hematoloji Merkezlerinde tanı almış olan 18 Down-ALL'li olgunun verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların kız erkek oranı 8/10, tanı yaşı ortalama 4,9 yıl (1,2-15,3 yıl) dir.

Geliş yakınmaları karında şişlik (n:6), döküntü (n:4), halsizlik (n:3), ateş (n:3), bacak ağrısı (n:2), huzursuzluk (n:1) idi.

Tanıda ortalama lökosit ve trombosit sayısı sırası ile; 8850 (1.950-15.300) /mm³ ve 31.100 (4.000-157.000/mm³) bulundu.

Hastaların hepsi Pre-B ALL olarak değerlendirildi ve extramedüller hastalık saptanmadı.

Hastalarda saptanan ek anomaliler; kardiyak (n:8), hipotiroidi (n:4), karaciğerde hemajiom (n:1) idi. Altı olguda ek anomali saptanmadı. Bir hastada öyküde pilositik astrom öyküsü vardı.

Hastaların sekizi BFM 95, dördü BFM 2000, yedisi ALLIC-2009'a göre tedavi edildi. Yüksek doz metotreksat dozu 15 hastanın %67'sinde (n:10) 1gr/m², %33'ünde (n:5) 2gr/m² den verildi.

Tedavi yanıtları: Hastaların tümünde 8. gün steroid yanıtı iyiydi.

15. gün kemik iliği erken kayıp nedeni (n:1) ile 17 hastada morfolojik olarak değerlendirildi; M3 kemik iliği (n:2), M2 kemik iliği (n:3), diğerlerinde ise M1 (n:13) olarak saptandı.

33 ve 78. gün kemik ilikleri erken kayıp nedeni ile (n:2) 16 hastada değerlendirildi ve tüm hastalar tam remisyonda idi. Olguların risk grupları; standart risk(n:3), orta risk (n:12), yüksek risk (n:1) idi.

En sık görülen yan etkiler; mukozit, mielosupresyon ve nötropenik ateş, hiperglisemi ve vinkristin nöropatisi idi. Görülen ciddi komplikasyonlar; katater ile ilişkili (n:2), GİS kanama ve hepatosplenik kandidiazis (n:1), endoskopik dilatasyon gerektiren kandida özofajiti (n:1), karotis rüptürü (n:1) ve duodenum perforasyonu (n:1) idi.

18 olgudan 2'si (%11) indüksiyon sırasında kaybedildi. Bir diğer hasta protokol I bitiminde duodenal rüptür nedeniyle ile tedaviyi reddetti ve 10 aydır remisyondadır. Kalan 15 hastanın 5'i (%33) tanıdan ortalama 4.76 yıl (1,72-7,86 yıl) sonra relaps oldu. Relaps yerleri; izole kemik iliği (n:1), izole testis (n:1), kemik iliği ve testis (n:2), kemik iliği ve CNS (n:1) idi. Relaps olan 5 hastanın 4'ü dirençli hastalıktan kaybedildi.

Serimizde 18 olgunun 6'sı (n:6/18; %33) kaybedilmiştir. İki hasta indüksiyonda ve 4 hastada relaps sonrası dirençli hastalık nedeniyle kaybedildi. Ortanca izlem süresi 3,4 yıldır (8 gün-16.2 yıl).

Yaş dağılımı ve cinsiyet açısından Down olmayan ALL hastaları ile benzer özellikler saptandı. Ancak, farklı olarak T-ALL hiç görülmedi. Hastalarımızda relaps oranı %33 ile yüksek bulunmuştur. Bu hastaların özel tedavi protokolleri ile tedavi edilmesinin mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Lösemi Down Sendromu

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/ Biyolojisi

Referans Numarası: 302

SS-046

HODGKİN LENFOMADA (HL) PD-1 VE PD-L1 EKSPRESYONLARININ TANİ VE RELAPS DURUMUNDA DEĞİŞİMİ: İMMUNOTERAPİ VE DİNAMİK SÜREÇ

Semra Paydas¹, Emine Kılıç Bağrı², Melek Ergin²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana

Amaç: Tümörlerin çoğunda tümör hücresi ve/veya mikroçevredeki PD-1/PD-L1 ekspresyonu immün sistemden kaçışta önemlidir. İnfeksiyonlar (iki HL'da sıktır), anti-neoplastik ilaçlar ve radyoterapinin PD-L1 ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu bulgular HL'da PD-1 yolağına adeta genetik bir bağımlılığı telkin eder ve bu yolağı hedeflenmesi etkili bir stratejidir. HL olgularının çoğunda PD-1/PD-L1 ekspresyonu vardır ve prognostik önemi çok net değildir. Bu çalışmada amaç relaps/refrakter HL olgularında tedavi öncesi ve sonrası PD-1/PD-L1 ekspresyonlarındaki , varsa, değişikliği araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Toplam olgu sayısı 17 olup yaşları 19-59 arasında olan 9 kadın 8 erkek çalışmaya alınmıştır. Histolojik subtipler; 12 noduler sklerozan, 4 karışık hücreli, 1 tip belirlenemeyen idi. Olguların 8'i primer refrakter (PR) 9'u relaps/refrakter (R/R) idi. Hastaların önceki tedavileri; ABVD, DHAP, GVD, bendamustin, BV, ve lenalidomid idi.

Çalışmada immunhistokimyasal yöntem (İHK) kullanıldı. 5 µm kesitlerde PD-1 (NAT105/MRQ-22, Ventana, CA, USA), PD-L1 (Mo Ab CD274/PDL1 AM26531 AF-N, Acris Germany) kitleri kullanıldı. Değerlendirme vizualizasyon sistem; BenchMark XT (Ventana) ve iView DAB detection kit (Ventana) ile yapıldı. Mikroçevre (MÇ) ve Reed Sternberg (RS) hücrelerinde %5 ve üzerinde ekspresyon pozitif kabul edildi.

Bulgular: PR HL: PD-1 tedavi öncesi ve sonrası, MÇ'de 2 ve 4 olguda- RS hücrelerde 0 ve 2 olguda, PD-L1 tedavi öncesi ve sonrası MÇ'de 0 ve 2 olguda RS hücrelerde 0 olguda ekspresyon saptandı

R/R HL: PD-1 tedavi öncesi ve sonrası MÇ'de 0 ve 2 olguda- RS hücrelerde 0 ve 2 olguda, PD-L1 tedavi öncesi ve sonrası MÇ'de 3 ve 7 olguda RS hücrelerde 2 ve 5 olguda saptandı. Tablo 1'de bu ekspresyon değişimleri gösterilmiştir.

Sonuç: Kanserde immunoterapi ile çok iyi sonuçlar, özellikle kontrol noktası bloke edici tedavi (CBT) ile günlük pratiği değiştiren sonuçlara ulaşılmaktadır. HL'da 4-5 seri kemoterapi, BV, kök hücre nakli uygulanmış olgular- da çok iyi yanıtlar alındığı rapor edilmektedir. PR ya da

RR olgularda PD-1 ve/veya PD-L1 ekspresyon değişikliğini irdeleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu değişikliklerini klinik pratikte yararlı olup olmayacağı belli değildir. Ayrıca hangi monoklonal antikor kullanılmalı, sınır değeri ne olmalı (%1-5-50), ekspresyon ile yanıt ilişkisi var mıdır, tümör infiltrate eden lenfositlerin önemi nedir, PD-L1 proteini nerede ölçülmelidir (tümör hücrelerinde, MÇ'de, stromada veya hepsinde) soruları yanıt beklemektedir. Çalışmamızda tedavi sonrası PD-1/PD-L1 ekspresyon artışı daha ağırsif biyoloji ve/veya konvansiyonel tedavilere yanıtsızlık ile ilişkili midir, PD-1/PD-L1 ekspresyonu CBT için iyi bir hedef midir, ilk doku örneği yanı sıra R/R hastalık durumunda ekspresyon değerlendirilmesi tedaviye başlamadan bir stratifikasyon faktörü olabilir mi soruları yanıt beklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, immunoterapi, PD-1, PD-L1, relaps hastalık, refrakter hastalık

Tablo 1. İlk tanıda ve tedavi sonrası PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Sub grup	T Hastalık durumu	Tedavi öncesi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi sonrası
					PD-1	PD-1	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-L1	PD-L1
					MÇ	RS	MÇ	RS	MÇ	RS	MÇ	RS
1	K-23	NS	PR		+	-	+	-	-	-	+	-
2	K-30	NS	PR		-	-	+	+	-	-	-	-
3	E-59	NS	PR		-	-	-	-	-	-	-	-
4	K-21	?	PR		-	-	-	-	-	-	-	-
5	K-20	NS	PR		-	-	-	-	-	-	-	-
6	E-26	NS	PR		-	-	+	-	-	-	-	-
7	K-27	NS	PR		-	-	-	-	-	-	-	-
8	K-22	MS	PR		+	-	+	+	-	-	+	-
9	E-27	NS	RR		+	-	+	-	+	+	+	+
10	E-30	MS	RR		-	-	-	-	-	-	+	+
11	K-20	NS	RR		+	-	+	-	+	-	+	-
12	E-58	NS	RR		-	-	-	-	-	-	+	-
13	K-19	NS	RR		-	-	+	+	-	-	+	+
14	E-28	MS	RR		-	-	-	-	-	-	-	-
15	K-20	MS	RR		-	-	-	-	+	+	+	+
16	E-19	NS	RR		-	-	-	-	-	-	-	-
17	E-49	NS	RR		-	-	+	+	-	-	+	+

Kronik Lenfosit Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Referans Numarası: 378

SS-047

CD-200 EKSPRESYONU B LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARI AYIRT ETMEK İÇİN ANLAMLI BİR BELİRTEÇ MİDİR?

Pelin Aytan¹, İlknur Kozanoğlu¹, Nurhilal Büyükkurt¹, Mahmut Yeral¹, Mutlu Kasar¹, Soner Solmaz¹, Can Boğa¹, Hakan Özdoğu¹

¹Adana Başkent Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezi, Adana

Akım sitometrik teknikler B- lenfoproliferatif hastalıkların (BLH) ayırımında sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Atipik lenfosit popülasyonları kapılanarak yapılan analizde, CD19/CD5 pozitif hücrelerde CD 23

ekspresyonları KLL ve mantle hücreli lenfomanın ayırt edilmesinde önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada amaç, tek tüpte akım sitometri tekniklerini kullanarak B hücreli BLH'lerin tanısı ve sınıflandırılmasında CD 200 ekspresyonunun değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Bu çalışma tek merkezde takip edilen B-KLH'li hastaların bilgilerinin kullanıldığı retrospektif bir çalışmadır. Hastalara ait periferik kan örnekleri monoklonal antikorlarla boyandıktan sonra, eritrositler parçalandı ve yıkama sonrası okumalar gerçekleştirildi. Bu amaçla CD45, CD 19, CD5, CD23, CD22, CD10, CD20 ve CD 200'ü içeren tek bir tüp tasarlandı. Örnekler 8-renkli-akım sitometri cihazında okutuldu (FACS Canto II; BD, Bioscience) ve FACS DIVA programı ile analiz edildi

Sonuçlar: Ocak 2014 ve Ocak 2016 tarihleri arasında 42'si (%71,2) erkek ve 17'si (%28,8) kadın olmak üzere toplam 59 BLH tanısı alan hastalar değerlendirildi. Antijenik ekspresyonları dikkate alındığında; 36 hasta KLL, 4 hasta atipik KLL ve 19 hasta lenfoma tanısı aldı. Lenfoma tanısı alan hastaların dağılımı, 3 mantle hücreli lenfoma (MHL), 2 marjinal zon lenfoma (MZL), 2 folliküler lenfoma (FL), 2 tane yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL) ve 2 küçük lenfositik lenfoma (KLL) idi. Buna ek olarak 8 hasta sınıflandırılmazken, bunlar diğer B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar olarak kabul edildi. CD 200 tüm KLL VE aKLL'li hastalarda pozitifken, MHL, MZL, YBBHL'li hastalarda negatif idi. CD 200 ayrıca sınıflandırılmaz B lenfoproliferatif hastalıklara sahip 5 hastada da pozitif olarak bulundu. CD 200'ün B-KLL'nin tanısındaki sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %100, %52,2, %76,6 ve %76,6 idi. Bu değerler CD5 için %100, %47,8, %75 ve %100 idi. CD23 36 B-KLL'li hastaların 32'sinde (%88,9) pozitif iken, kalan 4 hastada (%11,1) da zayıf pozitif idi. CD23 ayrıca B-KLL'si olmayan hastaların 1'inde (%4,3) pozitif iken, 4'ünde (%17,4) zayıf pozitif ve 18'inde (%78,3) negatif olarak bulundu.

Sonuç ve Tartışma: CD 200 immunoglobulin süper-ailesine ait ve çoğunlukla B hücreleri tarafından eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir. Çalışmamızın sonuçları CD200 ekspresyonun BLH hastalıklarının tanısında önemli ve değerli bir antijen olduğunu desteklemektedir. Ayrıca KLL'de artmış CD200 ekspresyonları hedefe yönelik tedaviler açısından önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: CD 200, B lenfoproliferatif hastalıklar, sekiz renkli akım sitometri

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Referans Numarası: 293

SS-048

KLL TANILI HASTALARDA KEMİK İLİĞİ RETİKÜLİN FİBROZİS VE İNFLTRASYON PATERNİNİN TEDAVİ İHTİYACINA ETKİSİ

Rafet Eren¹, Mehmet Hilmi Doğu¹, Servet Emir², Gülben Erdem Huç³, Oğuzhan Okçu³, Şermin Altındal¹, Osman Yokuş¹, Elif Suyanı¹

¹*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul*

²*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

³*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul*

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında birçok prognostik faktör tanımlanmış olmakla birlikte, tedavi endikasyonu belirlemede ileri evre hastalık, lenfosit sayısında artış hızı ve hastanın semptomatik olması dışında bir bulgu yer almamaktadır. Biz bu çalışma ile KLL hastalarında tanı anı kemik iliği biyopsisinde saptanan; kemik iliği retikülün fibrozis (KİRF) derecesi ve kemik iliği infiltrasyon paterninin (KİİP) tedavi ihtiyacını belirlemedeki rolünü incelemeyi amaçladık.

Metod: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen, tanı anı kemik iliği biyopsisi yapılmış 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta ve hastalık özellikleri ile ilgili bilgiler hasta dosyalarından kayıt edildi. Kemik iliği retikülün fibrozis derecesine göre hastalar düşük (grade 0 ve grade1) ve yüksek (grade 2 ve grade 3) dereceli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kemik iliği infiltrasyon paternine (KİİP) göre hastalar difüz ve non-difüz tutulum olmak üzere 2 gruba ayrıldı. KİRF derecesi ve KİİP'in tedavi ihtiyacını belirlemede etkili olup olmadığı araştırıldı.

Sonuç: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 64 olup, 23 (%35,4) 'ü kadın, 42 (%64,5) 'i erkekti. Hastaların 19 (%29,2)'unda yüksek dereceli KİRF, 46 (%70,8)'sında düşük dereceli KİRF saptandı. Yüksek dereceli KİRF olan 19 hastanın 10 (%52,6)'unda, düşük dereceli KİRF olan 46 hastanın 11 (%23,9) 'inde takip süresince tedavi ihtiyacı olduğu görüldü ve istatistiksel olarak yüksek dereceli KİRF lehine anlamlı bulundu ($p=0,04$). Difüz KİP olan 14 (%21,5), non-difüz KİİP olan 51 (%78,5) hasta saptandı. Difüz KİİP olan 14 hastadan 11 (%78,6)'inde, non-difüz KİİP olan 51 hastadan 10 (%19,6)'unda tedavi ihtiyacı olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak difüz KİİP lehine anlamlı bulundu ($p<0,001$). Tek değişkenli analizde tanı anında yüksek dereceli KİRF ve difüz KİİP olmasının tedavi ihtiyacı oluşumunda etkili olabileceği saptandı ($p=0,028$, $HR=3,535$ v.s. $p<0,01$ $HR=15,033$). Çok değişkenli analizde ise difüz KİİP olmasının hastalarda tedavi ihtiyacı gelişiminde etkili olabileceği saptanırken ($p<0,001$ $HR:13,089$), yüksek dereceli KİRF olmasının aynı etkiyi korumadığı belirlendi ($p=0,140$ $HR:2,664$) (Tablo-1).

Tartışma: KLL hastalarında tanı anında KİRF derecesi ve KİİP ile tedavi ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu çalışmanın sonucunda tanı anında yapılan kemik iliği biyopsisinin KLL hastalarında oluşabilecek tedavi gereksinimi ile ilgili ön bilgi verebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Kemik İliği Retikülün Fibrozisi, Kemik İliği İnfiltrasyon Paterni

Tablo 1. Kemik iliği retikülün fibrozis derecesi ve infiltrasyon paterninin tedavi ihtiyacı üzerine olan etkisi

Değişken	P Değeri (Tek Değişkenli Analiz)			P Değeri (Çok Değişkenli Analiz)		
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
İleri Evre Kemik İliği Retikülün Fibrozisi	0,028	3,535	1,146- 10,911	0,140	2,664	0,725- 9,791
Difüz Kemik İliği İnfiltrasyon Paterni	<0,001	15,033	3,52- 64,20	<0,001	13,089	2,982- 57,462

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/ Biyolojisi

Referans Numarası: 272

SS-049

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA VİTAMİN D3 RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN VARLIĞI VE PROGNOSTİK GÖSTERGELERLE İLİŞKİSİ

Lale Saka Baraz¹, Mine Miskioğlu², Aydın İşisağ³, Seda Mavili³, İsmet Aydoğdu², Zeliha Hekimsöy⁴

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

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

³*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

⁴*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Giriş ve Amaç: D vitamini ve kanser ilişkisi uzun zamandır araştırmacıların ilgisini çekmektedir. D vitamini-nin farklı tiplerde kanserlerle ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, D vitamininin dokularda etkisini göstermesi için bağlanması gereken vitamin D reseptörünün (VDR) normal ve tümör dokularında incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Hodgkin lenfomada VDR'nin non-Hodgkin lenfomaya göre yüksek oranda boyandığı, yapılan tek çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda HL tanılı hastalarımızın tümör dokusunda vitamin D reseptör düzeyinin incelenmesi yanı sıra, vitamin D reseptör ekspresyonunun hastalığın klinik özellikleri ve prognostik göstergeler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Hodgkin Lenfoma tanısı konmuş hastaların tümör dokusu biyopsi örnekleri ve hasta dosya kayıtları kullanılmıştır. 42 hastanın doku biyopsi örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hodgkin lenfoma tanısı almış hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal yöntemle vitamin D reseptör boyaması yapılmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri ve biyokimyasal değerleri geriye dönük dosya incelemesi ile kaydedilerek klinik ve prognostik özellikleri ile vitamin D reseptör varlığı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Değerlendirmede Hodgkin lenfoma hastalarının tümünde VDR boyası pozitif saptanmıştır. VDR boyanma yoğunluğuna göre hafif, orta ve güçlü boyanma şeklinde üç gruba ayrılan vakalar klinik prognostik önemi bilinen bulgular ile karşılaştırılmıştır. Sadece B semptomu varlığı ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Cinsiyet, yaş, kemik iliği tutulumu, ekstralatenfatik alan, mediastinal kitle, bulky kitle, ortalama lökosit sayısı, tedaviye yanıt oranları ile vitamin D reseptör boyanma yoğunluğu arasında farklar saptanmış ancak istatistiksel anlam elde edilememiştir.

Sonuç: Çalışmamız, literatür verilerine göre, Hodgkin lenfoma tümör dokusunda VDR'nin gösterildiği ikinci,

bunun prognostik açıdan önemli klinik ve laboratuvar özellikleriyle ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Hodgkin lenfoma vakalarının tümünde tümör dokusunda vitamin D reseptörü ile boyanmanın pozitif olması, özellikle klasik Hodgkin lenfomanın histopatolojik ayırıcı tanısında kullanılmaya aday bir belirleyici olabileceğini düşündürmüştür. Hodgkin lenfomalı hastalarda tümör dokusunda immünohistokimyal yöntemle saptanan VDR' nin tanısallık ve prognostik önemini daha iyi değerlendirebilmek için, serum D vitamini düzeyini ve diğer histolojik alt tipleri de içeren ve daha fazla sayıda hastanın incelendiği, daha kapsamlı çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, D vitamini, Vitamin D reseptörü, Prognostik belirleyici

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Sayı (n=42)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	23	54,8
Kadın	19	45,2
Altı Tip		
NSHL	19	45,2
MSHL	15	35,7
LZHL	0	0
LFHL	0	0
NLPHL	1	2,4
Alt tiplendirme yapılamayan	7	16,7
Evre (Ann-Arbor)		
Evre I	8	19
Evre II	9	21,4
Evre III	12	28,6
Evre IV	13	31
Ekstranodal Tutulum		
Yok	27	64,3
Var	15	35,7
Dalak Tutulumu		
Yok	29	69
Var	13	31
Kemik iliği Tutulumu		
Yok	28	66,7
Var	11	26,2
Yapılmamış	3	7,1
B semptomu		
Yok	23	54,8
Var	19	45,2
Mediastinal kitle		
Yok	39	92,9
Var	3	7,1
Bulky kitle		
Yok	34	81
Var	8	19
Nodal alan sayısı (BT/PET BT)	4,7±3,2 (1-13)	
LDH (U/L)	226±98,3 (119-610)	
Albumin (g/dl)	4,0±0,4 (2,8-4,8)	
Sedimentasyon (mm/saat)	41,3±31,2 (5-126)	
Hemoglobin (g/dl)	12,9±2,0 (7,8-16,3)	
Lökosit sayısı (10 ⁹ /μl)	9,3±4,2 (2,7-21,2)	
Lenfosit sayısı (10 ⁹ /μl)	1,8±1,0 (0,3-4,9)	
Eozinofil sayısı (10 ⁹ /μl)	0,2±0,1 (0-0,7)	
Prognostik skorlama		
Erken evre iyi prognoz	9	%21,4
Erken evre kötü prognoz	8	%19
İleri evre iyi prognoz	15	%35,8
İleri evre kötü prognoz	10	%23,8
PET/CT Tedavi Yanıtı		
Progresyon	5	11,9
Regresyon	36	85,7
Tedavi alamayan	1	2,4

Tablo 2. Prognoza göre ayrılmış gruplar ile VDR boyanma özellikleri

		Hafif boyanma	Orta boyanma	Güçlü boyanma	Toplam hasta sayısı
Erken evre (Evre 1 ve 2, NCCN'e göre skorlandı)	İyi prognoz	3	4	2	9
	Kötü prognoz	1	5	2	8
İleri evre (Evre 3 ve 4, IPS'ye göre skorlandı)	İyi prognoz	5	5	5	15
	Kötü prognoz	1	6	3	10
Toplam		10	20	12	42

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/ Biyoloji

Referans Numarası: 383

SS-050

YAŞLILARIN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMASI TEDAVİ SONUÇLARI VE ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Süleyman Cem Adıyaman¹, Doğuş Türkyılmaz¹, Güner Hayri Özsan¹, İnci Alacacioğlu¹, Aybuke Olgun¹, Alev Garip¹, Ahmet Şeyhanlı¹, Süreyya Yiğit Kaya¹, Mehmet Ali Özcan¹, Fatih Demirkan¹, Bülent Ündar¹, Özden Pişkin¹, Celal Acar²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Erzurum

Giriş: Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma (DBBHL) Non-Hodgkin Lenfomaların (NHL) en sık alt tipidir, hastaların %53 kadarı 65 yaş üzerinde ve ortalama tanı yaşı 67'dir. İleri yaştan negatif prediktif bir belirteç olduğu, yaşlı hastaların standart kemoterapi rejimlerini uygun dozda kullanmadığı, ek komorbiditeler nedeniyle daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiş, ancak yeni tedaviler ışığında yapılan çalışmalarda tam doz kemoterapinin yaşlı hastalarda kullanılması sonucunda genç popülasyona yakın yanıtların alındığı gösterilmiştir. Araştırmamıza hastane-mizde takip edilmiş 65 yaş üstü DBBHL tanılı hastalar alınmıştır.

Materyal Metot: Çalışmaya Ocak 2000 yılları ile Temmuz 2016 arasında tanı anında 65 yaş üzerinde olan, DBBHL tanılı toplam 87 hasta alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. 51 hastanın patoloji preparatlarına ulaşılabildi ve Hans algoritmine göre immunohistokimyasal alt tipleri belirlendi.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 72 (65-89) idi. Hastalardan 74 (%85,1)'ü 80 yaşın altında ve 13 (%14,9)'ü 80 yaş ve üzerindeydi. Hastaların 62 (%71,3) 'sinde en azından bir komorbidite saptandı. Patoloji preparatlarına ulaşılabilen 51 hastadan 14'ünde (%27,5) germinal ve 37'sinde (%72,5) non-germinal tip saptandı. IPI skoru 12 (%13,8) hastada 1, 30 (%34,5) hastada 2, 30 (%34,5) hastada 3 ve 15 (%17,2) hastada 4 olarak bulundu. 63 (%72,4) hastada tam doz R-CHOP tedavisinin uygulanabildiği, 75 (%86,2) hastanın Antrasiklin içeren kemoterapi alabildiği ve 77 (%88,5) hastanın rituximab bazı tedavi aldığı saptandı.

46 (%52,9) hastada tam, 29 (%33,3) hastada kısmi yanıt; 12 (%13,8) hasta yanıtı saptandı. Germinal merkezli olgularda %64,3 tam yanıt, non-germinal olgularda ise %37,8 tam yanıt elde edildi. istatistiksel fark

gözlenmedi ($p=0.205$). IPI skoru arttıkça sağkalım sürelerinin kısalacağı görüldü ($p=0.008$). Komorbiditesi olmayan hastaların genel sağkalım süreleri daha uzun olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı (69ay x 35ay, $p=0.366$). Antrasiklin alan hastaların lehine sağkalım sonuçları gözlenirse de istatistiksel anlamlılık saptanmadı (55ay x 35ay, $p=0.678$). Rituximab alan hastalarda medyan genel sağkalım süresinin sayısal olarak daha uzun olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlılık bulunamadı (27ay x 57ay, $p=0.513$). Genel medyan sağkalım süresi 55 ay olarak hesaplandı. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda medyan sağkalım 3 ay, kısmi olan hastalarda 14 ay ve tam olan hastalarda 136 ay ölçüldü, tedavi yanıtları ile medyan sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlılık farklık saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda DBBHL tanılı hastalarda yaşlıları yüksek olmasına rağmen ilk sıra tedavide rituximab bazlı tedavi rejimlerinin tamamlayabilmelerinin sağkalıma direkt etkili olduğu görülmüştür. Hasta komorbiditeleri, IPI skorları da sağkalım değerlendirilmesinde önemli bulunmuştur. Bu açıdan yaşlı hastalarda genel durumu elverdiği sürece standart ve uygun doz tedavi rejimlerinin verilmesinden kaçınılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: diffüz büyük b hücreli non hodgkin lenfoma, yaşlı, yanıt, ipi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Referans Numarası: 325

SS-051

SKP2 E3 UBIKİTİN PROTEİN LİGAZ İNHİBİSYONU FARE VE İNSAN HKH'LERİNİN ÇOĞALTILMASINI İNDÜKLER

Esra Albayrak¹, Pınar Siyah¹, Raife Dilek Turan¹, Emre Can Tüysüz², Serli Canıkyan³, Neslihan Meriç⁴, Zafer Gülbaş⁴, Fatih Kocabaş¹

¹Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

³İstanbul Teknik Üniversitesi, Onkım Kök Hücre Teknolojileri Merkezi, İstanbul

⁴Özel Anadolu Sağlık Merkezi, Dahili Tıp Bölümü

Amaç: Hematopoietik kök hücreler (HKH), ayrırtedici olarak dormansi özellikleri ile karakterizedirler. Önceki çalışmamızda, HKH dormansi regülatörlerinin hedeflenmesinin, hücreleri hücre döngüsüne yönlendirdiğini ve HKH çoğaltılmasını indüklediğini göstermekteyiz. İlginç bir şekilde, SKP1-cullin-F-box E3 ubiquitin protein ligaz kompleksinin bir bileşeni olan SKP2 geninin delesyonu, HKH havuzunun büyümesini sağlamaktadır. Bu sebeple, bu çalışmada, SKP2 inhibitörü olan SKP2-C25 inhibitörünün fare kemik iliği (KI), insan göbek kordon kanı (GKK) ve insan kemik iliğinden elde edilen HKH'lerin *ex vivo* çoğaltılması üzerine etkisini çalışmaktayız.

Gereç ve Yöntem: Fare HKH'lerinin 1%'ni oluşturan lineage negatif hücreler fare kemik iliğinden manyetik ayırım yöntemi ile izole edildi. İnsan KI ve GKK tek çekirdekli hücreleri ise yoğunluk gradient santrifüj yöntemi ile izole edildi. 30,000 hücre 96 kuyucuklu plakaya 200ul HKH besiyeri içerisinde olacak şekilde ekildi ve hücreler SKP2 inhibitörünün 3 dozu (10um, 1um ve 0,1 um) ve DMSO ile muamele edildi. Muameleden 7 gün sonra, hücreler HKH belirteçleri ile işaretlendi ve akış sitometrisinde analiz edildi. Ardından, ayrıştırılan LSK (Lin-Sca1+c-kit+)

ve insan CD34+ hücrelerde, hücre döngüsü ve apoptoz analizi gerçekleştirildi. Bunun yanında, meydana gelen koloni çeşidine dayalı hücrelerin tiplendirilmesi analizi (CFU) gerçekleştirildi.

Bulgular ve Sonuç: SKP2 inhibitörü ile muamele, kontrole kıyasla fare HKH içeriğini 2 kattan fazla arttırmaktadır ve fare HKH'lerinin yeniden hücre döngüsüne girmesini indüklemektedir. Buna ek olarak, SKP2 inhibitörü farede CFU-GEMM adlı koloni sayısını 10 kattan fazla arttırmıştır. Ayrıca, SKP2 inhibitörü ile muamele, GKK tek çekirdekli hücre sayısında 5 kattan daha fazla, CD34+ hücre sayısında 3 kata kadar ve CD133+ hücre sayısında ise 6 kata kadar artış ile sonuçlanmıştır. Dahası, SKP2 inhibitörü insan KI kökenli CD34+, CD133+ ve ALDH⁺ hematopoietik hücre sayısını doza bağımlı olarak arttırmıştır. Bu sonuçlara göre, SKP2 inhibitörü yalnızca fare ve insan HKH'lerinin çoğaltılmasını indüklemekle kalmaz aynı zamanda hücrelerin yeniden hücre döngüsüne girmesini sağlar. Böylece, SKP2 inhibitöründen *ex vivo* HKH çoğaltılması ve buna bağlı olarak transplantasyon veriminin artırılması için faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: hematopoietik kök hücre dormansı, hematopoietik küçük moleküller, göbek kordon kanı, kemik iliği

Hematopoez/ Şitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apoptoz

Referans Numarası: 20

SS-052

KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN ETKİLEŞTİRİLMESİ HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERİN ÇOĞALTILMASINI İNDÜKLEMEKTEDİR

Raife Dilek Turan¹, Esra Albayrak¹, Dolay Damla Çelik¹, Pınar Siyah¹, Galip Servet Aslan¹, Merve Aksöz¹, Merve Uslu¹, Emre Can Tüysüz², Serli Canıkyan³, Neslihan Meriç⁴, Zafer Gülbaş⁴, Fatih Kocabaş¹

¹Rejeneratif Biyoloji Araştırma Laboratuvarı, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

²Tıbbi Genetik Bölümü, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

³Onkım Kök Hücre Teknolojileri, İstanbul Teknik

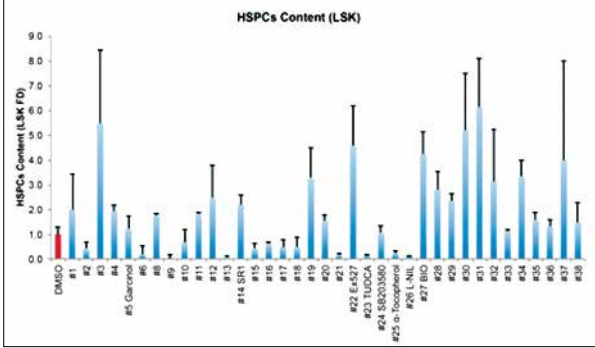
Üniversitesi, Kosgeb Teknoloji Geliştirme Merkezi, İstanbul

⁴Hematolojik Onkoloji, Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kocaeli

Kök hücre alanındaki çalışmalarda karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi hematopoietik kök hücrelerin (HKH) *ex vivo* çoğaltılması gelmektedir. Ayrıca, HKH'lerde gerçekleştirilen gen düzenlemeleri sonrası tek hücre seçimi ve HKH çoğaltılması, HKH ekspansiyon teknolojilerinin geliştirilmesini gerektirmektedir. Birçok çalışmada HKHlerin *ex vivo* olarak çoğaltılması sırasında büyüme faktörleri ve sitokinlerin kullanılmış, ve hücrelerin durağan fazının (dormansi) hedeflenmesinin gerektiği görülmüştür. Bu doğrultuda, kök hücre dormansisini hedefleyen özgün putatif hematopoietik küçük moleküller belirledik. Belirlediğimiz bu hematopoietik küçük moleküllerin fare ve insan HKH içeriğini arttırdığını HKH belirteçleri kullanarak baktığımız akışkan hücre sitometrisi (şekil 1) ve koloni oluşturu birim (CFU) analizleriyle gösterdik. Buna ek olarak, bu küçük moleküllerin, kök hücrelerin dormansi durumundan çıkışını indüklediğini hücre döngüsü analizleri ile belirledik. Ayrıca seçilmiş

hematopoietik küçük moleküllerin HKH'in ekspansiyonunda önemli görev aldığını *in vivo* analizlerle de doğruladık. Kısaca, bu çalışma ile, HKH'in ekspansiyonunda etkin ve yeni terapötik küçük moleküller belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: hematopoietik kök hücreler, kök hücre dormansi, hematopoietik inhibitörler, küçük moleküller, hematopoez



akkür: Bu çalışma, The Marie Curie Action COFUND of the 7th Framework Programme (FP7) of the European Commission ve TÜBİTAK [proje numarası 115C039]’ından desteklenmektedir. FK, Türk Hematoloji Derneği 2016 Araştırma Projeleri İle, TÜBİTAK [proje numarası 115C039, 115S185, 215Z069 and 215Z071], The national Centre for Genetic Engineering and Biotechnology - Early Career Return iEP [proje numarası CRP/TUR15-02_EC], Bilim Akademisi Genç Bilim Adamı 2015 iEP Programı ile desteklenmektedir. RDT, GSA, ve MA TÜBİTAK ARDEB 1001 ramı [proje numarası 115S185] ile desteklenmektedir. DDÇ ve MU TÜBİTAK İEB 3501 programı [proje numarası 215Z071] ile desteklenmektedir. EA TÜBİTAK-EB 2211 programı ile desteklenmektedir.

Pedriatrik Akut Lösemiler

Referans Numarası: 152

SS-053

NUDT15 GEN DEĞİŞİMLERİNİN AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TARANMASI

Deniz Aşlar Öner¹, Dilara Fatma Akın¹, Kadir Sipahi¹, Mine Mumcuoğlu¹, Nergiz Öner Battaloğlu¹, Serpil Taşdelen¹, Üstün Ezer¹, Suna Emir¹, Emin Kürekçi¹

¹Özel Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi

Giriş: Kanser hücrelerinde değişen metabolik ve redoks tepkimeleri, DNA hasarına sebep olan reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmaktadır. DNA’da bazlar çift sarmal ve nükleozom paketlenmesi ile korunurken, dNTP’ler korumasız haldedir. Dolayısıyla daha kolay hasar görebilir özelliktedirler. Bu hasar görmüş nükleotidleri ortadan kaldırmak amacıyla görev yapan, koruyucu özelliğe sahip enzimler vardır. Bu enzimlerden birisi de nudix hidrolaz ailesine ait 164-amino asitli bir protein olan NUDT15 (Nudix hidrolaz 15)’tir [1]. NUDT15 anti-kanser ve immünoşüpresif ajan olarak kullanılan tiopürinlerin metabolizmasında negatif regülatör olarak görev yapmaktadır. Tiopürinler aktif form olan tioguanin nükleotidleri (TGN)’ne dönüştürüldükten sonra hücrelerde DNA yapısına girip DNA sentezini bozmakta ve apoptozu tetiklemektedirler [2]. NUDT15 enzimi TGN’lerin hidrolizini katalizleyerek replikasyon sırasında yanlış baz eşleşmelerini ve apoptozu engellemekte, böylece tiopürinlerin sitotoksik etkisini önlemektedir. Dolayısıyla ile hücreler için koruyucu bir mekanizma olarak görev yapmaktadır [3]. NUDT15’de meydana gelen değişimler, tiopürin metabolizmasının bozulması ve tiopürin kaynaklı lökopeni ile ilişkilendirilmiştir [4]. Tanaka ve ark. Japon hastalarda TPMT varyantları dışında tiopürin toksisitesini etkileyebilecek olası ek faktörler olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada NUDT15 varyantının Asyalılara özgü

olduğunu, Avrupa kökenli toplumlarda daha az görüldüğünü tespit etmişlerdir [5]. Ülkemizde bu tespiti ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle böyle bir çalışma yapılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemili (Pre-B ALL) çocuklarda, NUDT15 geninde 1.ekzonun olası değişimler için taraması yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Özel Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi’nde Pre-B ALL tanısı almış 1-15 yaş arası 83 çocuk dahil edilmiştir. MagNaPure Otomatik İzolasyon sistemi (Roche Diagnostics) ile izole edilen DNA örneklerinden, NUDT15 geni 1.ekzon bölgesine uygun primerlerle PCR tekniği kullanılarak çoğaltılmıştır. Çoğaltılan PCR ürünleri pürifikasyon kitiyle temizlendikten sonra DNA Dizi Analizi (Beckman Coulter) yapılmıştır.

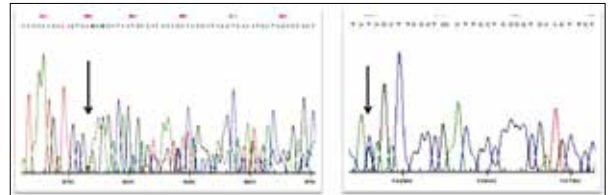
Bulgular: PCR ve DNA dizi analizi sonucunda iki değişim görülmüştür (Şekil 1). Bu değişimlerden ilki rs3831098 numaralı intronik bir insersiyondur. Diğer değişim ise intronik rs79687000 değişimidir. rs3831098 değişimi 83 hastadan 1’inde görüldürken, rs79687000 değişimi 83 hastadan 3’ünde görülmüştür (Tablo1).

Tartışma: NUDT15 geninde bulduğumuz bu değişimler daha önce çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemili bireylerde bildirilmemiştir. Bulunan bu intronik değişimlerin pre m-RNA veya “splice” bölgeleri üzerine etkisinin olup olmadığı ve akut lenfoblastik lösemiyle ilişkisi henüz bilinmemektedir. Klinik uygulamalara (sitopeni üzerine etkileri gibi) girebilmesi için gerekli olan, geni oluşturan diğer ekzon bölgelerinin taranması çalışmalarına devam edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: NUDT15 geni, lösemi, tiopürin

Tablo 1. Lösemili Çocuklarda NUDT15 Değişimleri

Referans	rs numarası	Nükleotid değişimi	Amino asit değişimi	Lokalizasyon	Görülme oranı (%)
Tanaka ve ark. (n:92)	rs116855232	c.415C>T	Arg139Cys	Ekzon 3	6/92 (6.5)
Moriyama ve ark. (n:270)	rs186364861 rs554405994 rs147390019 rs116855232	c.52G>A c.36_37msGGAAGTC c.416G>A c.415C>T	Val181Ile Val18_Val19msGlyVal Arg139His Arg139Cys	Ekzon 1 Ekzon 1 Ekzon 3 Ekzon 3	
Yang ve ark. (n:657)	rs116855232	c.415C>T	Arg139Cys	Ekzon 3	2/657 (0.3)
Chienhong ve ark. (n:82)	rs116855232	c.415C>T	Arg139Cys	Ekzon 3	2/82 (2.4)
Çalışmamız (n:83)	rs3831098 rs79687000	c.158+52_158+53insG GGGCGTGGCGAGA GGGACGAT CTC c.158+117C>T	- -	İntron 1 İntron 1	1/83 (1.2) 3/83 (3.6)



Şekil 1. NUDT15 geni nükleotid sekansları

Erişkin Akut Lösemiler

Referans Numarası: 243

SS-054

TEDAVİ İLİŞKİLİ AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE SİTOGENETİK ANOMALİLER: ÇOK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF BİR DEĞERLENDİRMENİN SONUÇLARI

Deniz Gören Şahin¹, Burçin Sağlam², Elif Birtaş Ateşoğlu³, Erman Öztürk⁴, Eren Gündüz⁵, Beyhan Durak Aras⁶, Olga Meltem Akay⁴, Mustafa Çetiner⁴, Mutlu Arat⁷, Zafer Gülbaş⁸, Burhan Ferhanoglu⁴

¹Yunus Emre Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Eskişehir

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

⁶Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

⁷İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁸Anadolu Sağlık Merkezi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (tAML), önceki bir malignitenin kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavisi sonrası gelişen bir tablodur. Kemoterapide kullanılan sitotoksik ilaçlardan özellikle alkilleyiciler, topoizomaz II inhibitörleri ve antrasiklinlerin tAML gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra çeşitli sitogenetik anomalilerin varlığının da, gerek tAML gelişimde gerekse prognozda söz sahibi olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada amacımız tAML tanılı olgulardaki sitogenetik anomalilerin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza beş farklı merkezin (Eskişehir Osmangazi Üni., Bilim Üni., Koç Üni., Kocaeli Üni. ve Anadolu Sağlık Merkezi) hematoloji kliniğinde tAML tanısı alan toplam 25 olgu dahil edilmiştir. Tüm olguların retrospektif dosyaları taranarak önceki maligniteleri, almış oldukları tedavi protokolleri, sağkalım süresi bilgileri ve kemik iliği örneklerinden çalışılan floresan in situ hibridizasyon ve konvansiyonel sitogenetik sonuçları kaydedilmiştir.

Bulgular: Olguların ortalama yaşları 54.1±15.6 olup, önceki hastalıkları sıklık sırasıyla meme kanseri (12 olgu), over kanseri, yumuşak doku sarkomu ve Hodgkin lenfoma (2'şer olgu) ve herbiri 1'er olgu olacak şekilde akciğer, tiroid, larinks, testis, kolon kanseri, hodgkin dışı lenfoma ve multiple myeloma idi. Bu hastaların en az 2, en fazla 11 kür kemoterapi aldıkları, toplam 25 olgudan 20'sinin (%80) ise en az bir adet alkilleyici, topoizomaz II inhibitörü ve/veya antrasikline maruz kaldığı izlendi. Önceki tanısı tiroid kanseri olan bir hasta radyoaktif iyot (RAI) tedavisi dışında tedavi almamıştı. En sık görülen tAML tipleri M3 ve M4 idi. Olgularımızın %68'inde klonal kromozomal anomaliler saptanmıştı. Kompleks karyotipi olan 5 olgunun 4'ü (%80) kaybedilmiştir. 5 ve 7 nolu kromozomal anomalilerin 3 hastada (%12) varlığı gösterilmiştir. Etoposit tedavisine duyarlı bir loküs olarak bilinen MLL 11q23, etoposit alan 6 hastadan 3'ünde (%50) saptanmıştır. Bu hastalarda yapılan analizde MLL pozitif ve negatif olan hastaların

sağkalım farklarının olmadığı ancak, MLL pozitif olgularda, ilk tanı ile tAML tanısı arasında geçen sürenin anlamlı düzeyde kısa olduğu gösterilmiştir (sırasıyla MLL pozitif ve negatif olgularda 24.6 ay ve 43.6 ay, p=0.036). Halen 25 olgudan 7'si (%28) hayatta olup, hastaların ortalama sağkalım süreleri 540.2±375.5 gündür.

Tartışma: Çalışmamızda alkilleyici ajana maruziyet ile sıklığında artış beklenen 5 ve 7 nolu kromozomal anomaliler, literatüre göre az sayıda saptanmıştır. Yine etoposit tedavisi alan hastalarda, hasta sayısı az olmakla birlikte, özellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilen MLL 11q23 loküs varlığının, prognostik önemi gösterilememiştir. Çalışmamızdaki RAI tedavisi sonrası gelişen tAML'de t(9;22) varlığı saptanan olguya literatürde rastlanmamıştır. Sonuç olarak, tAML'nin prognozunda ve tedavi seçiminde etkili olabilecek sitogenetik anomalilerin tespiti için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sitogenetik, sitotoksik ilaç, tedavi ilişkili akut lösemi

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Referans Numarası: 375

SS-055

DEÜTF HEMATOLOJİ BD'NDA KLL TANISI ALMIŞ HASTALARIN SİTOGENETİK / FISH VE KLİNİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doğuş Türkyılmaz¹, Süheyl Arslan¹, İnci Alacacıoğlu¹, Aybüke Olgun¹, Alev Garip¹, Süreyya Yiğit Kaya¹, Ahmet Şeyhanlı¹, Hayri Özsan¹, Bülent Ündar¹, Özden Pişkin¹, Fatih Demirkan¹, Mehmet Ali Özcan¹, Celal Acar²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen kronik lösemi tipidir. Farklı sitogenetik ve moleküler özellikler risk sınıflamasında ve hastalığın prognozu üzerinde önemli etkiye sahiptir. Ancak halen pekçok merkezde yeterli sitogenetik değerlendirme yapılamamaktadır. Çalışmamızda DEÜTF'de KLL tanısı almış olguların sitogenetik, FISH ve klinik özelliklerinin demografik verileri ile birlikte geriye dönük incelenmesi, sağkalım üzerine etkilerinin ve sağkalım verilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2005-2015 yılları arasında merkezimizde KLL tanısı almış ve izlemde olan 125 olgunun klinik ve demografik verileri retrospektif olarak gözden geçirildi.

Bulgular: E/K oranı 1.4/1 idi. Tanı anındaki ortalama yaş 64 (min 38- max 85) olarak saptandı. Tanı anında 84 hasta evre A (%67,2), 22 hasta evre B (%17,6), 19 hasta ise evre C (%15,2) idi. Sağkalım verileri Haziran 2016 tarihinde güncellenen hastaların medyan 40 aylık (1-137 ay) izlem sonunda 95'inin (%76) halen yaşadığı, 30'unun (%24) ise öldüğü saptandı. Seksenaltı (%68,8) hastada sitogenetik inceleme yapılamadığı, 24 hastada (%19,2) yetersiz metafaz nedeniyle sonuç alınmadığı, 10 (%8) hastanın normal sitogenetik özelliklere sahip olduğu belirlendi. 1 hastada (%0,8) , 41-46,XY,-5,-13,dcl(13) sitogenetik anomali saptandı. 1 hastada hiperdiploidi (%0,8), 3(%2,4) hastada da Y kromozom kaybı izlendi. Kırk aylık median izlem süresi sonunda median sağkalım süresine ulaşılamadığı, ortalama sağkalım sürelerinin 103,5 ay (±5) olduğu görüldü. 17p

delesyonu bakılanlar içinde, pozitif hastalarda median sağkalım 92 ay (± 24), 17p del negatif hastalarda ise median sağkalım 108(± 24) ay olarak izlendi. 13q delesyonu olanlarda median sağkalım 96(± 22) ay, trizomi 12 pozitif hastalarda 108 ay olarak saptandı. Trizomi 12, 13q del, 17p del ve 11q del negatif olgularda (10 hasta) median sağkalıma ulaşılammış olup ortalama sağkalım 108 (± 10) aydı.

Sonuç: KLL hastalarında, tedavi aşamasında yapılan sitogenetik/FISH analizleri hastaların prognoz tayininde önemli olup, tedavi ve takibin daha iyi yapılabilmesini ve uygun tedavi seçimleri ile hastaların sağkalımı üzerine olumlu katkıda bulunulmasını sağlamaktadır. Bu nedenle tanı anında sitogenetik/FISH yapılmasına özen gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: KLL, sitogenetik ve moleküler özellikler, risk sınıflaması ve prognoz