

Sözel Bildiriler

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

Abstract:0536

[S-01]

YÜKSEK DOZ METİLPREDNİZOLON'UN HL-60 AML HÜCRELERİNDE APOPTOTİK VE OTOFAJİK ETKİSİ. Işıl Yükselen¹, Tülin Özkan¹, Buket Altınok Zaim¹, Barış Kuşkonmaz², Mualla Çetin², Asuman Sunguroğlu¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Akut lösemi tedavisinde kullanılan ve sentetik bir glukokortikoid olan Metilprednizolon' un (MP) yüksek dozda, myeloid lösemi hücrelerinin granülositlere ve makrofajlara farklılaşmasını ve bu hücrelerde apoptozisi indüklediği bilinmektedir. Bu çalışmada, Yüksek Doz MP'nin AML hücreleri üzerindeki moleküler etkisini apoptotik ve/veya otofajik yoldan gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla, yüksek doz MP ile muamele edilen HL-60 hücrelerinde Bcl-2, Bax, Bim, Bad, p53, Atg5, Atg7, Atg12, Beclin-1 genlerinin ekspresyon profilleri incelenmiştir.

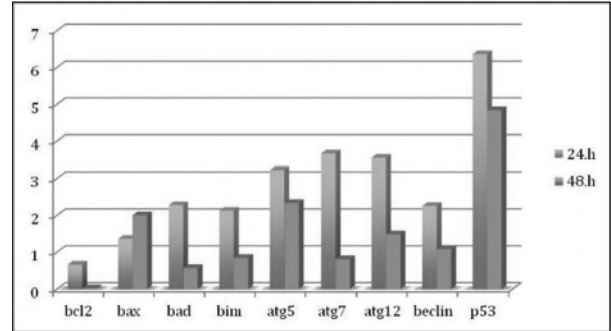
Gereç ve Yöntem: HL-60 hücrelerine MP uygulanarak sitotoksite, apoptozis ve farklılaşma için etken doz saptandı. Sitotoksiste için MTT testi uygulandı. Apoptozis için LD50 dozu belirlendi. Apoptozis tayini akım sitometri analizi ile yapıldı. Farklılaşma belirteçleri olan CD13, CD33, HLA-DR, CD11b antikorlarına akım sitometri analizi ile bakıldı. MP uygulanan hücrelerden ve MP uygulanmayan kontrol grubundan RNA izolasyonu yapıldıktan sonra cDNA sentezi yapıldı. Bcl-2, Bax, Bim, Bad, p53, Atg5, Atg7, Atg12, Beclin-1 genlerinin RT-PCR analizleri yapıldı.

Bulgular: MTT testi sonucunda, 5×10^{-3} M dozda canlılıkta anlamlı azalma saptandı ($p < 0.001$). Apoptozis (LD50) ve farklılaşma için de etken doz 5×10^{-3} M olarak belirlendi. Farklılaşma analizinde etken dozda, kontrol grubuna göre CD13, CD33 antikorlarında azalma, CD11b antikorunda artış ve HLA-DR pozitifliği saptandı. MP'nin apoptozis ve otofaji üzerindeki etkisini açıklamak üzere, Real-Time PCR sonucunda HL-60 hücrelerinin kontrol grubunda ve HL-60 hücrelerine Metilprednizolon uygulanmasını takiben anti-apoptotik (BCL-2), pro-apoptotik (TP53, BAX, BAD, BIM) ve Otofajik (BECLIN-1, ATG-5, ATG-7, ATG-12) genlerin ifade düzeylerine bakılmıştır. MP uyguladığımız HL-60 hücrelerinde 24. saatte otofajik genlerin (Atg5, Atg7, Atg12, Beclin-1) ekspresyonlarının arttığı belirlenmiştir. MP uygulanan HL-60 hücrelerinde ise 48. Saatte p53 ve Bax ifadesi artarken Bcl-2 gen ifadesinin baskılandığı saptanmıştır.

Tartışma: Bu sonuçlara göre, MP uygulanan AML hücrelerinde; MP'nin, öncelikle otofajiyi uyardığı, takiben p53 ekspresyonunu arttırarak p53 bağımlı yoldan Bax ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir. BCL-2 ve BAX ifadelerinin TP53 tarafından regüle edildiği bilinmektedir. Ayrıca, yüksek doz MP'nin BCL-2 ifadesini baskıladığı ve böylece Bax/Bcl-2 oranını artırarak apoptozisi uyardığı saptanmıştır. Bu çalışma, yüksek doz MP'nin, apoptotik ve otofajik düzeyde gen ekspresyonu üzerine etkisinin açıklanması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmanın devamında, pediatrik AML hastalarından tedavi öncesi ve sonrası alınan kemik iliği örneklerinde apoptotik

ve otofajik genlerin ekspresyon profilinin araştırılması planlanmıştır.

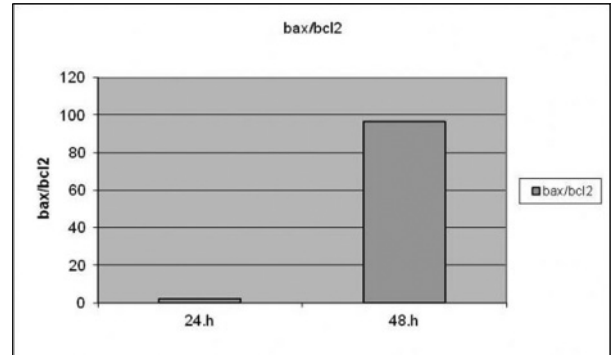
Anahtar kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Ekspresyon, Metilprednizolon



Şekil 1. MP uygulanan HL-60 hücrelerindeki gen ekspresyon değişimleri

Tablo 1. HL-60 hücrelerine in vitro MP uygulaması sonrası RT-PCR analizi sonuçlarına göre genlerin değişen kat oranları

	Bcl-2	Bax	Bad	Bim	Atg5	Atg7	Atg12	Beclin-1	p53
24.Saat	0,664	1,336	2,28	2,12	3,22	3,66	3,55	2,25	6,36
48.Saat	0,020	2	0,57	0,84	2,33	0,81	1,48	1,08	4,83



Şekil 2. MP uygulanan HL-60 hücrelerinde 24. ve 48. saatteki Bax/Bcl-2 oranı

Abstract:0319

[S-02]

BCR/ABL FÜZYON PROTEİNİNİN K562 HÜCRE SERİSİNDE İN VİTRO OLARAK İMMUNOLOJİK METODLA AKIM SİTOMETRİDE TAYİNİ VE SONUÇLARIN RT-PCR İLE KARŞILAŞTIRILMASI. Bilal Aygün¹, İlknur Kozanoğlu², Yusuf Baran³, Erkan Maytalan², Nilay Üstündağ², Canan Siber², İbrahim Boğa², Can Boğa¹, Hakan Özdoğu¹. ¹Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Araştırma Laboratuvarı, ³İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik

Giriş-Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML) Philadelphia (Ph) kromozomu adı verilen özel bir kromozomal anormallik ile karakterize hematopoietik öncü hücrenin neoplastik dönüşümü ile ortaya çıkan klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. Ph kromozomu 9. ve 22. kromozomlar üzerinde bulunan BCR ve ABL genlerinin translokasyonu ile meydana gelmektedir. KML hastalarında minimal kalıntılı hastalık takibi RT-PCR ile BCR/ABL mRNA'sının

gösterilmesine dayanır. RT-PCR ile BCR/ABL onkogeninin gösterilmesi, çok fazla tekniğe dayalı ve teknisyen bağımlıdır. RT-PCR tekniklerindeki güçlükler ve standardizasyonundaki zorluklar nedeniyle KML hastalarının tanı ve takibinde yeni metodların geliştirilmesi ve kullanılması rutin pratikte önem arz etmektedir. Bu çalışmada K562 hücre hattında, BCR/ABL füzyon gen proteininin akım sitometri cihazı kullanılarak immunolojik boncuk yöntemiyle gösterilmesinin standardizasyonu ve sonuçların altın standart olan moleküler yöntem ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

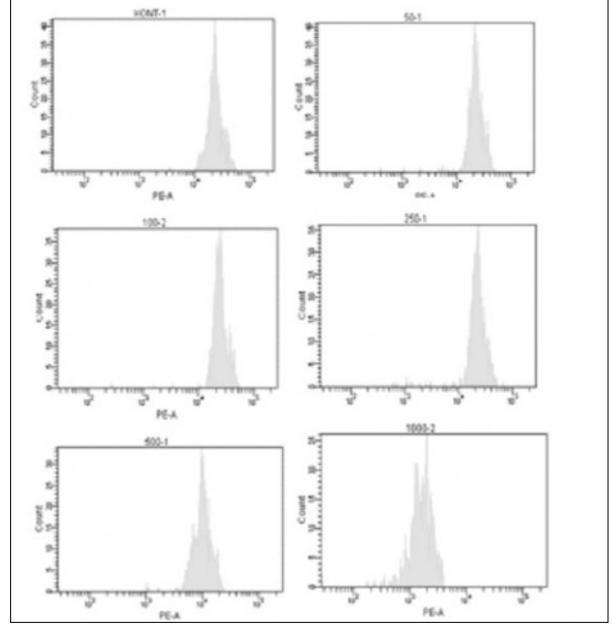
Metod: Çalışma 2 koldan oluşturuldu. Birinci kolda K562 hücre hattında doğrusal olarak artan miktarlarda 9 farklı hücre grubu (1x10³, 1x10⁴, 5x10⁴, 7.5x10⁴, 1x10⁵, 5x10⁵, 1x10⁶, 1.5x10⁶, 2x10⁶) kullanılarak RT-PCR ve akım sitometrik yöntemler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İkinci kolda ise, her bir grup için ayrı ayrı 1x10⁷ K562 hücresi, 1 kontrol grubu ve 5 farklı dozda imatinib grubu ile 72 saat inkübe edildi. Sonrasında hücre canlılık analizleri yapıldı ve RT-PCR sonuçları ile akım sitometrik yöntem ile analiz sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular-Sonuç: Çalışmanın 1. kolunda RT-PCR ile tüm hücre gruplarında BCR-ABL/ABL oranı pozitif olarak saptandı. Akım sitometrik yöntemler kullanıldığında hücre sayısı 1.000 ve 10.000 olan grupta BCR/ABL füzyon proteinini tespit edilemedi, 50.000 ve üzerinde hücre sayılarının bulunduğu gruplarda BCR/ABL proteinini pozitif bulundu (p<0,05). 50.000 hücre ve üzerindeki grupların akım sitometri sonuçlarının RT-PCR ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak özgüllük ve duyarlılığı %100 olarak bulundu. Çalışmanın 2. kolunda tüm gruplarda RT-PCR ve akım sitometri sonuçları pozitif bulundu. Canlılığın azaldığı gruplarda akım sitometrik yöntemler ile ortalama floresan yoğunluğun azaldığı (MFI) görüldü. Ancak RT-PCR ile BCR-ABL/ABL oranlarının, canlılık sonuçlarından etkilenmediği görüldü.

Tartışma: Akım sitometrik olarak BCR/ABL füzyon proteininin immunolojik yöntemle gösterilmesi bu hastaların tanısında kullanılabilir. Akım sitometrik yöntemler kolay ulaşılabilir ve daha az tekniğe dayanır. Ancak moleküler çalışmalarda olduğu gibi, her çalışmada mutlaka negatif ve pozitif kontroller kullanılmalıdır. Sonuç olarak, akım sitometrik yöntemler ile canlı ve 50.000 ve/veya üzerinde hücre ile çalışıldığında BCR/ABL füzyon proteinini gösterilebilir.

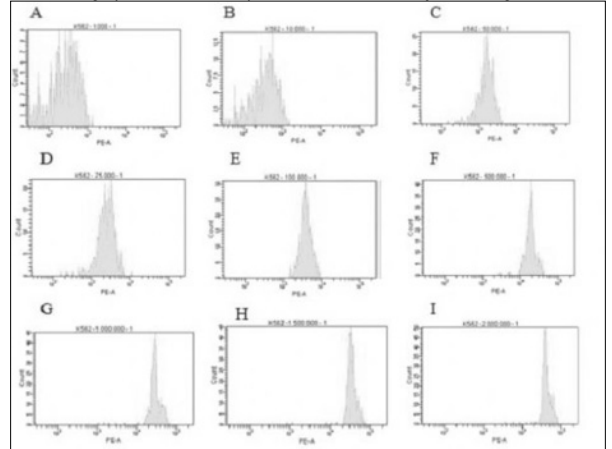
Anahtar kelimeler: KML, BCR/ABL, akım sitometri

İmatinib ile kültüre edilen K562 hücre hatlarındaki akım sitometri sonuçları.



Şekil 1. Tüm gruplarda akım sitometrik olarak bcr-abl pozitif bulundu.

Tüm hücre gruplarında BCR-ABL proteininin akım sitometrik yöntem ile gösterilmesi.



Şekil 2. Hücre sayısı 50.000'in altında olan gruplarda (A ve B) negatif, 50.000 ve üzerindeki gruplarda (C, D, E, F, G, H ve I) pozitif olarak analiz edilmiştir.

Abstract:0530

[S-03]

MDS TANISINDA AKIM SİTOMETRİK TEKNİKLER KULLANILARAK GELİŞTİRİLEN SKORLAMA SİSTEMİNİN KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON DEĞERLENDİRMESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI.

Nurhilal Turgut Büyükkurt¹, Mahmut Yeral¹, Mutlu Kasar¹, Süheyl Asma¹, Gülşah Ünver², Can Boğa¹, Hakan Özdoğu¹, İlknur Kozanoğlu². ¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi, Klinik Ünite, ²Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi, Hücre İşleme Ünitesi ve Hematoloji Araştırma Laboratuvarı

Giriş-Amaç: Myelodisplastik sendromlar "MDS" çevresel kanda değişik derecelerde sitopeni, hematopoietik hücrelerde morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerle karakterize, akut lösemiye dönüşme riski yüksek, kemik iliğinin klonal bir grup hematolojik maligniteleridir. Kemik

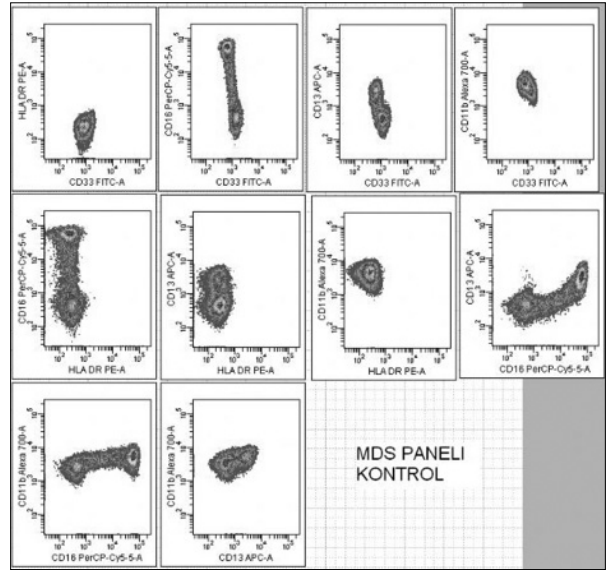
iliğindeki blast oranı, sitopenik hücre dizesi sayısı ve sitogenetik bulgular klinik risk gruplarının belirlenmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada amaç; değişik derecede sitopenileri olan MDS ön tanısıyla başvuran hastalarda akım sitometrik bulguların klinik ve morfolojik özelliklerle karşılaştırmak ve kliniğimize uygun bir skorlama sistemi geliştirmektir.

Yöntem: 2010-2013 tarihleri arasında MDS ön tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalarda periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometrik çalışmaların sonuçları değerlendirildi. Akım sitometride granülositlerin matürasyonu değerlendirmek amacıyla; CD45, CD13, CD33, HLA-DR, CD16, CD11b monoklonal antikorları kullanılarak multiparametrik analizler yapıldı. Ayrıca yine kemik iliğinde CD34 hücrelerin yüzdesi belirlendi. Periferde ise nötrofillerde CD10 kaybı değerlendirildi. Tüm akım sitometrik veriler dikkate alınarak laboratuvarımızca bir skorlama sistemi oluşturuldu. Buna göre normal kemik iliğindeki granülosit matürasyon eğrileri baz alındığında, matürasyon kusuru olan vakalar 0 ile 2 arasında puanlandı. Akım sitometrik çalışmalar için FACS Canto II (BD, Bioscience, USA) kullanıldı ve analizler FACS DIVA yazılımı yardımıyla çözümlendi.

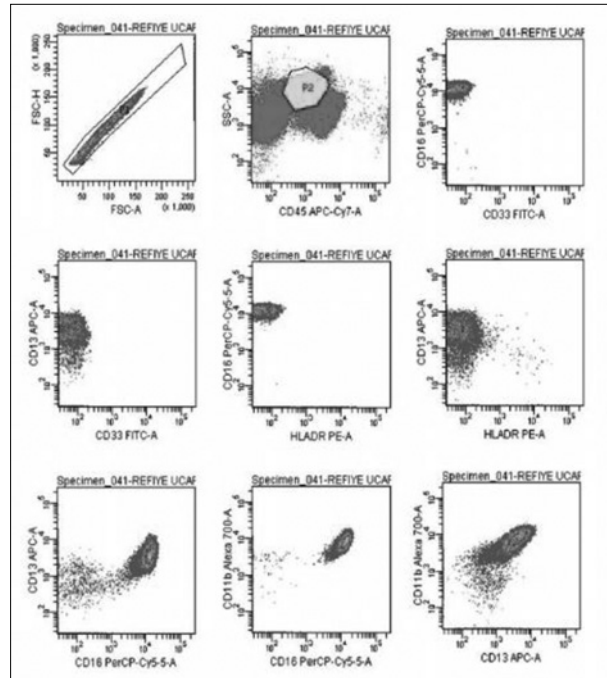
Sonuçlar: Kemik iliği aspirasyon ve akım sitometrik skorlama verileri birlikte değerlendirildiğinde 0 ile 5 puan arası alan 3 vakanın birinde ITP, birinde transfüzyon gerektirmeyen anemi, birinde ise RARS tanılarının olduğu sonucuna varıldı. Beş ile 10 puan arasında skorlanan 10 hastanın birinde VitB12 eksikliği, birinde myelofibrozis, beşinde RA, birinde RARS ve ikisinde RAEB-1 tanılarının olduğu görüldü. Ancak 10 puan ve üzerinde skor sayısı alan 7 hastanın üçü RA, biri RARS, ikisi RAEB-1 ve biri RAEB-2 tanılarının olduğu görüldü.

Tartışma: Akım sitometri, çok sayıda hematolojik hastalığın tanı ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan kolay ulaşılabilir bir tekniktir. Granülositlerin matürasyonu dikkate alınarak oluşturduğumuz skorlama sistemi ile 10 puan üzerinde skor alan tüm hastaların, MDS tanısı ile uyumlu olduğunu gösterdik. Bu veriler ışığında akım sitometri ile monosit ve eritroid serilerdeki matürasyonun da tanıya katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Morfoloji ve sitogenetik olarak tanı güçlüğü yaşanan hastaların değerlendirilmesinde akım sitometrik teknikler yardımcı olabilir. Aynı hasta grubunda sitogenetik veriler ve TET2 mutasyonları gibi moleküler belirteçlerin akım sitometrik skorlama sistemi ile birlikte değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. Bu sayede MDS hastalarında akım sitometrik tekniklerin standardizasyonu, sadece MDS tanısının konmasında değil, ayrıca prognoz belirlemede değerli olabilir.

Anahtar kelimeler: MDS tanısı, akım sitometri, kemik iliği aspirasyonu



Şekil 1. Sağlıklı kemik iliğinde granülosit matürasyon grafiği



Şekil 2. MDS RAEB-1 tanılı ve akım sitometri ile 13 skor alan hastanın granülositlerde matürasyon duraklamasını gösteren grafik

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

Abstract:0185

[S-04]

TÜRKİYE'DE YAYILIŞ GÖSTEREN KOCA ENGEREK, OSMANLI ENGEREĞİ VE BURUNLU ENGEREK HAM ZEHİRLERİNİN KAN PIHTILAŞMASI VE TROMBOSİT KÜMELEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ. Naşit İğci¹, Hafize Gökçe², Ceyda Gürman², Leyla Zümrüt Uysal², Mehmet Zülfü Yıldız³, Bayram Göçmen⁴, Fatma Duygu Özel Demiralp¹. ¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Merkez Laboratuvarı, Proteomik Birimi, Tandoğan-Ankara, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Dikimevi-Ankara, ³Harran Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Osmaniye-Şanlıurfa, ⁴Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

Amaç: Bu çalışma ile Türkiye'de dağılışı gösteren üç engerek türüne ait ham zehirlerin kan pıhtılaşması ve trombosit kümeleşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılarak, uzun vadede biyoteknolojik ürün adayı olabilecek saf moleküllerin belirlenmesine yön verecek bir tarama yapılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Koca Engerek (KE) (*Macrovipera lebetina*), Osmanlı Engereği (OE) (*Montivipera xanthina*) ve Burunlu Engerek (BE) (*Vipera ammodytes*) türlerinden elde edilen zehirler farklı dozlarda hazırlanmış ve in vitro ortamda plazmaya eklenmiştir. Farklı dozlardaki zehir örneklerinin kollajen, ADP ve ristosetin tarafından uyarılan trombosit kümeleşmesini baskılayıcı özellikleri sağlıklı insan trombositinden zengin plazması kullanılarak türbüdimetrik yöntemle tayin edilmiştir. Pıhtılaşma üzerindeki etkinin görülmesi için fakir plazma kullanılarak PT ve aPTT ölçülmüştür. Çalışma için gerekli etik kurul izinleri alınmıştır.

Bulgular: BE zehri PT'yi doza bağlı olarak hafif bir şekilde kısaltmış, ardından hafif bir uzamaya neden olmuştur. aPTT ise önce kısaltmış, daha sonra sabit kalmıştır. OE zehri ilk kademe PT'yi uzatırken, aPTT sabit kalmıştır. Diğer iki türe göre daha etkili olan KE zehri ilk dozda PT'yi hafifçe düşürürken aPTT sabit kalmıştır. Ancak ikinci dozdan itibaren PT nispeten sabit kalırken aPTT belirgin bir şekilde uzamıştır (Şekil 1).

Kollajen ve ADP'nin uyardığı trombosit kümeleşmesi üç türün zehri tarafından da baskılanmıştır, ancak bu etki BE zehrinde daha azdır. Ristosetin varlığındaki kümeleşme ise OE ve KE zehri tarafından baskılanırken, BE zehrinin bir etkisi olmamıştır (Şekil 2).

Sonuç-Tartışma: KE zehrinin PT'yi nispeten etkilememesi ve aPTT'yi belirgin bir şekilde uzatması, zehrin içinde faktör VIII, IX, XI, XII baskılayıcıları ve/veya vWF'ye bağlanan proteinlerin olabileceğini düşündürmektedir. OE zehri uygulamasında görülen PT'nin uzaması ve aPTT'nin nispeten sabit kalması ise özellikle, bir faktör VII baskılayıcısı olabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca bazı dozlarda görülen süre kısaltmaları pıhtılaşma uyarıcı proteinlerin varlığına da işaret etmektedir.

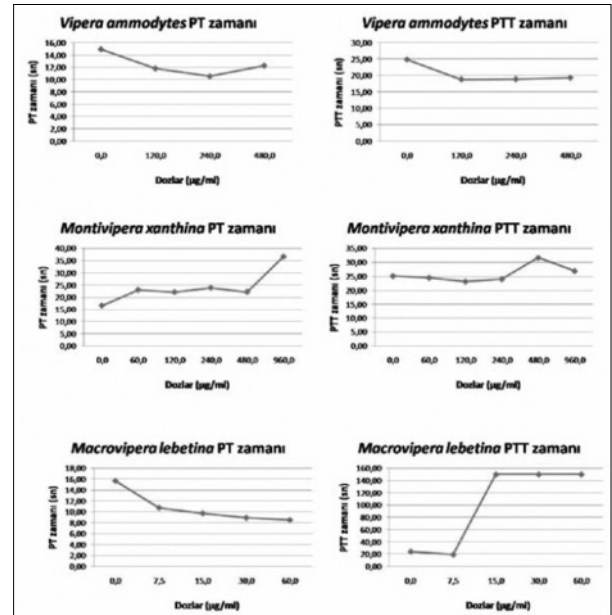
Kollajen ve ADP'nin uyardığı trombosit kümeleşmesinin baskılanması, çeşitli trombosit yüzey glikoprotein reseptör antagonistleri nedeniyle olabilir. Ristosetin varlığındaki kümeleşmenin baskılanmasının ise, vWF'ye bağlanan GP Ib/IX antagonisti ve/veya vWF'ye bağlanan

proteinlerin varlığından kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir.

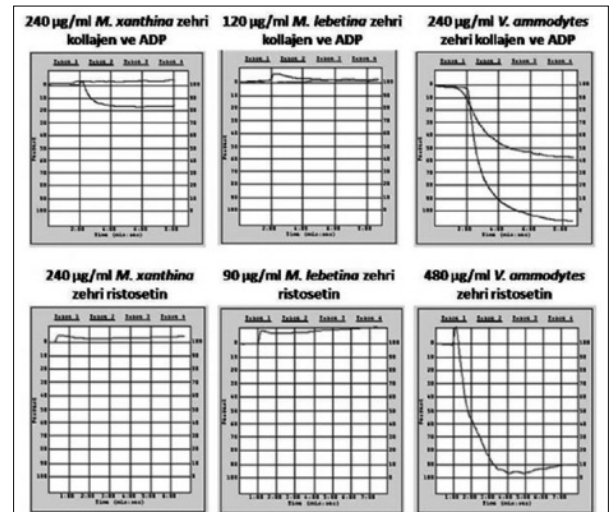
Sonuç olarak, incelenen zehirlerde hem pıhtılaşma faktörleriyle etkileşen, hem de trombositlerin kümeleşmesini baskılayıcı proteinler bulunduğu tespit edilmiştir. Yılan zehirlerinin patentli ürünlere dönüştürülmesinde çok önemli bir yeri olan bu konuyla ilgili Türkiye'deki ilk tarama çalışması yapılmış olup, etkilerin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması için pıhtılaşma faktör testleri ve ilgili proteinlerin saf olarak elde edilmesi yönündeki çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışma 11T338 kodlu proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Engerek zehri, pıhtılaşma, trombosit kümeleşmesi



Şekil 1. Burunlu Engerek (*Vipera ammodytes*), Osmanlı Engereği (*Montivipera xanthina*) ve Koca Engerek (*Macrovipera lebetina*) ham zehirlerinin PT ve aPTT zamanları üzerinde doza bağlı etkileri. Her bir değer, üç tekrarlı olarak yapılan ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 2. Osmanlı Engereği, Koca Engerek ve Burunlu Engereğin kollajen, ADP ve ristosetin varlığında oluşan trombosit kümeleşmesi üzerindeki etkileri

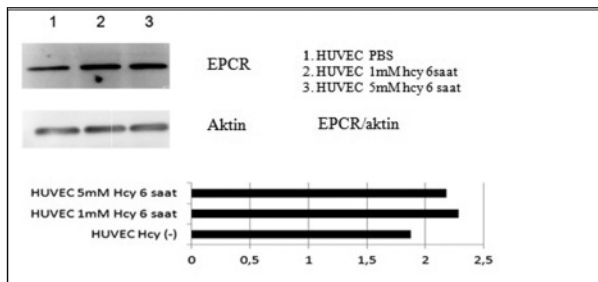
Abstract:0395

[S-05]

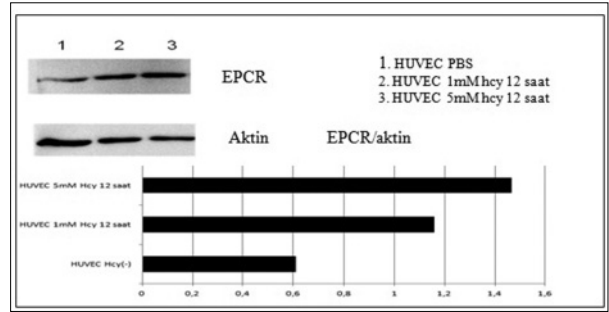
HİPERHOMOSİSTEİNEMİNİN ENDOTELYAL PROTEİN C RESEPTÖRÜ (EPCR) ÜZERİNE ETKİSİ. Gülizar Aydoğan², Avşar Abbasi¹, Alperen Tuncer¹, Benan Pelin Sermikli¹, Şafak Mert¹, Erkan Yılmaz¹. ¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, Türkiye, ²Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Hiperhomosisteinemi; felç, periferik damar hastalıkları, iskemik kalp hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok çalışmada hiperhomosisteinemin endoplazmik retikulum stresini indüklediği gösterilmiştir. Endotelial protein C reseptörü gerek pıhtılaşma mekanizmasındaki rolü gerekse inflammatuar durumlardan organizmayı koruyan özelliği gereği çok önemli bir faktördür. Bu çalışmada endotelial protein C reseptörünün hiperhomosisteinemi durumundaki artan ER stresin yarattığı olası zararlı etkilerden hücreyi koruyucu bir role sahip olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. İnsan göbek kordonu endotel hücrelerinin (HUVEC) EPCR kodlayan vektör ile transfeksiyonu sonucu EPCR ifadesinin artırıldığı bir hücre modeli oluşturulmuştur. Ayrıca HUVEC'lerde RNA interferans yöntemi kullanılarak EPCR'nin ifadesinin engellendiği başka bir hücre modeli oluşturulmuştur. Bu hücre modellerine farklı zaman aralıklarında ve farklı dozlarda LPS ve homosistein muamele edilip EPCR'nin ve endoplazmik retikulum stres belirteçlerinin protein seviyelerindeki değişim incelenmiştir. Ayrıca western blot deneylerinde kullanılan EPCR poliklonal antikoruna tarafımızca laboratuvarımızda üretilip saflaştırılmıştır. Elde ettiğimiz verilere göre normal HUVEC' lerde homosistein muamelesi sonucunda EPCR seviyesinde ve ER stres belirteçlerinde doza bağlı bir artış gözlemlenmiştir. EPCR ifadesinin artırıldığı hücre modelinde ise homosistein muamelesi sonucunda normal hücrelere kıyasla ER stres belirteçlerinin daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak EPCR ekspresyonunun homosisteinden etkilendiği ve artan EPCR seviyesinin hücredeki stresi azaltarak hücreyi homosisteinin zararlı etkilerinden korumuş olabileceği gözlemlenmiştir. Bu çalışmayla EPCR ile vasküler hastalıklarla doğrudan ilişkisi olabilecek hiperhomosisteinemi yolağı arasında ilişki kurularak EPCR' nin olası hücre için yeni bir koruyucu etkisi olabileceği ortaya çıkarılmıştır

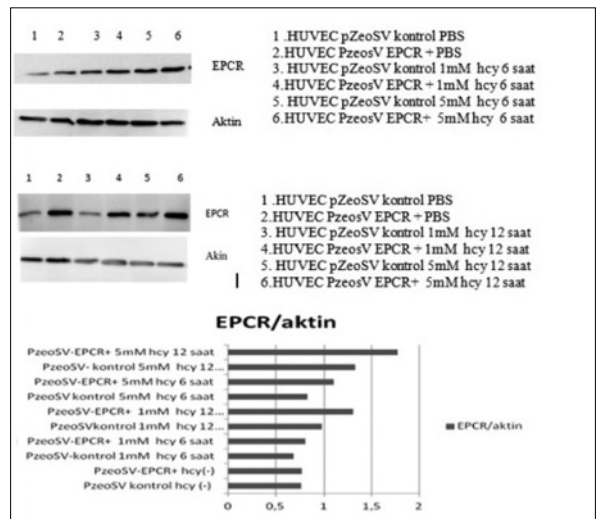
Anahtar kelimeler: Hiperhomosisteinemi, Endotelial Protein C Reseptörü, Endoplazmik Retikulum Stresi



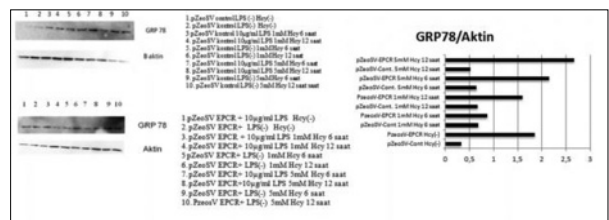
Şekil 1. Homosistein uygulaması (6 saat) sonucu EPCR protein düzeyindeki değişim



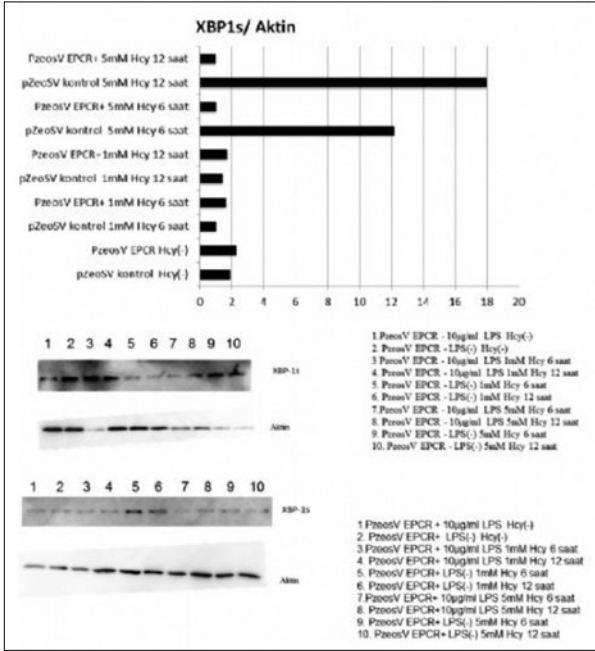
Şekil 2. Homosistein uygulaması (12 saat) sonucu EPCR protein düzeyindeki değişim



Şekil 3. EPCR kodlayan ve kodlamayan plasmid ile transfeke HUVEC'lere hcy uygulanması sonucu EPCR protein seviyelerindeki değişim



Şekil 4. EPCR kodlamayan boş pZeoSV ile transfeke HUVEC'lerdeki homosistein muamelesi sonucu GRP78 protein seviyelerindeki değişim



Şekil 5. EPCR kodlayan ve kodlamayan plazmid ile transktekt HUVEC'lere Homosistein Uygulaması Sonucu XBP1s Protein Düzeylerindeki Değişim

Abstract:0313

[S-06]

APİGENİN İLE MUAMELE EDİLEN İMATİNİB DUYARLI VE İMATİNİB DİRENÇLİ KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNİN GEN EKSPRESYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN SAPTANMASI. Aysun Adan Gökbulut¹, Soner Solmaz², Birsu Cincin³, Hakan Özdoğru², Can Boğa², Bedia Cakmakoglu³, Bilal Aygün², İlknur Kozanoğlu⁴, Yusuf Baran¹. ¹İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Urla, İzmir, ²Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Adana, ³İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilimdalı, İstanbul, ⁴Başkent Üniversitesi, Adana Erişkin Kemik İliği ve Hücre Tedavi Merkezi, Adana; Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilimdalı, Adana

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML) BCR-ABL1 füzyon proteinini kodlayan Philadelphia kromozomu ile karakterize edilir. BCR-ABL1 onkoproteinini hedef alan sentetik tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi KML tedavisinde önemli başarılar sağlamasına karşın direnç ve çeşitli yan etkilerin gelişmesi KML tedavisinde başarıyı kısıtlamaktadır. Apigenin birçok sebze ve meyvede bulunan bir flavanoid dir. Apigenin'in büyümeyi baskılayıcı ve apoptozu tetikleyici özelliklerinin olduğu birçok kanser türünde gösterilmesine rağmen KML hücreleri üzerindeki etki mekanizmasını açıklayan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

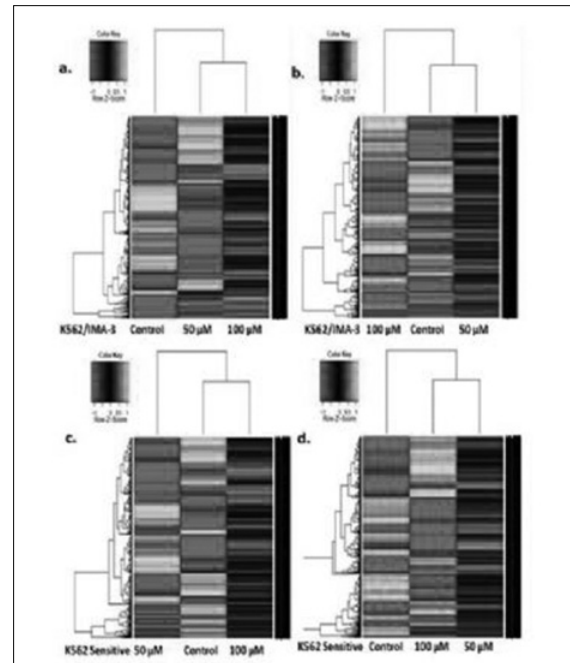
Amaç: Apigenin ile muamele edilen imatinib duyarlı ve dirençli K562 KML hücrelerinde değişime uğrayan genler ve yolların tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Illumina Human HT-12v4 beadchip microarray sistemi global gen ekspresyon değişikliklerini saptamak amacıyla kullanılmıştır. Elde edilen sinyaller Illumina GenomeStudio software programı

kullanılarak analiz edilmiş ve değişime uğrayan genler belirlenmiştir. Gen ontolojileri ve sinyal yollarının analizi Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes ve Ingenuity Pathway Analysis programları kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Heat map analizi sonuçları 50 ve 100 μ M apigenin ile muamele edilen K562 hücrelerinde sırasıyla 1526 ve 1368 genin regüle edildiğini aynı dozlarda apigenin ile muamele edilen K562/IMA-3 hücrelerinde ise sırasıyla 1485 gen ve 2442 genin değişikliğe uğradığını göstermiştir. Netrin receptor, Programmed cell death 1 ligand 2 ve Basal adhesion molecule genleri 50 ve 100 μ M apigenin ile muamele edilen K562 hücrelerinde değişikliğe uğrayan genlerden bazılarıdır. 50 ve 100 μ M apigenin ile muamele edilen K562/IMA-3 hücrelerinde Hydroxyacylglutathione hydrolase or glyoxylase II ve interleukin 15 receptor alpha genleri ekspresyonunda değişiklikler gözlenen genler arasındadır. 50 μ M apigenin ile muamele edilmiş K562 hücrelerinde, en çok etkilenen network kanser ağıdır. Hücre ölüm ve yaşam ağları ve hücre gelişim ağı diğer etkilenen ağlardır. 100 μ M apigenin ile muamele edilmiş K562 hücrelerinde de en çok etkilenen kanser ağıdır. Bunu sırasıyla, hücreler arası sinyal ve iletişim ağı ve hematolojik sistem fonksiyonuyla ilişkili ağ izlemektedir. Diğer taraftan, 50 μ M apigenin ile muamele edilmiş K562/IMA-3 hücrelerinde, hücreler arası sinyal ve iletişim, hücre ölüm ve yaşam ağları ve hücre gelişim ağı diğer etkilenen ağlardır. 100 μ M apigenin ile muamele edilmiş K562/IMA-3 hücrelerinde kanser, hücre ölüm ve yaşam, hücre döngüsü en çok etkilene sistemlerdir. Bu çalışmanın sonuçları, apigeninin K562 ve K562/IMA-3 hücreleri üzerindeki pleiotropik etkilerine neden olan mekanizmaların aydınlatılmasına önemli katkılar sunmuştur.

Anahtar kelimeler: Apigenin, gen ekspresyonu, kronik myeloid lösemi



Şekil 1. Apigenine maruz bırakılan K562 ve K562/IMA3 hücrelerinde değişime uğrayan genlerin hiyerarşik kümeleneşi. Yeşil sinyal gen ifadesindeki azalmaları kırmızı sinyal ise artışları göstermektedir.

Tablo 1. K562 hassas KML hücrelerinde apigenin muamelesi sonucu 2 veya daha fazla kat değişikliğe uğrayan genler

50 µM apigenin ile muamele edilen hassas K562 hücrelerinde değişime uğrayan genler (Kat değişimleri)	100 µM apigenin ile muamele edilen hassas K562 hücrelerinde değişime uğrayan genler (Kat değişimleri)
UNC5A (42,440)	UNC5A (32,340)
PDCD1LG2 (16,818)	PDCD1LG2 (18,015)
HES2 (5,659)	BCAM (5,044)
BCAM (4,226)	SNAIL (4,777)
NPTX1 (4,201)	MOB4 (4,272)
SCARAS (3,987)	LOXLA (3,477)
PRKAG2 (2,982)	SCARAS (3,181)
miR-15 (2,049)	miR-195 (2,782)
PCSK6 (2,088)	ADAMTS13 (2,266)
KIF12 (-8,070)	PPP1R9A (-31,415)
EIF3C/EIF3CL (-7,747)	CD74 (-14,305)
UGT1A6 (-6,812)	EPHA5 (-4,640)
REPS2 (-5,261)	BRAF (-2,076)
CALML6 (-2,559)	FYN (-2,313)
PRKCB (-2,285)	IL8 (-2,456)
DGKA (-2,179)	DGKA (-2,288)

Koyu yazılan genler ortak değişime uğrayan genlerdir.

Tablo 2. K562/IMA3 KML hücrelerinde apigenin muamelesi sonucu 2 veya daha fazla kat değişikliğe uğrayan genler

50 µM apigenin ile muamele edilen K562/IMA-3 hücrelerinde değişime uğrayan genler (Kat değişimleri)	100 µM apigenin ile muamele edilen K562/IMA-3 hücrelerinde değişime uğrayan genler (Kat değişimleri)
HAGH (21,248)	HAGH (22,630)
IL15RA (18,2591)	IL15RA (10,215)
ENTPD1 (7,485)	DISC1 (6,221)
TRAF5 (5,634)	ATR (6,018)
DISC1 (5,593)	ENTPD1 (5,906)
RPE65 (5,380)	CHEK2 (3,992)
MEX3D (5,203)	MRP6 (3,203)
ITGB5 (4,768)	MMP17 (3,171)
DGKI (2,574)	DGKI (2,318)
MAL2 (-27,736)	CYP4Z1 (-12,850)
BCAS1 (-12,817)	CD86 (-8,729)
RHOBTB1 (-4,728)	GAB1 (-6,585)
MMRN1 (-3,910)	CXCR4 (-5,804)
FOXA2 (-3,785)	PCNA (-2,299)
PKIG (-2,962)	SCARAS (-2,469)

Koyu yazılan genler ortak değişime uğrayan genlerdir.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/ Biyolojisi

Abstract:0458

[S-07]

LENFOİD MALİGNİTELİ HASTALARDA TİMUS TUTULUMU VE BÜYÜKLÜĞÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ. Çiğdem Özdemir¹, Mine Miskioğlu², İnci Türkan Yılmaz³, Alihsan Gemici², Cihan Göktan³. ¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, ²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, ³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Manisa

Amaç: Primer lenfoid organ ve T hücre olgunlaşma yeri timusun lenfoma ve lösemilerde tutulumu sistemik tutulumla eşlik edebilir; Hodgkin Lenfomada (HL) izole timus tutulumu da bildirilmiştir. Timus tutulumu olan bazı HL olgularında, timusun, BT'de boyut olarak da büyüdüğü görülmektedir. NHL'de tutulum daha seyrek, KLL'de tutulumla ilişkin veriye ise rastlanmamıştır. Çalışmamızda, lenfoid maligniteli hastalarda timus

tutulumu ve büyüklüğünün değerlendirilmesi ve değişiklik bulunan olgularda, klinik özelliklerle ilişkin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Hematoloji BD'na başvuran, toraks BT görüntülerine ulaşılan KLL ve Lenfomalı (n=81) hastaların, geriye dönük olarak verileri incelenmiştir. Kontrol (n=81), travma nedeniyle başvuran, ek hastalığı olmayan kişilerden seçilmiştir. Toraks BT'leri radyolog tarafından timus büyüklük (çap ve volüm ölçümleri) ve tutulum varlığı açısından incelenmiştir.

Bulgular: 81 olgunun 42'si NHL (%52), 13'ü HL (%16), 26'sı KLL (%32)'dir (Tablo1). 81 hastanın 61'inin tedavi öncesi (BT0), 37'sinin tedavi sonrası (BT1), 16'sının ise tedavi önce ve sonrası toraks BT verileri elde edilmiştir. BT0 mevcut olan NHL hastalarının 2'sinde (%6,9), HL hastalarının 1'inde (%10) timusta tutulum görüldü, KLL hastalarında ise tutulum saptanmadı. Kontrollerde timusta tutulum yoktu. Kontrol ve hasta alt grupları timus tutulum, çap ort. ve volüm açısından karşılaştırıldı (Tablo 2).

Tartışma ve Sonuç: NHL'li hastalarının %6,9'unda, HL'li hastaların %10'unda BT ile timusta tutulum saptandı. Bazı çalışmalarda HL ve NHL'de timik tutulum bildirilmekle birlikte, KLL'de tutulumla ilişkin veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızda KLL hastalarında timus tutulumu görülmedi. Timus büyüklüğü daha çok AP çap ile değerlendirilmekle birlikte, volüm ölçümü de yapılabilir. Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu arasında AP çap bakımından anlamlı bir fark olduğu, hasta grubunda AP çapın daha büyük olduğu ve bu farkın daha çok HL'li olgulardan kaynaklandığı görüldü. Ayrıca, hasta grubu ve alt gruplarında timus volümü kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış bulundu (Tablo 3). Hasta grubu yaşının kontrol gruptan büyük olmasına rağmen timusun daha büyük bulunması, üstelik, HL ve kontrol grubun yaşlarının benzerliğine rağmen bu farkın devam etmesi, büyüklük farkının hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, tutulum ve büyüklük artışı saptanan olguların klinik özellikleri de değerlendirilerek sunulacaktır. Tutulum ve büyüklük artışının klinik özelliklerle ilişkisi önemli olabilir. Literatürde lenfoid malignitelerde timus volümü ile ilgili çalışmaya rastlanmamış olup NHL, HL, KLL'li olgularda timus volümünün kontrollerden büyük olması dikkat çekici ve timusun değerlendirilmesinde volüm ölçümünün de faydalı olabileceği konusunda uyarıcı bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Anahtar kelimeler: lenfoid maligniteler, timus tutulumu ve büyüklüğü, bilgisayarlı tomografi

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet bulguları

	Yaş *** (ortalama)	Kadın n (%)	Erkek n (%)
Kontrol (n=81)	41,07	35 (43,2)	46 (56,8)
Hasta * (n=81)	56,54	28 (34,6)	53 (65,4)
NHL ** (n=42)	57,4	16 (38,1)	26 (61,9)
HL ** (n=13)	40,23	5 (38,5)	8 (61,5)
KLL ** (n=26)	63,31	7 (26,9)	19 (73,1)

Tablo 2. BT0 Timus tutulumu açısından hasta gruplarının karşılaştırılması

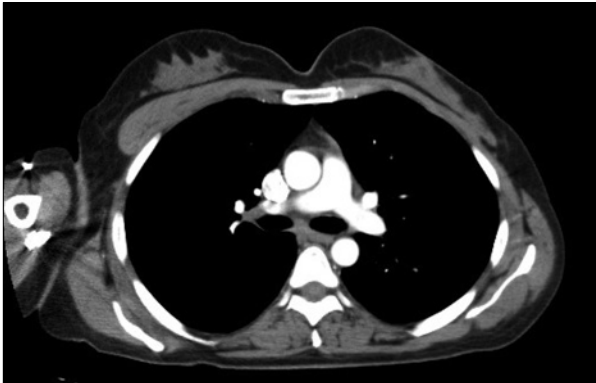
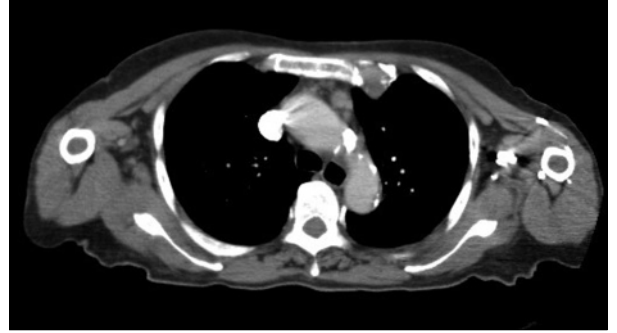
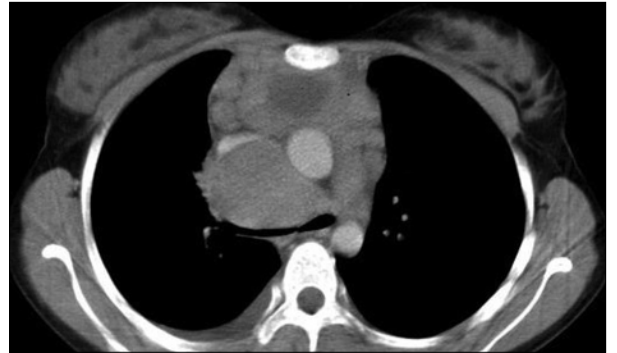
	BT tutulum var	BT tutulum yok
HG (n=61)	3 (%4.9)	58 (%95.1)*
KG (n=81)	0 (%0.0)	81 (%100.0)*,**
NHL (n=29)	2 (%6.9)	27 (%93.1)**
HL (n=10)	1 (%10.0)	9 (%90.0)**
KLL (n=22)	0 (%0.0)	22 (%100.0)**

*p=0,044 **p=0,038 pearson ki-kare testi

Tablo 3. BT0 timus çaplarının ve hacminin gruplar arasında karşılaştırılması

	Anteroposterior çap mm ± SD	Transvers çap mm ± SD	Kraniokaudal çap mm ± SD	Timus hacmi (cm ³ ± SD)
HG(n=61)	20.0 ± 7.8*	28.5 ± 18.3*	40.3 ± 26.5*	19.9 ± 5.0*
KG(n=81)	15.9 ± 5.1*,**	27.6 ± 11.1*,**	19.9 ± 9.9*,**	5.3 ± 4.3*,**
NHL(n=29)	19.5 ± 8.6**	32.3 ± 19.5**	40.2 ± 30.8**	24.4 ± 60.7**
HL(n=10)	23.3 ± 7.2**	27.4 ± 23.3**	50.7 ± 27.3**	29.1 ± 46.3**
KLL(n=22)	19.2 ± 6.8**	23.9 ± 13.2**	35.6 ± 18.5**	9.9 ± 9.3**
Erkek (n=85)	19.0 ± 6.8***	27.4 ± 14.1	31.0 ± 22.5	12.8 ± 36.1
Kadın (n=57)	15.7 ± 6.1***	28.8 ± 15.4	25.1 ± 19.2	9.4 ± 22.0

*p(ap çap) < 0,001 p(transvers çap) = 0,716 p(cc çap) < 0,001 p(volum) = 0,015 **p(ap çap) < 0,001 p(transvers çap) = 0,228 p(cc çap) < 0,001 p(volum) = 0,008 *** p(ap çap) = 0,003
 *independent t test, oneway anova (post hoc test.LSD)

**Resim 2.** Regrese olmamış, yağ infiltrasyonu olmayan, tutulum ve LAP gözlenmeyen tam timus dokusu, 27 yaş NHL tanılı olgu, CBÜ Radyoloji AD arşivi**Resim 3.** Tam yağ infiltrasyonu olan, tutulum ve LAP gözlenmeyen regrese timus dokusu, 42 yaş NHL tanılı olgu, CBÜ Radyoloji AD arşivi**Resim 4.** İnhomojen, multipl LAP ile infiltrate, kısmi yağ infiltrasyonu alanlarının izlendiği regrese timus, NHL tanılı olgu, CBÜ Radyoloji AD arşivi**Resim 1.** Timus tutulumu olan Hodgkin lenfoma tanılı hastanın BT görüntüsü, santralinde nekroze alan, içinde LAP mevcut, timik volüm artmış, CBÜ Radyoloji AD arşivi

Abstract:0342

[S-08]

MANTLE CELL LENFOMA HASTALARINDA RHO-KINAZ GEN POLİMORFİZMLERİ VE PROTEİN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI. Didar Yanardağ Açık¹, Mehmet Yılmaz¹, İbrahim Sarı², Serdar Öztuzcu³, Zeynel Abidin Sayiner⁴, Salih Subari⁴, Abdullah Tuncay Demiryürek⁵. ¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, ²Patoloji Ana Bilim Dalı, ³Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ⁴İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ⁵Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: ROCK1 ve ROCK2 izoenzimlerinin malign dönüşüm ve metastazla ilişkili rolleri vardır. Malignensilerde ekspresyonları sıklıkla artmıştır. Yeni antikanser ilaç gelişiminde ümit vaat edici ajanlar olarak görünmektedirler. Bu çalışmada mantle Cell Lenfoma (MCL) hastalarında; ROCK1 ve ROCK2 gen polimorfizm ve protein ekspresyonları, Ki-67, p53 ve p63 protein ekspresyonlarının, tedaviye cevap, nüks ve prognozla ilişkisini araştırdık.

Yöntem-Bulgular: MCL tanısı almış 60 hasta ile kontrol grubu olarak reaktif lenfadenopati tanısı konmuş 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunda 42 erkek (%70), 18 kadın (%30) bulunmaktaydı. Ortalama yaş 61.8±10.9, kontrol grubunda 43 erkek (%61.7) 17 kadın(%38.3) bulunmakta, ortalama yaş 58.6±10.4 idi. Primer antikor olarak, siklin D1 (CCND1), p53, p63, Ki-67, ROCK1 ve ROCK2 kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama ile ROCK1, ROCK2, p53, p63, Ki-67 ekspresyonları ve PCR ile ROCK1 ve ROCK2'de polimorfizmi araştırıldı. Hem ROCK1 hem de ROCK2 protein ekspresyonlarının artmış olduğu ve

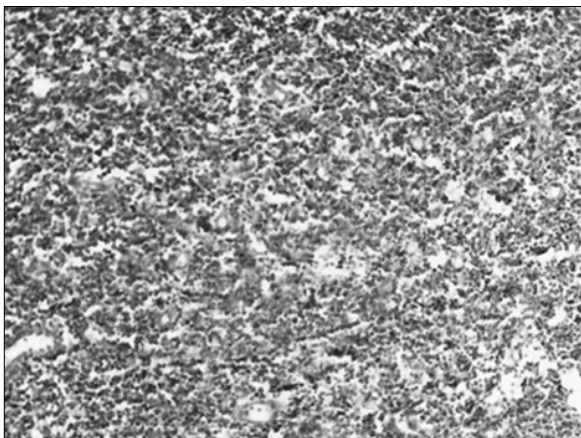
ROCK2'deki artışın daha fazla olduğu görüldü. (ROCK1-ROCK2: $P<0.0001$, ROCK1-p53: $P<0.0001$, ROCK2-p53: $P<0.0001$). P53'le MIPI skoru, LDH ve Ki-67 arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gördük. 60 MCL hastasının sadece 1'inde p63 ile boyanma görüldü. Yaş ile ROCK1 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. ROCK1 geni rs111874856, rs112108028, rs35996865, rs1045144 ve rs112130712 polimorfizmleri analizinde hasta ve kontrol gruplarında herhangi bir polimorfizm saptanmamıştır. MCL ve kontrol grubunda ROCK2 geni rs2290156, rs965665, rs10178332, rs2230774 (Thr431Asn), rs2230774 (Thr431Ser), rs6755196, rs726843 polimorfizmleri analizinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Mantle cell lenfomada Rho kinazların prognoza ilişkisini araştıran bir literatür bilgisi olmadığı için ROCK1 ve ROCK2 ile MCL arasında tespit ettiğimiz sonuçları literatürle karşılaştıramadık. Ancak diğer kanser türleriyle Rho kinazların ilişkisini araştıran çalışmalarla bizim bulgularımızı karşılaştırdığımızda benzer sonuçlar elde ettiğimizi gördük. İki ROCK izoformunun artmış protein ekspresyonları kanserin farklı tipleriyle ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ROCK2 protein ekspresyonu ROCK1'e göre daha fazlaydı. Kür sayısı ile ROCK1, ROCK2 arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ve kür sayısı ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Bu ilişki MCL'da ROCK1 ve ROCK2'nin tedavi hedefleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Mantle Cell Lenfoma, ROCK1, ROCK2



Şekil 1. MCL hastasının lenf nodu Ki-67 boyanması (%70'lik boyanma).



Şekil 2. MCL hastasının lenf nodülü biyopsisi ROCK2 ile boyanması (skoru 3).

Tablo 1. MCL hastalarında ROCK1, ROCK2, P53'ün immünohistokimyasal boyanma özellikleri.

İmmünohistokimyasal Skor	ROCK1 n (%)	ROCK2 n (%)	p53 n (%)
0	8 (13.3)	0 (0.0)	35 (58.3)
1	18 (30.0)	4 (6.6)	13 (21.6)
2	15 (25.0)	17 (28.3)	7 (11.6)
3	19 (31.6)	39 (65.0)	5 (8.3)

ROCK1-ROCK2, ROCK1-p53, ROCK2-p53: $P<0.0001$

Abstract:0501

[S-09]

MİDE TUTULUMU İLE GİDEN LENFOMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Gülsüm Emel Pamuk, Mehmet Şevki Uyanık, Elif Gülsüm Ümit, Muhammet Maden, Ahmet Muzaffer Demir. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı. Edirne*

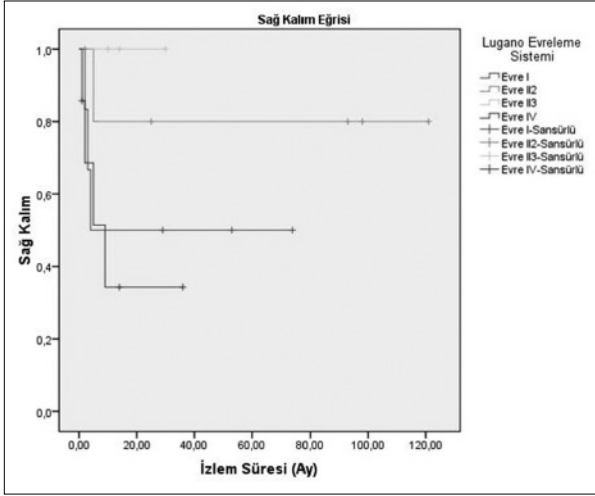
Giriş: Mide, Hodgkin Dışı lenfomaların (HDL) kemik iliği sonrasında en fazla düğüm dışı tutuldukları yerdir. Gastrointestinal sistemi tutan lenfomaların nadir olmaları nedeniyle uygun tedavi yaklaşımları da tanımlanamamıştır.

Materyal-Metod: Çalışmamızda mide tutulumu olan HDL'in sosyo-demografik özellikleri ve tedaviye olan yanıtlarını değerlendirmeyi hedefledik. Tedaviye yanıtla hastalık evresi ilişkisi Ki kare testi ile değerlendirildi.

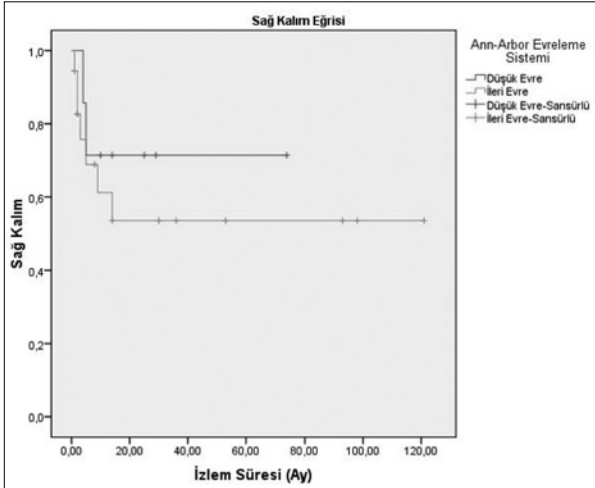
Sonuç: 01/01/1998 ile 01/06/2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD. tarafından takip edilmiş toplam 23 mide tutulumlu HDL hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımızın 3'ü (%13) kadın, 20'si (%87) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $63\pm14,1$ (32-85) idi. Hastaların tamamı B hücreli HDL idi. 3'ü (%13) indolan, 19'u (%82,6) agresif ve 1'i (%4,3) yüksek derecede agresif HDL sınıfındaydı. Hastaların büyük çoğunluğunu (%65,2) diffüz büyük B hücreli HDL oluşturmaktaydı. Hastaların 2'si (%8,7) maltomaydı. Hastaların 21'i (%91,3) semptomatik idi. Hastaların %34,8'inde başvuru şikayeti yüzeysel lenf nodu mevcudiyetiyken, 8 (%34,8) hastada temel başvuru şikayeti konstitüsyonel semptomlardı. Hastaların başvuru esnasında 6'sında (%26,1) splenomegali, 4'ünde (%17,4) hepatomegali ve 6'sında (%26,1) dev kitle mevcuttu. Hastaların 3'ünde (%13) kemik iliği tutulumu mevcuttu. Başlangıç tedavisi olarak hastaların %86,9'una kemoterapi verildi. Başlangıç tedavisi olarak en fazla kullanılan rejim (%43,5) R-CHOP' idi. Hastaların 5'i (%23,8) 2 kurs, 5'i (%23,8) 4 kurs, 5'i (%23,8) 6 kurs ve 6'sı (%28,6) 8 kurs indüksiyon kemoterapisi aldı. Hastaların 10'u (%55,8) tam yanıt, 1'i (%5,6) kısmi yanıt ve 7'si (%30,4) yanıtızsız olarak değerlendirildi. 4 hastada nüks gelişti. Nüks sonrası MINE, (R)ICE ve RFCM tedavileri kullanıldı. Nüks eden hastaların tümü 2. basamak tedaviye yanıtızsız ve takip eden süreçte hastalığın ilerlemesine bağlı öldüler. Hastaların hiçbirisine olog nakil uygulanmadı. Tedaviye bağlı komplikasyon olarak 4 (%17,4) hastada febril nötropeni ve 1 (%4,3) hastada Kaposi sarkomu gözlemlendi. İzlem esnasında hastaların 10'u (%43,5) öldü. 10 (%43,5) hastanın takibine devam edilmektedir. 3 (%13) hasta ise izlem dışı kalmıştır. Hastalığın evresi ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi sonucunda düşük ve ileri evrelerin tedaviye yanıtları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların hem Lugano hem de Ann-Arbor evreleme sistemine göre evrelerinin sağ kalım üzerine anlamlı farklılıkları saptanmadı (Şekil 1-2). Diğer

yandan evreleme sistemleri ile ölüm arasındaki farklılık araştırıldığında; Lugano evrelemesi ile sınırda ($p=0,087$) anlamlılık varken Ann Arbor evreleme sistemi ile hiçbir anlamlılık saptanmadı. Bunun yanında kullanılan tedavi yöntemlerinin de sağ kalım üzerine anlamlı katkıları gözlenmedi. Bunun nedeninin hastaları belli bir rastgele dağıtımına uğratmadan daha agresif hastalıkta daha agresif tedavi yöntemlerinin kullanılmış olması nedeniyle gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Dışı Lenfoma, Mide Tutulumu, Tedavi Yanıtı



Şekil 1. Hodgkin dışı lenfomaların lugano evreleme sistemi ile sağ kalım analiz sonucu



Şekil 2. Hodgkin dışı lenfomaların ann-arbor evreleme sistemi ile sağ kalım analiz sonucu

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Abstract:0240

[S-10]

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA OKSİDATİF STRESİ GÖSTERMEDE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN. Nergiz Erkut¹, Ahmet Menteşe², Nilay Ermantaş³, Ayşegül Sümer², Asım Örem², Mehmet Sönmez³. ¹Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Trabzon, ³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Kronik lenfositik lösemi (KLL) fonksiyonları bozuk olan CD5 + lenfositlerin periferik kan ve lenfoid organlarda birikmesi ile karakterize monoklonal bir hastalıktır. Kemoimmünoterapi ile hastaların yaşam süresinde belirgin bir uzama olmasına rağmen, halen kür sağlayamayan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Serbest oksijen radikal üretiminin artması ve antioksidan mekanizmanın azalması ile oluşan oksidatif stres, tümör oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi gibi hematolojik kanserlerde oksidatif stresin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca KLL'li hastalarda malondialdehit (MDA) ve 8-oxo-2-deoksiguanozin gibi oksidatif belirteçlerin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada KLL'li hastalarda oksidatif stres belirteci olan iskemi modifiye albüminin (İMA) düzeyinin araştırılması planlandı.

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalına 2009-2012 yılları arasında başvuran 38 KLL'li hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak 44 sağlıklı birey seçildi. KLL'li hastaların 15'i kadın, 23'i erkek, yaş ortalaması 67 ± 10 (52-89) iken, sağlıklı bireylerin 22'si kadın, 22'si erkek yaş ortalaması 58 ± 10 (43-87) idi. Hastaların evrelendirilmesi ve risk sınıflandırılmasının yapılmasından sonra İMA düzeyleri çalışıldı. İMA düzeyi KLL'li hastalarda 0.51 ± 0.1 absorbans ünitesi (ABSU), sağlıklı bireylerde 0.44 ± 0.06 ABSU saptandı ve İMA değeri KLL hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksekti ($p < 0,0001$). İMA düzeyleri ile hastalık evresi ve lökosit sayısı arasında ilişki izlenmedi. ROC analiz ile İMA düzeylerinin sensitivitesi % 63.16, spesitivitesi % 77.27 olarak tespit edildi. Sonuç olarak, KLL'li hastalarda oksidatif stresin arttığı ve oksidatif stresi göstermede İMA'nın etkin, kolay ve ekonomik bir yöntem olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, iskemi modifiye albümin

Abstract:0239

[S-11]

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA SOLUBL ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (SUPAR) DÜZEYİ. Nergiz Erkut¹, Ahmet Menteşe², Hasan Mücahit Özbaş³, Ayşegül Sümer², Asım Örem², Mehmet Sönmez³. ¹Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Trabzon, ³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Kronik lenfosit lösemi (KLL) periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda olgun görünümlü CD5 pozitif

hücrelerin birikmesi ile karakterize yavaş ilerleyen klonal lenfoproliferatif bir hastalıktır. Batı toplumunda en sık görülen lösemi tipi olan KLL özellikle ileri yaşlarda daha sık izlenir ve gerek klinik seyri gerekse tedavi yanıtları açısından farklılıklar göstermektedir. İmmüoglobulin ağır zincir (IgHV) mutasyon yokluğu, CD38 ve CD49d ekspresyonu varlığı, hücre içi ZAP70 pozitifliği yanında 17p ve 11q gibi sitogenetik anormallikler hastalık progresyonu, yaşam süresi ve tedaviye cevapsızlık ile ilişkilidir. Glikozilfosfatidilinozitol ankor membran protein olan ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü (uPAR)'nın çözünür formu olan solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörün (suPAR), bazı kanserlerde arttığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada KLL'li hastalarda suPAR düzeyinin öneminin araştırması planlandı.

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalına 2009-2011 yılları arasında başvuran 30 KLL'li hasta ve 29 sağlıklı birey dahil edildi. KLL'li hastaların 13'ü kadın, 17'si erkek olup yaş ortalaması 65 ± 11 (53-89), sağlıklı bireylerin ise 14'ü kadın, 15'i erkek yaş ortalaması 56 ± 12 (26-87) idi. Hastaların evrelemesi ve risk sınıflamasını takiben suPAR düzeyleri çalışıldı. KLL'li hastalarda suPAR düzeyi 3.1 ± 1.6 ng/ml iken, sağlıklı kontrol grubunda 2.4 ± 1.4 ng/ml olarak saptandı. suPAR düzeyi KLL'li hastalarda sağlıklı bireylerle daha yüksekti ($p < 0.05$) ve suPAR düzeyi ile lökosit arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($p < 0.004$). ROC analizinde suPAR düzeylerinin sensitivitesi % 66.67, spesitivitesi % 68.97 olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, KLL'li hastalarda lökosit sayısı ile ilişkili artmış suPAR düzeyinin hastalık progresyonu ve prognozla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR)

Abstract:0214

[S-12]

RELAPS-REFRAKTER KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTAMIZDA OFATUMUMAB DENEYİMİ. Hacer Berna Afacan Öztürk, Ömer Önder Savaş, Cenk Sunu, Aysun Gönderen, Funda Ceran, Ahmet Kürşad Güneş, Yasin Kalpakçı, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet. *Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Ankara*

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), klonal proliferasyon gösteren malign B lenfositlerden köken alan lenfoproliferatif bir hastalıktır. KLL kliniği değişkendir. Çoğu hastada erken tanı konulur ve hastalar asemptomatik fazdayken yaşam beklentisi umut vericidir. Hastaların önemli bir kısmında hastalığın gidişatında tedavi ihtiyacı ortaya çıkar; remisyon ve relaps epizodları ile karakterizedir. Hastaların küçük bir alt grubunda birkaç yıl içinde refrakter hastalık gelişir.

Bir çok çalışma da fludarabin ve alemtuzumab refrakter KLL ve fludarabin refrakter bulky hastalık olan KLL'de Ofatumumab'ın önemli klinik aktivitesi gösterilmiştir. Ancak yüksek riskli KLL tedavi algoritmasında Ofatumumab'ın yeri tam olarak tanımlanmamıştır. Ofatumumab tamamen insan kaynaklı, anti-CD20 monoklonal antikor, Rituksimab'dan farklı epitopa bağlanarak CD20'ye rituksimabdan daha yüksek bir afinite ile bağlanarak aktivitesini kompleman bağımlı sitotoksitesite ile gösterir.

Burada relaps refrakter KLL hastamızda ofatumumab kullandığımız bir olgumuz sunuldu.

52 yaşında erkek hasta mart 2010'da KLL binet c ileri evre tanısı aldı. Bactrim alerjisi olduğu için fludarabin verilemeyen hastaya FCR yerine 6 kür R-CVP tedavisi verildi. Bu tedavi sonrası ilaçsız takip edilen hastanın anemi ve trombositopenisi gelişmesi üzerine gönderilen sitogenetik sonuçlarında 17p (-), 13q (-), 11q (-), t(11;14) (-) tespit edildi ve bendamustin tedavisi için endikasyon dışı onaya başvurulurken ekim 2011'de R-bendamustin tedavisi başlandı. 6 kür R-bendamustin tedavisi mart 2012'de tamamlanan hastanın takipte hb:8,5 wbc:127000 plt:31000 olması üzerine pentamidin yurtdışından getirilerek hastaya 3 kür FCR tedavisi uygulandı. Hastanın günlük eritrosit ve trombosit replasman ihtiyacı olmaktaydı. Bu tedaviler sonrasında hastadan tekrar 17p delesyonu gönderildi. 17 delesyonu (+) gelen hastaya ofatumumab onayı alındı ve ilk doz 300mg ve beraberinde 1000mg/m²/hafta prednizolon olmak üzere kasım 2012'de başlayarak sonraki dozlar haftalık 2000mg ofatumumab ve prednizolon dozu aynı olarak toplam 4 hafta uygulandı. Ofatumumab tedavisi öncesi günlük trombosit replasman ihtiyacı olan hastanın ofatumumab tedavisi sonrası plt 20000 civarı seyretti ve hastanın 2 ay boyunca trombosit replasman ihtiyacı olmadı. Tam uyumlu donörü olan hastaya daha sonra allojenik kök hücre nakli yapıldı.

Sonuç olarak 17p delesyonu olan refrakter KLL hastalarında yüksek doz steroid ile birlikte ofatumumab tedavisi bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Refrakter KLL, Ofatumumab, 17p delesyonu

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Abstract:0438

[S-13]

MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA SERUM ALBUMİN DÜZEYİNİN SAĞKALIM ÜZERİNDE ÖNGÖRDÜRÜCÜ ETKİSİ VE BU ETKİNİN IPSS,WPSS VE KOMORBİDİTE SKORU HCT-Cİ İLE OLAN İLİŞKİSİ. Ömür Gökmen Sevindik¹, Zeynep Güç², Selda Kahraman³, Şerife Medeni Solmaz¹, Abdullah Katgı¹, Celal Acar¹, İnci Alacacioğlu¹, Özden Pişkin¹, Güner Hayri Özsan¹, Fatih Demirkan¹, Bülent Ünder¹, Mehmet Ali Özcan¹. ¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ³Medical Park İzmir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Amaç: MDS'de sağkalım ve AML'ye dönüşümü öngördürebilecek IPSS, WPSS gibi pek çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Hasta ilişkili kronik komorbid durumlar, zayıf performans durumu ve çeşitli anormal organ fonksiyonlarının da sağkalımı etkilemesi muhtemeldir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada serum albumin düzeyinin prognostik önemi olabileceği gösterilmiş fakat bu öngördürücü niteliğin komorbid durumlar ile ilişkisi incelenmemiştir. Amacımız kendi denovo MDS hasta havuzumuzda IPSS ve WPSS gibi hastalık ilişkili skorlamalar ile hastaya özgül Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi (HCT-CI) skorlamalarının ve tanı anındaki serum albumin düzeylerinin sağkalıma etkilerini incelemektir.

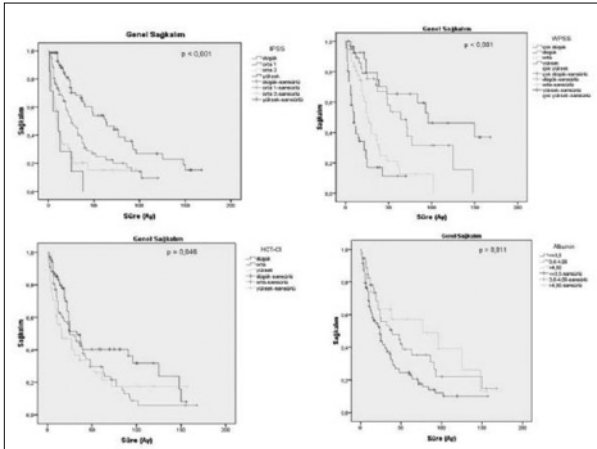
Yöntem: Çalışmaya merkezimiz tarafından 1990-2011 yılları arasında de novo MDS tanısı konmuş 200 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri ve komorbid hastalıkları not edildi. Mevcut verilerle hesaplanan IPSS, WPSS ve komorbidite indekslerinin

(CCI ve HCT-CI) ve tanı anındaki serum albümin düzeyinin genel sağkalım (OS) ve lösemiye dönüşümsüz sağkalıma (LFS) olan etkileri analiz edildi.

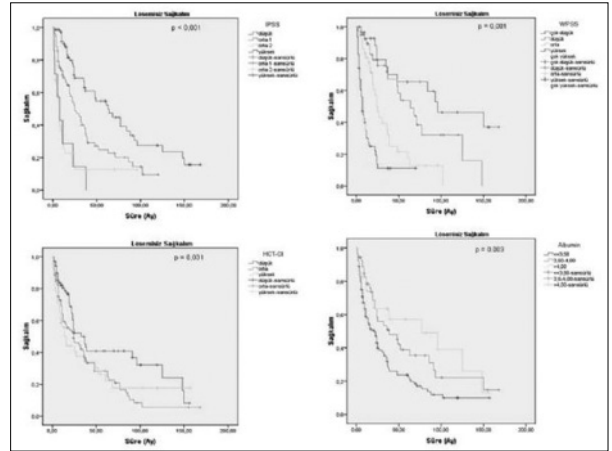
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın ortalama yaşı 70 (29-93); hastaların 80 (%40)'i kadın, 120 (%60)'i erkekti. Ortanca izlem süresi 18 ay (5-102) olan çalışmada 132 (%66) hastada ölüm gerçekleşti. Ortanca genel sağkalım 25 (18,1-31,9) ay, ortalama lösemi dönüşümsüz sağkalım ise 24 (16-31,1) aydı. Hastaların 33 (%16)'ünde ortalama 8 (1-88) ayda akut myeloid lösemiye dönüşüm gözlemlendi. Hastaların 78 (%39,2)'i düşük, 77 (%38,7)'si orta-1, 37 (%18,6)'si orta-2 ve 7 (%3,5)'i yüksek IPSS grubunda idi, yine hastaların 72 (%44,4)'i düşük, 37 (%22,8)'si orta ve 53 (%32,7)'ü yüksek WPSS grubunda idi. Hastaların 16 (%8)'sında CCI skoru 0, 66 (%33)'sında 1-2, 67 (%33,5)'sinde 3-4 ve 51 (%25,5)'inde 5 ve 5'in üzerindeydi. HCT-CI skorları açısından değerlendirildiğinde hastaların 70 (%35)'i düşük, 89 (%44,5)'ü orta ve 41 (%20,5)'i yüksek risk grubunda idi. IPSS ve WPSS risk skorları arttıkça medyan genel sağkalım ve lösemi dönüşümsüz sağkalım istatistiksel olarak anlamlı azalmakta idi. Komorbidite indeksi olan HCT-CI risk gruplarındaki ilerleme de istatistiksel anlamlı olarak kısa sağkalım süreleri ile ilişkililiydi. Benzer ilişki tanı anındaki albumin düzeyleri için de geçerli idi (Şekil 1 ve 2). Cox regresyon modellerinde serum albumin düzeylerinin sağkalımı anlamlı öngördürücülüğü standart risk skorlamalarından (IPSS-WPSS) ve HCT-CI komorbidite indeksinden bağımsız olarak sürmekteydi (Tablo 1).

Sonuç: Çalışmamızın da ortaya koymuş olduğu veriler ışığında mds hastalarının tanı anındaki serum albumin düzeyi sağkalımı öngördürebilmektedir. Bu öngördürücü nitelik genel kabul görmüş risk skorlarından ve daha da önemlisi komorbid durumlardan bağımsız olarak sürmekte idi. Hem IPSS/WPSS hem de HCT CI skorlarına göre uyarlanmış çok değişkenli analizlerde albumin düzeyinin bağımsız öngördürücü niteliği ilk kez net olarak ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: albumin, miyelodisplastik, sendrom



Şekil 1. Genel sağkalım üzerinde IPSS, WPSS, HCT-CI ve albümin düzeylerinin etkisi



Şekil 2. Lösemisiz sağkalım üzerinde IPSS, WPSS, HCT-CI ve albümin düzeylerinin etkisi

Tablo 1. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

	Genel Sağkalım	Lösemisiz Sağkalım
	HR (CI) p değeri	HR (CI) p değeri
Serum Albumin Düzeyi (a)	0,674 (0,489-0,929) 0,016	0,606 (0,439-0,838) 0,002
Serum Albumin Düzeyi (b)	0,691 (0,490-0,975) 0,035	0,593 (0,418-0,843) 0,004

a) IPSS, HCT-CI, Alb
b) WPSS, HCT-CI, Alb

Abstract:0245

[S-14]

MYELODİSPLASTİK SENDROMDA TANI ANI SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ROLÜ: TRANSFÜZYON YÜKÜNDEN BAĞIMSIZ ETKİLİ OLABİLİR Mİ? Mutlu Hızal¹, Zeynep Arzu Yegin², Nuran Ahu Baysal², Şermin Altındal², Zübeyde Nur Özkurt², Kadir Acar², Gülsan Türköz Sucak². ¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, ²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş-Amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS), biyolojik ve klinik özellikleri değişken, lösemik dönüşümle sonuçlanabilen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık grubudur. Klasik belirteçlerin yanı sıra transfüzyona ikincil artmış demir yükünün prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, MDS'da tanı anı serum ferritin düzeyinin prognostik etkisini araştırmaktır.

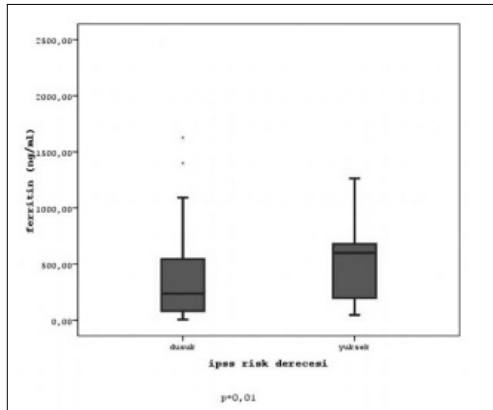
Gereç-Yöntem: Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 1998-2013 yılları arasında MDS tanısı alan 68 hastanın [ortalama yaş: 61,5(21-83); E/K: 40/28] dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Risk değerlendirmesinde Uluslararası ve Dünya Sağlık Örgütü prognostik puanlama sistemi (IPSS & WPSS) esas alındı. Tanı anı serum ferritin düzeylerinin diğer prognostik belirteçler ve sağkalımla ilişkisi incelendi.

Bulgular: IPSS ve WPSS risk derecesi ve tanı anı serum ferritin düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı [sırasıyla (p=0,01, r=0,35), (p=0,007, r=0,37)]. Tanı anı serum ferritin düzeyi ve hemoglobin düzeyi arasında negatif (p<0,001, r=-0,305); IPSS risk derecesi ve tanı anı serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı (p=0,026; r=0,322). Serum ferritin düzeyi kemik iliği aspirasyonunda blast oranı %5 olanlarda, <%5 olanlara göre daha yüksek bulundu [340(35-1405) & 128,5(7-2457); p=0,055]. Benzer şekilde,

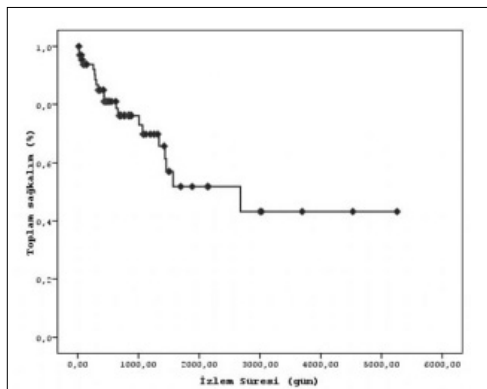
serum ferritin düzeyi LDH düzeyi yüksek olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulundu [514(27-2457) & 198(7-1405); $p=0,064$]. Ferritin için 500 ng/ml eşik değeri alındığında, ferritin>500 ng/ml olanlarda IPSS ($p=0,015$) ve WPSS ($p=0,019$) risk derecesinin anlamlı yüksek olduğu görüldü. İki grup arasında toplam sağkalım ve lösemik dönüşüm açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Toplam 34 hastaya (%50) tedavi uygulandı. Beş hastaya (%14,7) 5-Azasitidin (5-AZA), 10 hastaya (%29,4) 5-AZA ve diğer tedaviler, 19 hastaya (%55,9) 5-AZA dışı tedaviler uygulandı. On altı hastaya (%23,5) allojeneik kök hücre nakli yapıldı. 5-AZA tedavisi alan hastalara ortalama 4(3-8) kür sonunda yapılan yanıt değerlendirilmesinde 11 hastanın 3'ünde tam yanıt, 2'sinde kemik iliği tam yanıtı, 1'inde kısmi yanıt, 4'ünde kararlı hastalık ve 1 hastada ilerleyici hastalık saptandı. 5-AZA alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında; iki grup arasında sağkalım ve mortalite açısından farklılık izlenmezken ($p>0,05$), lösemik dönüşüm oranının 5-AZA grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,044$). Genel grupta ortalama 632(17-5256) günlük izlem sonunda toplam sağkalım olasılığı %43,2 olarak hesaplandı; bu süreçte 20 hasta (%29,4) kaybedildi. Ölümünün 16'sı (%80) hastalık ilişkili idi.

Sonuç: MDS'da yüksek serum ferritin düzeyi prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu etkinin transfüzyon yükünden bağımsız olması; MDS patofizyolojisinde hiperferritinemi, inefektif eritropoez ve oksidatif stres etkileşiminin önemini vurgulamaktadır. Bu ilişkinin irdelenmesi için ileriye dönük ve rastgelelenmiş çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: ferritin, myelodisplastik sendrom, prognoz



Şekil 1. Ferritin - IPSS ilişkisi



Şekil 2. Genel Sağkalım

Tablo 1. Grup özellikleri

Parametre	n(%)
Dünya Sağlık Örgütü 2008 Sınıflamasına göre MDS Tiplendirmesi (n=59)	
Tek dizide displazi ile seyreden dirençli sitopeni (RCUD)	36 (61)
Halka sideroblastli dirençli anemi (RARS)	1 (1,7)
Çoklu dizide displazi ile seyreden dirençli sitopeni (RCMD)	6 (10,2)
Artmış blastli dirençli anemi (RAEB-I)	7 (11,9)
Artmış blastli dirençli anemi (RAEB-II)	8 (13,5)
İzole 5q sendromu	1 (1,7)
Florasın İn Situ Hibridizasyon (n=33)	
Normal	30 (90,9)
17p delesyonu/Trizomi 8	1 (3)
5q delesyonu	2 (6,1)
Konvensiyonel Sitogenetik (n=37)	
Normal	23 (62,2)
Hipodiploidi	10 (27)
Polidiploidi	1 (2,7)
Monozomi 7	1 (2,7)
Trizomi 8	1 (2,7)
Karmaşık	1 (2,7)
Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS) (n=58) (ortalama IPSS: 0,5 (0-3))	
Düşük	21 (36,2)
Orta-I	30 (51,7)
Orta-II	6 (10,4)
Yüksek	1 (1,7)
Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS) (n=58) (ortalama WPSS: 1 (0-6))	
Çok düşük	16 (27,6)
Düşük	24 (41,4)
Orta	8 (13,8)
Yüksek	9 (15,5)
Çok yüksek	1 (1,7)

Tablo 2. Çalışma parametreleri ve ortalama değerleri

Parametre (birim)	Ortalama (aralık)
Hemoglobin (gr/dl)	7,74 (3-15,8)
Beyaz küre (μL)	4020 (780-111000)
Mutlak nötrofil sayısı (μL)	2180(120-64600)
Trombosit (μL)	69900(3000-567000)
Laktat dehidrojenaz (U/L)	213,5 (92-3530)
Retikülosit (%)	1,75(0,15-3,16)
Mutlak retikülosit sayısı (μL)	60,25(5,3-168)
IgG (mg/dl)	1510(919-2850)
Transferrin saturasyonu (%)	26,5(4-100)
Ferritin (ng/ml)	241(7-2457)
C reaktif protein (g/L)	8(1,84-98)
Vitamin B12 (pg/ml)	579(143-6000)
Dalak boyutu (cm)	15,5(14-19,5)
Kemik iliği aspirasyonunda blast oranı (%)	1,5(0-15)
Kemik iliği biyopsisinde blast oranı (%)	0(0-15)
Kemik iliği selülaritesi (%)	80(15-100)

Abstract:0543

[S-15]

MİYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN KONVANSİYONEL SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Mehmet Şevki Uyanık¹, Elif Gülsüm Ümit¹, Muhammet Maden¹, Kübra Saçar², Hakan Gürkan³, Gülsüm Emel Pamuk¹, Ahmet Muzaffer Demir¹. ¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

Giriş: Miyelodisplastik sendrom konvansiyonel sitogenetik anomaliliklerin eşlik ettiği akut lösemi ile son bulan ayrışık kemik iliği yetersizliklerinin tümünü çatısında toplayan bir terimcedir.

Materyal-Metod: Çalışmamızda 01/01/2010 ile 01/06/2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD. tarafından takip edilmiş miyelodisplastik sendrom tanılı hastaların konvansiyonel genetik özelliklerini geriye dönük incelemeyi hedefledik.

Sonuç: Çalışma süresi içerisinde toplam 88 adet miyelodisplastik sendrom tanısı konulmuş ve konvansiyonel sitogenetiğine ulaşılmış hasta değerlendirildi. Yapısal anomalinin değerlendirildiği toplam metafaz sayısı 17,5±5,4 (1-30), sadece sayısal anomalinin değerlendirildiği metafaz sayısı 9,3±6,0 (0-22) idi. Sayısal anomaliler incelendiğinde: %39 hipodiploidi, %3 hiperdiploidi, %5 hem hipo hem hiperdiploidi, %4 hipo-tetradiploidi, %4 tetradiploidi saptandı. Yapısal anomaliler incelendiğinde ise: %67,5 normal karyotip; %8,4 kompleks karyotip; %4,8 2 kromozomu tutmuş monozomi; %3,6 monozomi 20; %2,4 monozomi 19, monozomi 22 ve del 15q, %1,2 oranında ise monozomi 17, monozomi 18, monozomi 21, inv (9)(11q13), monozomi Y, t(3;8) ve trizomi 8 saptandı (Tablo 1'de mevcut yapısal anomalilerin ortalama sıklığı özetlenmiştir.). Yapısal Anomaliler ayrıca içerdikleri metafaz sayıları ile birlikte değerlendirildi. Kaplan Meier sağ kalım analizi ile yapılan inceleme sonucunda yapısal anomalilerin sayısal miktarının sağ kalım üzerine anlamlı etkisinin olduğu saptandı (p=0,019) (Şekil 1). Bunun yanında hastalık progresyonu temel alındığında sağ kalım eğrisi ile kromozomal anomali arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte kompleks karyotip ile hastalık progresyonunun daha fazla saptandığı izlendi (Şekil 2).

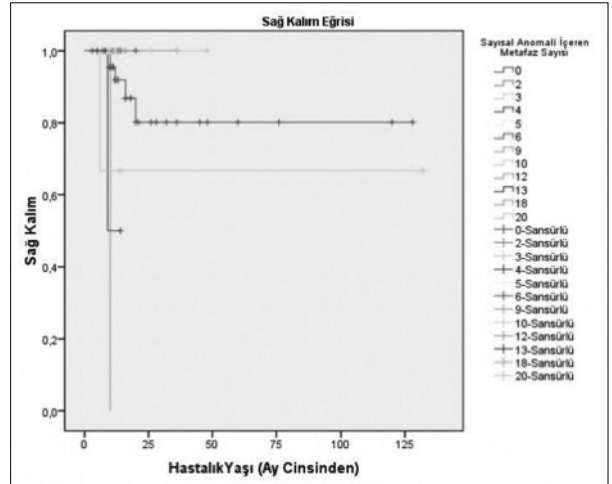
Tartışma: Miyelodisplastik sendrom evreleme ve tedavi planlamasında tek başına kromozomal anomali çeşidinin değerlendirilmesi yetersizdir. Evreleme, hastalık progresyonu ve tedavi yönteminin seçilmesinde patolojik, klinik ve genetik veriler birlikte değerlendirilmelidir. Bunun yanında sağ kalım üzerine yapısal kromozomal anomalilerin sayısının da etkisinin olduğunu ve yapılacak yeni evreleme sistemlerinde kromozal anomali sayısının da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, sitogenetik, yapısal kromozom anomalisi

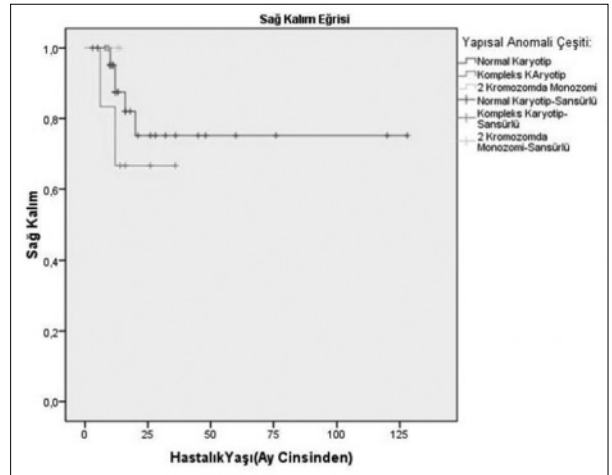
Tablo 1. MDS Hastalarında Saptanan Yapısal Kromozom Anomalileri ve Sayıları

Anomali Tipi	Ortalama anomali Sayısı±St. Sap.	En az ve en fazla anomali sayısı	Anomali Tipi	Ortalama anomali Sayısı±St. Sap.	En az ve en fazla anomali sayısı
Monozomi 2	0,80±0,20	(0-20)	Monozomi 20	0,21±0,91	(0-4)
Monozomi 7	0,04±0,20	(0-1)	Monozomi 21	0,25±0,94	(0-4)
Monozomi 11	0,04±0,20	(0-1)	Monozomi Y	0,28±1,3	(0-9)
Monozomi 14	0,16±0,67	(0-3)	Trizomi 8	0,16±0,17	(0-1)
Monozomi 15	0,14±0,64	(0-3)	Inv9	0,31±2,0	(0-13)
Monozomi 17	0,26±0,91	(0-4)	11q23	0,21±1,02	(0-5)
Monozomi 18	0,40±1,26	(0-4)	Del15q	0,03±0,24	(0-2)
Monozomi 19	0,27±0,92	(0-4)			

MDS: Miyelodisplastik Sendrom; St. Sap., Standart Sapama.



Şekil 1. Sayısal anomali içeren metafaz sayısının sağ kalım üzerine etkisi



Şekil 2. Yapısal kromozomal anomali sayısının sağ kalım üzerine etkisi

Abstract:0496

[S-16]

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİLİ 31 HASTANIN KLİNİK VE HEMATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Mustafa Nuri Yenerel, Hasan Sami Göksoy, Hasan Dermenci, Emre Osmanbaşoğlu, İpek Yönel, Halime Özçam, Esra Turan Erkek, Ayşe Nilgül Kul, Akif Selim Yavuz, Melih Aktan, Meliha Nalçacı. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Paroksizmal Noktürn timer hemoglobinüri (PNH) edinsel, klonal bir kök hücre hastalığıdır. En önemli klinik bulguları, kronik intravasküler hemolitik anemi sitopeniler ve tromboza eğilimdir. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen PNH olguları klinik özellikleri, tedavi seçenekleri ve sağkalım süreleri açısından değerlendirilmiştir.

Materyal-Metod: PNH tanısıyla Hematoloji BD Polikliniğinde izlenen 31 vaka değerlendirmeye alındı. Eski olgular da tanı için Ham ve süroz lizis testleri kullanılsa da 1993 yılından itibaren akım sitometrik yöntemle PNH klonu araştırıldı. PNH tanısıyla izlenen hastalarımızdan kronik intravasküler hemolitik anemiye bağlı kan transfüzyon ihtiyacı olanlar ile hayatı tehdit eden venöz ve/veya arteriyel

trombozları gelişmiş olan 12 hastamıza Eculizumab tedavisi başlanmıştır. Hastaların klinik özellikleri kullandıkları ilaçlar ve alınan yanıtlar yine klinik ve laboratuvar özellikleriyle sağkalım süreleri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 1985 yılından beri hematoloji polikliniğimizde PNH tanısıyla takip edilen 31 hasta alındı. Hastalarımızın 17'si kadın, 14'ü erkekti ve yaşları 18 ile 62 arasında değişmekteydi (ortanca 42 yaş). Olgularımızdan en eskisi 28 yıldır PNH tanısıyla izlenmektedir. Olgularımızın 14'ü aplastik anemi tanısıyla immunsupresif tedavi gören olgulardı ve tanıdan dört ile 192 ay içinde (ortanca 42 ay) PNH geliştiği görüldü. Onyedili ise de novo PNH olgusuydu. Yine iki olgumuzda tanı sırasında, diğer 10 olgumuzda ise takipler sırasında trombotik komplikasyonlar gelişti. Toplam dört olgumuz tanıdan itibaren sekiz, 14, 60 ve 86 ay içinde kaybedildi. Eculizumab ilk hastamızda 2008 yılında iki ay süreyle kullanıldı. Yanıt alamadığımızı düşünerek sonlandırdığımız bu tedavi sonrası 4 ay içinde tekrar aplastik anemi gelişen hastamız infeksiyon komplikasyonu ile kaybedildi. Eculizumab tedavisi ikinci hastamıza Mayıs 2010 da başlandı ve o tarihten itibaren kriterleri uygun olan tüm hastalarımızda standart tedavi olarak kullanıldı. Eculizumab başlanan olgularımızın beşinde tedavi sırasında hepatik ven splenik ven, portal ven, renal ven, splenik arter ve renal arter ve periferik arterler gibi birden çok bölgede gelişen trombotik ataklar mevcuttu.

Ortanca süre olarak 12 aydır (2 ay – 29 ay) eculizumab tedavisi gören hastalarımızın ikisinde hafif grip benzeri bulgular dışında önemli bir yan etki gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: Halen 19 hastamız düzenli olarak poliklinik kontrollerine devam etmektedir. Bu hastalarımızın 11'inde eculizumab kullanılmaktadır. Eculizumab tedavisi sonrası yaşam kalitesinde aşikar düzelme sağlanan hastalarımızda transfüzyon ihtiyacı ortadan kalkmış. Yeni bir tromboz atağı da gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmayla eculizumabın PNH hastalarında hemolizi ve hemolizle ilişkili komplikasyonları ve transfüzyon ihtiyacını azaltırken hastaların yaşam kalitesini arttırdığını, bunları sağlarken de ciddi bir yan etkiyle karşılaşmadığını gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Eculizumab

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Abstract:0546

[S-17]

MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Mehmet Şevki Uyanık¹, Elif Gülsüm Ümit¹, Muhammet Maden¹, Kübra Saçar², Fulya Öz Puyan³, Gülsüm Emel Pamuk¹, Ahmet Muzaffer Demir¹. ¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

Giriş: Miyelodisplastik sendrom akut lösemi ile son bulan kemik iliği yetersizliklerinin tümünü çatısında toplayan bir grup klinik tablodur. Akut lösemi ile son bulma süreleri ve ölüme kadar geçen süreleri birbirinden farklı olan birçok ayrışık hastalığı içermesi nedeniyle bu sendrom; FAB (French American British) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmaları, IPSS (Uluslararası

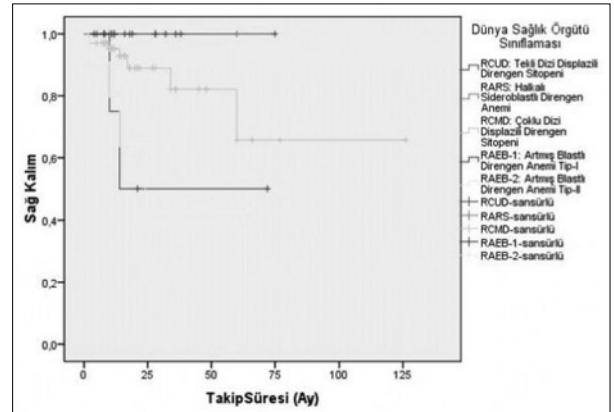
prognostik puanlama sistemi) ve WPSS (Dünya Sağlık Örgütü puanlama sistemi) gibi puanlama sistemleri çerçevesinde değerlendirilmektedir.

Materyal-Metod: Çalışmamızda 01/01/2010 ile 01/06/2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlemi yapılmış miyelodisplastik sendrom tanılı hastaların sosyo-demografik ve hastalık ilişkili özelliklerini geriye dönük incelemeyi hedefledik.

Sonuç: Çalışma süresi içerisinde toplam 119 miyelodisplastik sendrom tanısı konulmuş hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması 66,3±12,3 (27-91) yıl idi. Ortalama hastalık yaşı 24,2±24,8 (3-132) aydı. Hastaların %50,4'ü kadın, %49,6'sı erkekti. Tanı esnasındaki ortalama; hemoglobin miktarı 9,8±2,2 gr/dl; MCV 90,9±11 fL; lökosit sayısı 4706±3097/mm³ ve trombosit sayısı 151.900±122.400/mm³ idi. Tanı öncesinde hastalardan 1 tanesi (%0,8) Hodgkin dışı lenfoma nedeniyle kemoterapi, 1 tanesi (%0,8) de meme kanseri nedeniyle radyoterapi almıştı. Hastaların FAB ve DSÖ sınıflandırmasına göre yüzdelik dilimi Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama WPSS skoru 1,72±1,4 iken, ortalama IPSS skoru ise 0,78±0,80 idi (Tablo 2). Hastaların 79'u (%66,5) tedavisiz; 5'i (%4,2) eritropoetin, 1'i (%0,8) talidomid, 7'si (Hipometil ile edici ajan), 1'i Eltrombopag (%0,8) ve 7'si (%5,9) kemoterapi ile izlenmekteydi. Hastaların 77'sinin (%64,7) eritrosit transfüzyonu ihtiyacı yokken, 23'ü (%19,3) transfüzyon bağımlısıydı ve 16'sında (%13,4) nadiren eritrosit transfüzyonu gerekli oluyordu. Hastaların 7'sine (%6) şelasyon uygulanmaktaydı. Ortalama şelasyon süresi 17,6±16,4 aydı. Hastaların 7'si (%6) şelasyon tedavisi altındaydı. Hastaların takip esnasında 11'inde (%9,3) akut miyelositer lösemi gelişti. İzlem süresi boyunca hastaların 16'sı (%13,4) öldü, 14'ü (%11,8) ise izlem dışı kaldı. Hastaların DSÖ sınıflamasına göre sağ kalım eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tartışma: Miyelodisplastik sendrom ayrışık hastalıkları bir arada bulunduran bir bozukluktur. Tedavi yaklaşımı günümüzde kabul görmüş olan DSÖ sınıflandırması temel alınarak yapılmaktadır. Mevcut bulgularımız ile RAUC grubunun sitopeniye yönelik destek tedavisi ile izlenmesinin, artmış blastlı grubun ise ivedilikle agresif tedavi rejimleriyle tedavisinin uygun olacağını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, tedavi, sınıflandırma



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre Kaplan Meier Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 1. MDS tanılı hastaların FAB ve WHO sınıflandırmalarına göre alt sınıflamaları

RA	FAB n (%)	RAUC	WHO n (%)
RA	93 (78,2)	RAUC	21 (17,4)
RARS	1 (0,8)	RCMD	73 (61,3)
RAEB	18 (15,1)	RARS	1 (0,9)
RAEB-I		RAEB-I	8 (6,7)
RAEB-II		RAEB-II	11 (9,2)
RAEB-t	2 (1,7)		
Total	114 (95,8)		114 (95,8)

MDS: Miyelodisplastik Sendrom; FAB: French American British; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; RA: Direngen Anemi; RARS: Halkalı Sideroblastik Direngen Anemi; RAUC: Tekli Dizi Displazisli Direngen Anemi; RCMD: Çoklu Dizi Displazisli Direngen Anemi; RAEB (I-II): Arması Blastik Direngen Anemi (Tip I ve Tip II); RAEB-t: Transfomasyonda Arması Blastik Direngen Anemi.

Tablo 2. MDS tanılı hastaların WPSS ve IPSS skorlarının yüzdesi

WPSS n (%)	IPSS n (%)
Çok Düşük	17 (14,3)
Düşük	29 (24,4)
Orta	20 (16,8)
Yüksek	20 (16,8)
Çok Yüksek	4 (3,4)

MDS: Miyelodisplastik Sendrom; WPSS: Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi; IPSS: Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi.

Abstract:0513

[S-18]

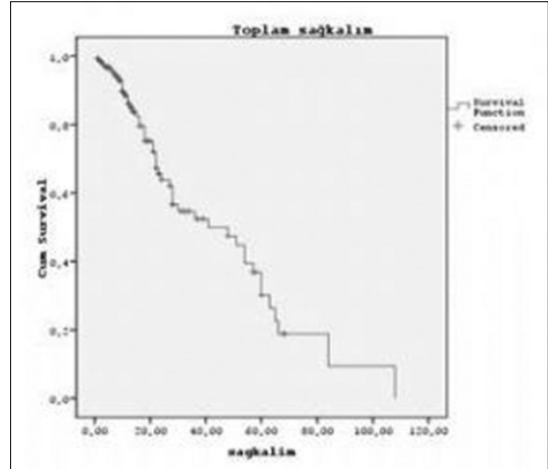
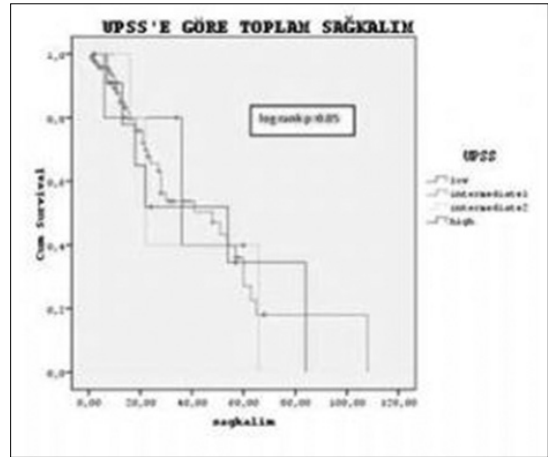
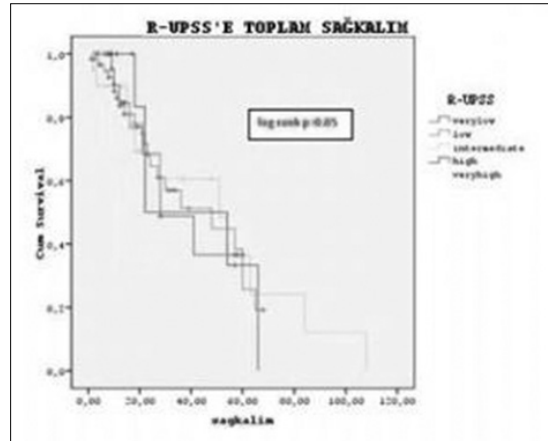
MİYELODİSPLASTİK SENDROMDA DÜZELTİLMİŞ ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMİNE GÖRE HASTALARIN DEĞERLENDİRMESİ. Gökhan Pektaş, İrfan Yavaşoğlu, Vefki Gürhan Kadıköylü, Ali Zahit Bolaman. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Miyelodisplastik sendrom (MDS) heterojen myeloidk-lonal bir hastalıktır. Prognozu belirlemede sitopeni düzeyi, kemik iliğinde blast oranı ve kromozom anormalliklerinin temel alındığı uluslararası prognostik skorlama sistemi (UPSS) ve UPSS'e kan tranfüzyon düzeyinin eklendiği dünya sağlık örgütü prognostik skorlama sistemi (DPSS) kullanılmaktadır. Yeni tanımlanan düzeltilmiş uluslararası prognostik skorlama sisteminde (D-UPSS) sitopeni her bir hücre için ayrı değerlendirilmiş ve kemik iliğinde <2, %2-5 oranındaki blast oranları da ayrı bir kategori olarak ele alınmıştır. Risk grupları da çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek olarak tanımlanmıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 2008-2012 yılları arasında dünya sağlık örgütü 2008 kriterlerine göre MDS tanısı konulan 130 (65 erkek) hasta UPSS ve D-UPSS kriterlerine göre geriye dönük olarak değerlendirildi. Elli hasta MDS RA, 17 hasta ise RAEB-2 tanısı mevcuttu, yaş ortalaması 69±12 idi. Hastalarda genel sağkalım 41±13 ay (ortanca) idi (Şekil 1). UPSS göre sağ kalım analizi Şekil 2 de; D-UPSS'e göre sağ kalım analizi Şekil 3'de gösterildi (p>0.05). Testler arasında karşılaştırmada SPSS 15.0'da One-way Anova, two-paired t test kullanıldı. D-UPSS ile UPSS karşılaştırıldığında risk grupları açısından farklılık saptanmadı.

MDS hastalarında D-UPSS'de prognoz hakkında daha iyi fikir sahibi olunabileceği ifade edilmekle beraber bizim çalışmamızda prognozu belirlemede D-UPSS'nin UPSS'ye bir üstünlük oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu durum hasta gruplarındaki sayı azlığı yanında hastalara uygulanan tedavi ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalar yapılması yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: miyelodisplastik sendrom, upss

**Şekil 1.** Tüm hastalar için sağ kalım**Şekil 2.** UPSS göre sağ kalım analizi**Şekil 3.** D-UPSS'e göre sağ kalım analizi

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

Abstract:0190

[S-19]

DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA SİTOKROM C OKSİDAZ, KATALAZ ENZİM AKTİVİTELERİNİN VE BAKIR SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Aysenur Bahadır¹, Erol Erduran¹, Orhan Değer², Yelda Birinci². ¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon

Amaç: Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) vakalarında mitokondriyal sitokrom C oksidaz (COX) ve katalaz (CAT) enzim aktivitelerini değerlendirmek.

Yöntem-Gereç: Grup 1(Kontrol): Hemoglobin (Hb) değeri normal, ferritin düzeyi 15 ng/ml ve transferrin saturasyonu (TS) %15'in üstünde;Grup 2 (DE): Hb değeri normal, ferritin düzeyi 15 ng/ml ve TS %15'in altında; Grup 3 (DEA): Hb değeri yaşa göre düşük, ferritin düzeyi 15 ng/ml ve TS %15'in altında olan 24 ay-17 yaş grubu vakalar çalışmaya alındı. Her grupta 70 vaka olmak üzere toplam 210 vaka çalışmaya alındı. Her vakadan bir kez kan örneği alındı, tüm vakaların serum bakır düzeyleri, lenfositlerin mitokondrilerinde CAT, COX enzim aktiviteleri çalışıldı.

Bulgular: Gruplar arası bakır düzeyleri, COX ve CAT enzim aktiviteleri karşılaştırıldı. Üç grup arasında CAT enzim aktivitesi arasında istatistiksel olarak fark gösterilemedi ($p=0,09$). Ancak sayısal olarak CAT enzim aktivitesi DEA'lı hastalarda daha düşük olarak saptandı. Bakır düzeyi kontrol grubuna göre DE ve DEA olan grupta yüksek olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile $p=0,000$, $p=0,000$). En yüksek bakır düzeyi DEA grubunda ölçüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEA grubunda COX enzim aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,029$). DE ile DEA grubu karşılaştırıldığında COX enzim aktivitesinin DEA olan grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$).

Tartışma: DE olan sıçanlarda divalan metal transporter 1 (DMT1) ve duodenal sitokrom b (Dcytb) genlerinin yüksek oranda eksprese edildiği ve karaciğer bakır düzeyinin arttığı izlenmiştir. Bu çalışmada DE durumunda bakır düzeyinin hücre içinde yüksek olmasının nedeninin enterositte bulunan DMT1'in bakır transportunu artırması olduğu düşünülmüştür (1,2). Normal diyetle beslenen sıçanların COX aktivitesinin DE olan sıçanların COX aktivitesinden farklı olmadığı, ancak bakır eksikliği olan sıçanlarda kontrol grubuna göre enzim aktivitesinde % 50 azalma olduğu izlenmiştir (3). Bizim çalışmamızda DE ve DEA'ne cevap olarak serum bakır düzeyinin ve bakır absorpsiyonunun artmasına bağlı olarak yapısında bakır bulunan COX enzim aktivitesinin arttığı düşünülmektedir. Ayrıca yapısında demir bulunan CAT enzim aktivitesi de azalmış izlenmiştir. Sonuç olarak DEA gelişmeden, DE durumunda da mitokondriyal enzimlerde etkilenme olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, katalaz, sitokrom c oksidaz

Abstract:0556

[S-20]

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNİN EL GÜCÜ VE EL İNCE MOTOR FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ. Arzu Akyay¹,

Gökçe Bozdoğan², İlkay Evrim Özden³. ¹S.B. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ünitesi, Elazığ, ²S.B. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gelişimi Ünitesi, Elazığ, ³S.B. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ünitesi, Elazığ

Amaç: Demir eksikliği anemisi çocuklarda en sık görülen kansızlık tipidir. Çocuklarda demir eksikliği anemisi ile motor fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde 9-17 yaş arası demir eksikliği anemisi tanısı olan çocukların demir tedavisi öncesi ve sonrası el kavrama gücü ve ince motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Temmuz 2012 - Temmuz 2013 tarihleri arasında demir eksikliği anemisi tanısı alan ve beraberinde başka bir hastalığı bulunmayan 9 yaş ve üzeri 26 hastanın anemi tedavisi öncesi "Lafayette Pediatric El Dinamometresi" ile el kavrama güçleri, "Jebsen Taylor El Fonksiyon Testi" ile el ince motor becerilerine bakıldı, aynı testler demir tedavisi verilip demir eksikliği anemisi düzeltildikten sonra tekrarlanarak hastalardaki el kavrama gücü ve ince motor fonksiyonlardaki değişiklikler paired t testi ile karşılaştırıldı. Hastalarda, Lafayette Pediatric El Dinamometresi'ni sıkabilmeleri ve Jebsen Taylor El Fonksiyon Testine adapte olabilmeleri için en az 6 yaşında olmaları, hemoglobinin <11.0 g/dl, ferritin <15 µg/L, transferrin saturasyonunun <%16 olması, demir eksikliği anemisi dışında başka bir hastalıklarının bulunmaması, elde doğuştan veya sonradan oluşmuş fonksiyon bozucu bir engelin olmaması şartları arandı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların demir tedavisi öncesi ve sonrası el gücü değerleri karşılaştırıldığında sağ el gücünde tedavi sonrası anlamlı yükselişin olduğu, sol el gücünün tedaviden etkilenmediği görüldü. El ince motor fonksiyonları değerlendirildiğinde, Jebsen Taylor el fonksiyon testinin her dört parametresinde de tedavi sonrasında anlamlı düzelme olduğu tespit edildi.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre demir eksikliği anemisi olan çocuklarda el gücünde ve el ince motor fonksiyonlarında azalma tespit edilmiş olup, demir eksikliği anemisinin tedavisi ile bu bozuklukların anlamlı şekilde düzeldiği tespit edilmiştir. Demir eksikliği anemisinin zihinsel, akademik ve büyüme üzerindeki etkileri yanında daha az bilinen el kas gücü ve ince motor fonksiyonları üzerindeki etkilerini bilmek ve demir eksikliği anemisini etkili ve hızlı şekilde düzeltmek okul çağındaki anemik çocukların el becerilerinin yeniden kazandırılması açısından önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, el kavrama gücü, el ince motor fonksiyonları

Tablo 1. Hastaların demir tedavisi öncesi ve sonrası el kas gücü ve ince motor becerilerinin karşılaştırılması

Parametre	Demir Tedavisi Öncesi Değerler	Demir Tedavisi Sonrası Değerler	p değeri
Hemoglobin	8.29±2.35	13.3±0.83	<0.001
Ferritin	2.96±1.75	17.8±5.13	<0.001
Sağ el gücü	18.03±4.49	19.75±4.82	<0.05
Sol el gücü	18.33±5.22	19.18±4.38	>0.05
Jebsen-Taylor Testi 1. parametre	4.77±2.96	3.53±0.41	<0.05
Jebsen-Taylor Testi 2. parametre	5.82±1.21	4.75±0.75	<0.05
Jebsen-Taylor Testi 3. parametre	2.15±0.54	1.69±0.26	<0.001
Jebsen-Taylor Testi 4. parametre	6.17±2.69	4.09±0.80	<0.001

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

Abstract:0479

[S-21]

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (ALLO-HKHN) YAPILAN HASTALARDA FUNGAL VE SİTOMEGALOVİRÜS (CMV) ENFEKSİYON GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ. Elif Berna Köksoy¹, Can Ateş², Mehmet Özen³, Önder Arslan³, Muhit Özcan³, Nahide Konuk³, Hamdi Akan³, Meral Beksaç³, Günhan Gürman³, Pervin Topçuoğlu³. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, ³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Profilaksi ve tedavi uygulamalarının gelişmelere rağmen, enfeksiyonlar hala, allo-HKHN sonrası morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli komplikasyonlardır. Allo-HKHN alıcılarında invazif fungal enfeksiyon (İFE) sıklığı giderek artmaktadır. Ayrıca CMV enfeksiyonu da allo-HKHN sonrası en sık görülen viral komplikasyondur. Allo-HKHN'de CMV-seropozitif alıcıların, CMV enfeksiyonu ve hastalığı gelişimi açısından en yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, allo-HKHN yapılan hastalarda İFE ve CMV enfeksiyonu gelişimindeki risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

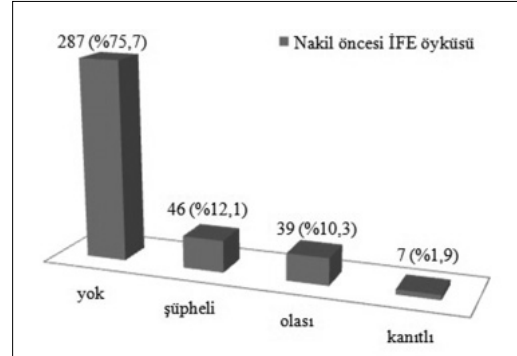
Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 01.06.2005-17.05.2012 tarihleri arasında Kliniğimiz Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde 370 hastaya uygulanan toplam 379 allo-HKHN'de, İFE ve CMV enfeksiyonu gelişimindeki nakil öncesi ve sonrası risk faktörleri araştırıldı. Allo-HKHN alıcı ve verici özellikleri ile nakil süreci ile ilgili veriler, geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: 379 allo-HKHN'nin 63'ünde (%16,6) EORTC/MSG kriterlerine göre olası/veyakanıtlı İFE gelişimi bulundu. İFE gelişimi için olası risk faktörlerinde yapılan tek değişkenli analizler sonucunda; miyeloablative ve azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri, GVHH profilaksisi; CMV enfeksiyonu gelişimi, gelişim sıklığı ve zamanı, trombosit engraftmanı, transplant-ilişkili ölüm (TİÖ) ile İFE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise; CMV enfeksiyonu varlığının, İFE gelişme riskini 3.66 kat arttırdığı (%95 GA: 1.696-7.937, p=0.001) ve trombosit engraftmanının olmamasının İFE riskini 2.45 kat arttırdığı (%95 GA: 1.043-5.785, p=0.040) gösterildi. CMV enfeksiyonu gelişimi 379 allo-HKHN'nin 243'ünde (%64,1) gözlemlendi. CMV enfeksiyonu gelişimi için olası risk faktörlerinde yapılan tek değişkenli analizler sonucunda; CMV enfeksiyonu gelişimi ile alıcı yaşı, verici yaşı, akut ve kronik GVHH; İFE gelişimi, nötrofil ve trombosit engraftmanı ile TİÖ zamanı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise bu parametreler anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, allo-HKHN alıcılarında; İFE gelişme riskini anlamlı olarak arttıran iki risk faktörü; CMV enfeksiyonu ve trombosit engraftmanının olmaması durumu olarak bulundu. İFE gelişimini yüksek olasılıkla öngörebilecek bu risk faktörlerinin tanınması, allo-HKHN sonrası İFE gelişimini önlemede hasta özellikleri bazında daha uygun stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Allo-HKHN alıcılarında TİÖ ile CMV enfeksiyonu arasında tek değişkenli analizde saptanan anlamlı ilişki (p<0,001); CMV enfeksiyonu gelişimi yönünden yakın

izlemin ve preemtif tedavi gereken yüksek riskli hastaların belirlenmesinin önemini göstermektedir.

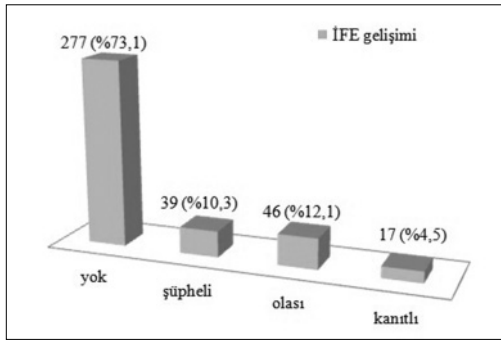
Anahtar kelimeler: İnvazif fungal enfeksiyon, Sitomegalovirüs, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli



Grafik 1: Allo-HKHN alıcılarında, nakil öncesi İFE öyküsü dağılımı

Tablo 1. Alıcı ve verici özellikleri ile nakil süreci ile ilgili özellikleri

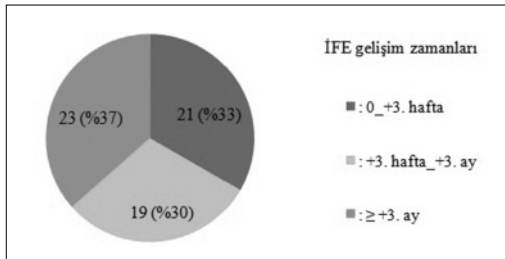
Değişkenler	n=379
Ortanca alıcı yaşı (dağılım aralığı), yıl	34 (16-67)
Alıcı cinsiyeti (Kadın/Erkek)	157 (%41,4) / 222 (%58,6)
Verici yaşı, yıl	
? 20 yaş	61 (%16)
20-45 yaş	216 (%57)
? 45 yaş	102 (%27)
Verici cinsiyeti	
Kadın	164 (%43)
Erkek	215 (%57)
Alıcı-verici arasında cinsiyet uyumsuzluğu	168 (%44,3)
Alıcı-verici arasında kan grubu uyumsuzluğu	164 (%43,3)
Tam	
Akut Lösemi	234 (%61,7)
Kronik Miyeloproliferatif Hastalık	46 (%12,1)
Lenfoproliferatif Hastalıklar	37 (%9,8)
Plazma Hücre Hastalıkları	5 (%1,3)
Kemik iliği Yetmezlikleri	56 (%14,8)
Diğer	1 (%0,3)
Verici tipi (Donör grubu uyumlu/uyumsuz)	
Akraba	306 (%80,7) (302/4)
Akraba dışı	73 (%19,3) (45/28)
Kök Hücre Kaynağı	
Çevre kanı	292 (%77)
Çevre kanı+Kemik iliği	5 (%1,3)
Kemik iliği	67 (%17,7)
Kordon kanı	15 (%4)
Hazırlık rejimi	
Miyeloablative/İndirgenmiş yoğunlukta	295 (%77,8) / 84 (%22,2)
TBI içeren/içermeyen	111 (%29,3) / 268 (%77,7)
ATG içeren/içermeyen	92 (%24,3) / 287 (%75,7)
GVHH Profilaksisi	
Kalsinörin inhibitörü+MTX	306 (%80,7)
Kalsinörin inhibitörü+MTX	62 (%16,4)
Diğer	11 (%2,9)
Mukozit	
Yok	103 (%27,2)
Hafif (0-1. derece)	132 (%34,8)
Ağır (3-4. derece)	144 (%38)



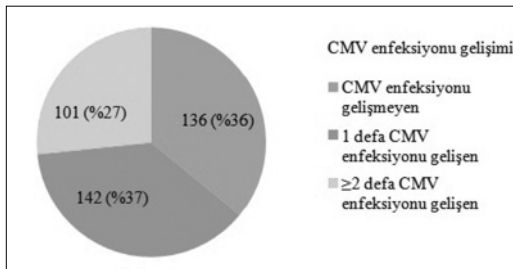
Grafik 2. Allo-HKHN alıcılarında İFE gelişimi

Tablo 1. Alıcı ve verici özellikleri ile nakil süreci ile ilgili özellikleri

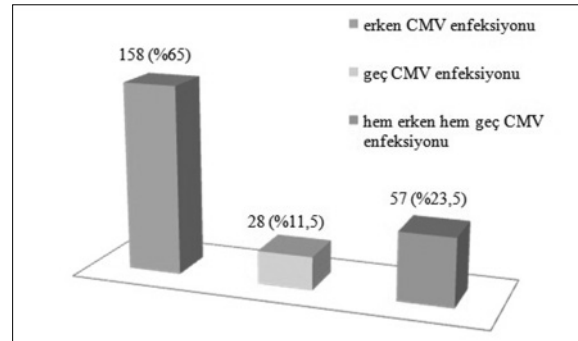
Değişkenler	n=379
Akut GVHH (n=363)	
Yok/Hafif (Derece 0-1)	266 (%73,2)
Ağır (Derece 2-4)	97 (%26,8)
Kronik GVHH (n=308)	
Yok	108 (%35,1)
Sınırlı	84 (%27,2)
Yaygın	116 (%37,7)
Engraftman Kinetikleri	
Nötrofil ($>0,5 \times 10^9/L$)	341 (%89,9)
Ortanca gün (Dağılım)	16 (5-59)
Trombosit ($>20 \times 10^9/L$)	321 (%84,7)
Ortanca gün (Dağılım)	14 (5-177)
CMV serostatusu	
CMV-seropozitif verici → CMV-seropozitif alıcı	338 (%89,21)
CMV-seropozitif verici → CMV-seronegatif alıcı	2 (%0,53)
CMV-seronegatif verici → CMV-seropozitif alıcı	38 (%10)
CMV-seronegatif verici → CMV-seronegatif alıcı	1 (%0,26)
Antifungal profilaksi	
Flukonazol	249 (%65,7)
Amfoterisin-B	53 (%14)
Vorikonazol	39 (%10,3)
İtrakonazol	33 (%8,7)
Kaspofungin	2 (%0,5)
Posakonazol	3 (%0,8)
TiÖ	
Erken (? 100 gün)	151 (%39,8)
Geç (> 100 gün)	63 (%16,6)
	88 (%23,2)



Grafik 3. Allo-HKHN alıcılarında İFE gelişim zamanları



Grafik 4. Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu gelişimi ve sıklığı



Grafik 5. Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu gelişim zamanları

Tablo 2. İFE gelişimi ve olası risk faktörlerinin ilişkisi

Olası risk faktörleri	İFE gelişimi		p değeri
	var	yok	
GVHH profilaksisi			0,001
Kalsinörin inhibitörü + MTX	45 (%71,4)	261 (%82,6)	
Kalsinörin inhibitörü + MMF	11 (%17,5)	51 (%16,1)	
Diğerleri	7 (%11,1)	4 (%1,3)	
Trombosit engraftmanı			0,04
Olma durumu	48 (%76,2)	273 (%86,4)	
Olama durumu	15 (%23,8)	43 (%13,6)	
CMV enfeksiyonu gelişimi			0,002
Olması durumu	51 (%81)	192 (%60,8)	
Olması durumu	12 (%19)	124 (%39,2)	
CMV enfeksiyon sıklığı			<0,001
0	12 (%19)	124 (%39,2)	
1	21 (%33,3)	121 (%38,3)	
≥2	30 (%47,6)	71 (%22,5)	
CMV enfeksiyonu gelişim zamanı			0,002
CMV enfeksiyonu gelişmemesi	12 (%19)	124 (%39,2)	
Erken CMV enfeksiyonu gelişmesi	27 (%42,9)	131 (%41,5)	
Geç CMV enfeksiyonu gelişmesi	7 (%11,1)	21 (%6,6)	
Hem erken hem geç CMV enfeksiyonu gelişmesi	17 (%27)	40 (%12,7)	
Allo-HKHN sonrası ölüm			<0,001
Yaşayan hastalar	12 (%19)	167 (%52,8)	
Ölen hastalar	51 (%81)	149 (%47,2)	

Tablo 3. İFE gelişimindeki risk faktörleri

Parametreler	Tek değişkenli			
	analiz	Çok değişkenli analiz		
	p değeri	OO	%95 GA	p değeri
CMV enfeksiyonu gelişimi	0,002	3,6	1,696-7,937	0,001
Trombosit engraftmanının olmaması	0,04	2,5	1,043-5,785	0,04

Tablo 4. CMV enfeksiyonu gelişimi ve olası risk faktörlerinin ilişkisi

Olası risk faktörleri	CMV enfeksiyonu gelişimi		p değeri
	var	yok	
Alıcı yaşı			0,003
<34 yaş	104 (%42,8)	80 (%58,8)	
≥34 yaş	139 (%57,2)	56 (%41,2)	
Verici yaşı			0,03
≥20 yaş	31 (%12,8)	30 (%22,1)	
20-45 yaş	141 (%58)	75 (%55,1)	
≥45 yaş	71 (%29,2)	31 (%22,8)	
Alıcı GVHH			<0,001
Hafif	163 (%68,2)	103 (%83,1)	
Ağır	76 (%31,8)	21 (%16,9)	
Kronik GVHH			<0,001
Gelişmeyenler	68 (%31,3)	40 (%44)	
Sınırlı	56 (%25,8)	28 (%30,8)	
Yaygın	93 (%42,9)	23 (%25,2)	
Nötrofil engraftmanı			<0,001
Olma durumu	230 (%94,7)	111 (%81,6)	
Olmanma durumu	13 (%5,3)	25 (%18,4)	
Trombosit engraftmanı			<0,001
Olma durumu	220 (%90,5)	101 (%74,3)	
İFE gelişimi			0,002
Olası ve/veya kanıtı İFE gelişimi	51 (%21)	12 (%8,8)	
Olmanması ile şüpheli İFE durumu	192 (%79)	124 (%91,2)	
TİÖ zamanı			<0,001
< 100 gün	23 (%23,7)	40 (%74,1)	
>100 gün	74 (%76,3)	14 (%25,9)	

Tablo 5. CMV seropozitifliğine göre CMV enfeksiyon sıklığı dağılımı

	sayı	%	CMV enfeksiyon sıklığı (%)
CMV-seropozitif alıcı	376	99,2	64,4
CMV-seronegatif alıcı	3	0,8	33,3
CMV-seropozitif verici	340	89,7	63,2
CMV-seronegatif verici	39	10,3	71,8*

Abstract:0365

[S-22]

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA İNVAZİF FÜNGAL ENFEKSİYONLAR: KEMOTERAPİYE NE ZAMAN YENİDEN BAŞLANMALI?.

Özlem Tüfekçi¹, Şebnem Yılmaz¹, Fatma Demir Yenigülbüz¹, Erdem Şimşek², Tuba Hilkey Karapınar¹, Gülersu İrken¹, Hale Ören¹.

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

Giriş: İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) akut lösemili çocuklarda hayatı tehdit eden ciddi problemlerden biridir. Hızlı ve etkin antifungal tedavinin sağ kalım için büyük önem taşıdığı bu hastalarda İFE nedeni ile ara verilen kemoterapinin ne zaman başlanacağı ise net değildir.

Amaç: Bu çalışmada İFE tanısı almış akut lösemili çocuklarda klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarını tanımlamak ve kemoterapinin yeniden güvenle başlanabileceği zamanı belirlemek amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Kliniğimizde 2001-2013 yılları arasında akut lösemi tanısı almış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve İFE tanısı almış olanlara ait bilgiler toplanmıştır.

Bulgular: İFE 174 akut lösemili hastanın 25'inde (%14) saptanmıştı. Bu hastalardan 17'si (%68) ALL, 8'i (%32) AML tanısını almıştı ve tümü primer antifungal

profilaksi olarak oral flukonazol kullanılmaktaydı. Ortanca yaş 12 yıl (0,7-17,5 yıl) idi. Kemoterapinin indüksiyon fazında 9 (%36) hasta, konsolidasyon fazında 14 (56%) hasta, idame fazında 2 hasta (%8) İFE tanısı almıştı ve toplam 18 (%72) hasta tanı sırasında tam remisyondaydı. Lösemi tanısı ile İFE tanısı arasındaki ortalama zaman süresi 122 gündü (15-305 gün). Mutlak nötrofil sayısı %86 hastada 500/mm³ altındaydı. Ortanca nötropeni süresi 13 gündü (0-47 gün). Yirmibeş hastadan 22'sinde izole pulmoner İFE, bir hastada izole orbitoserebral aspergilloz bir hastada orbitoserebral ve pulmoner Mucor ve aspergilloz enfeksiyonu beraber, bir hastada da Candida kefir enfeksiyonu mevcuttu. Orbitoserebral İFE tanısı alan iki hastanın cerrahiye gitmesi gerekti. Akciğer tomografisinde en sık rastlanan bulgu tipik parankimal nodüllerdi. Galaktomannan antijenemi 21 hastada bakılmış ve bunlardan 9'unda (%42) pozitif saptanmıştı. İFE 4 (%16) hastada 'kanıtlanmış', 7 (%28) hastada 'yüksek olası', 14 (%56) hastada ise 'olası' olarak tanımlanmıştı. Kemoterapiye ara verme süresi ortalama 27 gündü (0-57 gün). Kemoterapi 3 hastada, refrakter/progresif primer hastalık nedeniyle yeniden başlanmamıştı. Kemoterapinin yeniden başlandığı 22 hastada, kemoterapiye ara verme süresi 5 (%23) hastada 0-14 gün, 6 (%27) hastada 15-28 gün arasındaydı. Toplamda hastaların %50'sinde kemoterapiye 4 haftadan önce başlandı ve bu hastaların hiçbirinde İFE tekrarı görülmedi. İFE, vorikonazol, amfoterisin-B, kaspofungin, posakonazol ile tek başına ya da kombine olarak başarı ile tedavi edildi. Tüm hastalara sekonder profilaksi olarak vorikonazol, itrakonazol ya da posakonazol verildi. Hastaların hiçbirinde İFE'ye bağlı ölüm gerçekleşmedi.

Tartışma/Sonuç: Akut lösemi hastalarında, akılcı tedavi yaklaşımlarıyla etkin antifungal tedavinin ivedilikle başlanması İFE'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Bulgularımız, klinik duruma bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber, bu hastalarda kemoterapinin bir kaç hafta içinde güvenle yeniden başlanabileceğini ve İFE tekrarının sekonder profilaksi ile önlenilebileceğini destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, invaziv fungal enfeksiyon

Tablo 1. İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı alan 25 hastaya ait özellikler

Özellikler	
Ortanca yaş, yıl	12 (0.7-17.5)
Cinsiyet	
Kadın (%)	17 (68)
Erkek (%)	8 (32)
Başlangıç tanısı (n=25)	
ALL (%)	17 (68)
AML (%)	8 (32)
Tedavi fazı	
İndüksiyon	9(36)
Konsolidasyon	14(56)
İdame	2(8)
Predispozan faktörler(n=25)	
Steroid tedavisi(%)	21(84)
ANS<500(%)	22(88)
Santral venöz kateter (%)	16(64)
Ortanca nötropeni süresi,gün	13 (0-47)
Semptom varlığı (n=25)	
Ateş (%)	25 (100)
Öksürük (%)	15 (60)
Göğüs ağrısı (%)	8 (32)

Tablo 2. Fungal enfeksiyonlar: Etiyoloji, izole edilen ajan sayısı, enfeksiyon yerleri

Etiyoloji	İzole edilen ajan sayısı	Enfeksiyon yeri
Kanıtlanmış maya/küf enfeksiyonu (n=4)*		
<i>Candida kefyr</i>	1	Kan
<i>Trichosporon spp.</i>	1	Akciğer
<i>Aspergillus spp.</i>	2	Orbitoserebral
<i>Mucor</i>	1	Orbitoserebral
Yüksek olasılıklı küf enfeksiyonu (n=7)*		
<i>Aspergillus spp.</i>	7	Akciğer
Olası küf enfeksiyonu (n=14)		
	14	Akciğer

*: Bir hastada orbitoserebral ve pulmoner mukor ve aspergilloz enfeksiyonu beraber görülmüştür.
 ‡: Galactomannan bu hastaların tümünde pozitif saptanmıştır.

Abstract:0271

[S-23]

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ OLGULARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Kemalettin Özden¹, Zülal Özkurt¹, Serpil Erol², Mehmet Parlak¹. ¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, ²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Amaç: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) kene ısırığı, hayvanların ve hasta kişilerin kan ve vücut sıvılarıyla direkt temas yoluyla bulaşabilen ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kas ağrısı, hematolojik değişiklikler ve özellikle cilt-mukoza kanamaları ile seyreden viral bir hastalıktır. Hastalık Karadeniz Bölgesinin güneyi ile İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinin kuzey kesimleri arasında geniş bir coğrafi alanda görülmektedir. Bu çalışma, KKKA olgularında görülen hematolojik değişiklikleri ve bunların mortalite ile ilişkisini irdelemeyi amaçlamıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma kapsamına 2005-2010 yılları arasında hastanemize başvuran ve yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 278 erişkin hasta dahil edildi. Bu çalışmada KKKA olgularının demografik özellikleri ve laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların kesin tanıları, serumda IgM antikor pozitifliği ve/ya da RT-PCR testi ile konuldu.

Bulgular: Toplam 278 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 148'i (%53.2) erkek, 130'u (%46.8) ise kadındı. Ortalama yaş kadın hastalarda 48.9 (17-84), erkek hastalarda 48.7 (18-92) olarak bulundu. Hastaların 265'i (%95.3) tamamen iyileşerek taburcu edilirken, 13 (%4.7) olgu mortalite ile sonuçlandı. Olguların 61'inde (%21.9) kanama tespit edildi. Laboratuvar sonuçlarına bakıldığında, hastaların 272'sinde (%97.8) trombositopeni, 261'inde (%93.9) lökopeni, 54'ünde (%19.4) uzamış PT ve 117'sinde de (%42.1) uzamış aPTT değerleri tespit edildi. Fatal olgular ile sağ kalan olgular arasında yapılan istatistiksel analizde, yüksek LDH (p=0.000), CPK (p=0.008), AST (p=0.000) ve ALT (p=0.000) düzeyleri ile anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi. Ayrıca uzamış PT (p=0.000) ve uzamış aPTT (p=0.000) değerleri de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Trombosit değerleri ölen hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.000). Laboratuvar verileri Tablo 1'de bir arada verilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada yüksek ALT, AST, LDH, CPK, PT ve aPTT değerleri ile düşük trombosit değerlerinin KKKA hastalığında kötü prognostik göstergeler olduğu

saptanmıştır. Ateş ve trombositopeni ile seyreden olgular riskli bölgeye seyahat ve riskli temas öyküsü açısından sorgulanmalı ve ayırıcı tanı içerisinde KKKA hastalığı da düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, lökopeni, trombositopeni

Tablo 1. Sağ kalan olgular ve fatal olguların temel parametreleri ile laboratuvar değerleri

	Sağ kalan olgular (n=265), %, mean±SD	Fatal olgular (n=13), %, mean±SD	p
Yaş, yıl	48±18	62±13	0.007
Cinsiyet, erkek	141 (%53.2)	7 (%53.8)	0.964
Ateş	246 (%92.8)	12 (%92.3)	0.943
Hepatomegali	87 (%32.8)	2 (%15.4)	0.188
Splenomegali	37 (%13.9)	1 (%7.7)	0.521
Kanama	52 (%19.6)	9 (%69.2)	0.000
Trombosit sayısı	54241±37893	15615±7467	0.000
Beyaz küre sayısı	2124±1426	2500±2277	0.965
PT	14.4±1.9	20.3±5.5	0.000
aPTT	35.9±9.9	53±16.8	0.000
AST düzeyi, U/l	329±484	3196±3954	0.000
ALT düzeyi, U/l	177±218	1194±1313	0.000
LDH düzeyi, U/l	801±661	5136±4205	0.000
CPK düzeyi, U/l	1003±2157	1972±2481	0.008

Abstract:0263

[S-24]

PEDİATRİK FEBRİL NÖTROPENİDE 20 YILLIK DENEYİM: TEK MERKEZ SONUÇLARI. Rejin Kebudi¹, Ömer Görgün², Başak Koç², Bülent Zülfiyar¹, Tiraje Celkan³, Hilmi Apak³, Gül Nihal Özdemir³, Nezahat Gürler⁴. ¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı; ²İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı; ³İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı; ⁴İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı; ⁵İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Febril nötropeni (FNP), kanserli çocukların tedavisi sırasında karşılaşılan en sık yan etkilerden biridir. Bu çalışmayla İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji servisinde febril nötropeni tedavi sonuçlarımızı irdelemeyi amaçladık.

Yöntem: 1990-1993 arası ikili antibiyotik (mezlosilin+amikasin), 1994 sonrası yıllarda ampirik tedavi olarak tekli antibiyotik kullanılmıştır: ceftazidime (1994-95-grupA), ceftazidime vs. cefoperazone-sulbactam (randomize=R) (1996-1997-grupB); ceftazidime vs. sefepim (R) (1998-grup C); sefepim vs. tikarsillin-klavulanik asid (R pilot)(2000) ve sefepim vs. piperasilin-tazobaktam (group D-2001). 2002 sonrası, sefepim kullanılmıştır. 2002-grup E 84 FNP atağının sonuçları, 2011-grup F olarak takip edilen 70 FNP atağının sonuçları ve 2012-grup G olarak takip edilen 64 FNP atağının sonuçları ile, grup A-D sonuçları da birbirleri arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 440 FNP atağının ortanca nötropeni süresi 6 gündü (2-46). Gruplar arasında (B-G) derin nötropeni (% Mutlak nötrofil sayısı MNS< 100/mm³) görülme sıklığı

sırasıyla 25,56,75,66,83,73% oranlarında tespit edilmiştir. FNP atakları sırasında 1997 sonrası hiç ölüm görülmemiştir. Gruplar içinde antibiyotik değişikliği 24-38 % oranında yapılmıştır. Klinik olarak 34-80% oranında kanıtlanmış enfeksiyon saptanırken, 2002 öncesinde mikrobiyolojik olarak 25 % üreme saptanmış, bu oran 2011'de 31 %, 2012'de 17 % olarak tespit edilmiştir. Pseudomonas enfeksiyonu 1994 öncesi tüm üremelerin %7'sinde saptanırken, 2002'de 1%'e düşmüş, 2011'de ise tekrar 7.5%'a yükselmiştir. 1998 öncesi Gram (-) bakteri üremesi daha sık görülürken, sonraki yıllarda azalmış ancak 2011 yılında dramatik olarak tekrar yükselme göstermiş ve 2012'de görülmemiştir. FNP atakları sırasında ampirik tedavilere aminoglikozitler %25 oranında, glikopeptitler 12% oranında, antifungaller 7% oranında ilave edilmiştir.

Sonuç: FNP tedavisinde, birçok hasta MNS < 100/mm³ ile yatırılmasına rağmen, tekli antibiyotik tedavisi ile yeterli tedavi sağlanmıştır. Yıllar içerisinde anlamlı derecede azalmış olan Gram negatif ve Pseudomonas cinsi bakteriler 2011 yılı itibarıyla yükselme eğilimine girmiştir ancak 2012 yılında tekrar düşüş gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: febril nötropeni, monoterapi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Abstract:0211

[S-25]

MENSTRUAL DÖNGÜ VE MALNÜTRİSYONA BAĞLI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ HASTALARINDA TROMBOSİT AKTİVASYONLARININ VE TROMBOSİT YÜZEY BELİRTEÇLERİNİN ANTİJEN BAĞLAMA KAPASİTELERİNİN BELİRLENMESİ. Özgür Albayrak¹, Fatma Tuba Akdeniz², Gülderen Yanıkkaya Demirel³, Süleyman Sami Kartı⁴. ¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarı, ²Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarı, ³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, ⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Demir Eksikliği Anemisi (DEA), en yaygın görülen anemi tipidir ve en yüksek prevalans, gelişmekte olan ülkelerde, malnütrisyon ve menstrual döngüye bağlı olarak kadınlarda görülür. Hipotezimiz, demir eksikliği anemisinin, trombosit aktivasyon ve fonksiyonlarına etkisi olacağı yönündedir. Bu çalışmada trombosit aktivasyonu ve trombosit yüzey almaçlarının antijen bağlama kapasiteleri (ABK) DEA olgularında incelenmiştir.

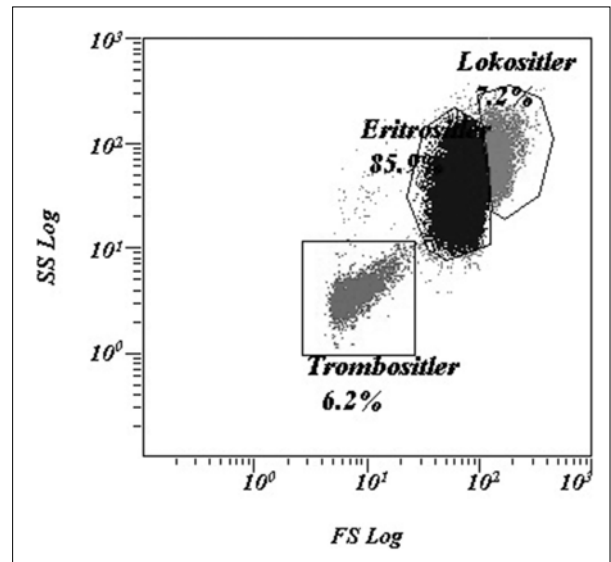
Materyal ve Metotlar: 16-50 yaş arası otuz beş yeni teşhis DEA hastası kadınlar ve on sekiz sağlıklı kadın gönüllüler çalışmaya dâhil edilmiştir. Trombosit aktivasyonları ve ABK'leri akan hücre ölçer ile tam kan immünoenotipleme metodu ile yapılmıştır. Trombosit aktivasyonları anti-CD62P ve anti-CD63 monoklonal antikorları ile belirlenmiştir. Yüzey belirteçlerinin ABK'leri anti-CD41-CD61-CD42b-CD62P-CD63 monoklonal antikorları ve QIFI Kit FITC ve QuantiBRITE PE fluoresans kantifikasyon kitleri ile ölçülmüştür.

Bulgular: CD62P (p<0,0001) ve CD63 (p=0,0204) immünoenotipleme sonucunda DEA hastalarında, sağlıklı kontrollere göre trombosit aktivasyonu gözlenmişse de, CD62P (p=0,2598) ve CD63 (p=0,9850) ABK'lerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Sağlıklı kontrollerin CD41 (p<0,0001), CD61 (p<0,0001) ve CD42b (p=0,0003)

yüzey belirteçleri ABK'lerinde ise DEA hastalarına belirgin bir artış gözlenmiştir.

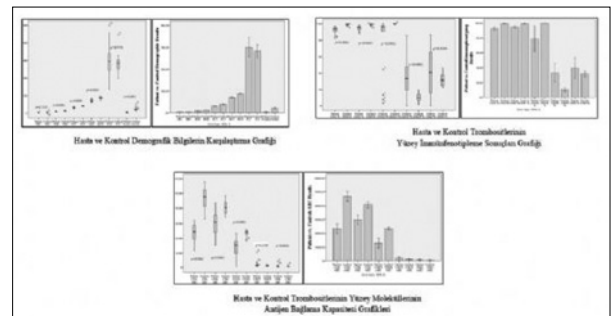
Sonuç: DEA hastalarında aktive trombosit popülasyonunun artmasının aksine, CD41/CD61 Fibrinojen bağlama kompleksi (FBK) ve CD42b von Willebrand Faktör Reseptörü (vWFr) ABK'leri DEA hastalarında düşüş göstermiştir. Ayrıca yine trombosit aktivasyonunun aksine, DEA hastalarında CD62P ve CD63 ABK'lerinde kontrollere göre belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Bu sonuçlar bize DEA hastalarında fonksiyonel demir yoksunluğuna bağlı olarak CD41/CD61 (FBK), CD42b (vWFr) ve trombosit aktivasyon belirteçlerinde konformasyonel bazı değişiklikler, bu değişikliklerin protein yapısındaki aktif bağlanma bölgelerinde farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Bu mekanizmaların ortaya çıkarılması için araştırmalarımız moleküler düzeyde çalışmalarla sürdürülmektedir.

Anahtar kelimeler: DEA, Trombositler, Akan Hücre Ölçer

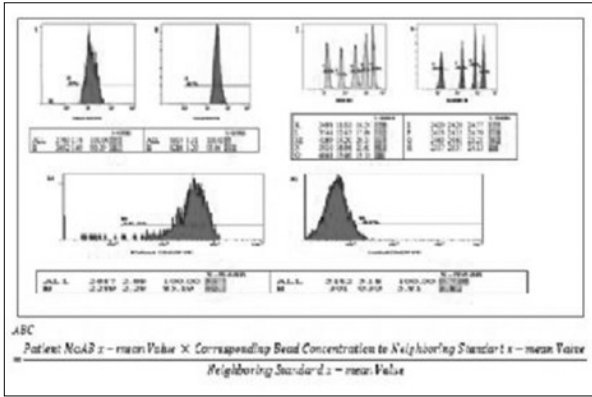


Şekil 1. Akan hücre ölçer ile trombosit popülasyonunun tam kan içerisinde belirlenmesi

Bu şekilde trombosit popülasyonunu tam kan içerisinde akan hücre ölçer ile nasıl belirlediğimiz görülmektedir.



Şekil 2. Hasta ve kontrollerin demografik bilgiler, trombosit yüzey immünoenotipleme ve antijen bağlama kapasiteleri sonuçları grafikleri



Şekil 3. Trombosit yüzey belirteçlerinin antijen bağlama kapasitelerinin ölçülmesi için kullanılan kitlerin kalibrasyon grafikleri

Tablo 1. Kontrol ve Hasta Demografik Bilgileri

	RBC x 106 hücre/ μ l	HGB g/dl	HCT %	MCV fl/hücre	PLT x 103 hücre/ μ l	Ferritin ng/ml
Hastalar n=35	4.386 x 106 $\pm$ 0.09	8.98 $\pm$ 0.27	30.28 $\pm$ 0.69	69.54 $\pm$ 1.26	299.02 x 103 $\pm$ 16.06	8.202 $\pm$ 3.94
Kontroller n=18	4.56 x 106 $\pm$ 0.098	13.07 $\pm$ 0.2	39.37 $\pm$ 0.57	87.2 $\pm$ 1.32	288.05 x 103 $\pm$ 13.03	22.05 $\pm$ 4.30
p	0,3241	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,5478	<0,0001

Bu tabloda çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrollerin demografik bilgileri karşılaştırılmıştır

Tablo 2. Hasta ve Kontrollerin Trombosit Yüzey İmmüfenotipleme Sonuçları

	CD41 %	CD61 %	CD42b %	CD62P %	CD63 %
Hastalar n=35	93.83 $\pm$ 0.65	94.62 $\pm$ 0.63	88.22 $\pm$ 4.5	34 $\pm$ 3.6	42.96 $\pm$ 4.07
Kontroller n=18	99.09 $\pm$ 0.14	98.94 $\pm$ 0.14	99.78 $\pm$ 0.05	10.24 $\pm$ 1.27	31.61 $\pm$ 1.78
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0204

Bu tabloda Hastaların ve Kontrollerin trombosit immüfenotipleme sonuçları karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Hasta ve Kontrollerin Trombosit Yüzey Reseptörlerinin Antijen Bağlama Kapasiteleri (ABK) Sonuçları

	CD41 ABK	CD61 ABK	CD42b ABK	CD62P ABK	CD63 ABK
Hastalar n=35	23366.36 $\pm$ 1259.15	31684.35 $\pm$ 1089.08	17039.68 $\pm$ 1241.4	1631.80 $\pm$ 293.28	782.21 $\pm$ 104.85
Kontroller n=18	46772.45 $\pm$ 1705.94	40723.64 $\pm$ 1003.28	23345.90 $\pm$ 515.16	1150.92 $\pm$ 117.5	708.15 $\pm$ 73.05
p	<0,0001	<0,0001	0,0003	0,2598	0,9850

Abstract:0571

[S-26]

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM (AHUS)'DA KOMPLEMAN YOLAĞI MUTASYONLARININ ANALİZİ. Veysel Sabri Hançer¹, Serkan Güvenç¹, Fehmi Hindilerden², Murat Büyükoğlu³, Reyhan Diz Küçükaya². ¹*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı*, ²*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*, ³*Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi*

Giriş: Hemolitik üremik sendrom (HÜS) erken yaştaki çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olup, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve

akut nefropatiyle karakterize bir hastalıktır. Hastalığın nedeni çok iyi bilinmemekle birlikte, oluşumunda genetik ve infeksiyöz etkenler rol oynar. Atipik HÜS, ishal şikayetinin bulunmaması ile HÜS'den ayrılır. aHÜS vakaları bulunan ailelerde, kompleman sisteminin bozuklukları gözlenmiştir. Literatürde hem kompleman düzenleyici genlerdeki (CFH, CFI, MCP) aktiviteyi azaltan mutasyonlar, hem de kompleman aktivatör proteinleri kodlayan genlerdeki (C3 ve CFB) fonksiyon kazanım mutasyonları aHÜS ile ilişkilendirilmiştir. aHÜS'da renal transplantasyon sonrasında nüks riski % 50 iken, CFH veya CFI mutasyonuna sahip hastalarda bu oran % 80-85'e ulaşmaktadır. Bu nedenle AHUS olgularında mutasyon analizi hayati önem taşımaktadır.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya aHÜS tanısıyla takip edilen pediatrik olgular ve son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle böbrek transplantasyonu planlanan ve böbrek biyopsisinde trombotik mikroanjyopati bulguları olan erişkin bireylerden oluşan toplam 116 birey dahil edildi. Periferik kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu gerçekleştirilip CFH, CFI, CFB ve MCP genlerinin tüm eksonları PCR ile çoğaltılıp Sanger'in dizileme yöntemi ile analiz edildi. Çalışmamızda aHÜS şüphesiyle gönderilen olguların % 25 inde kompleman yolağını ilgilendiren bir mutasyon gösterilmiştir, hasta grubunun %74'ünde ise tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Çalışmamızda sadece CFH ve CFI genlerinde mutasyon gösterilmiş, CFB ve MCP genlerinde mutasyona rastlanmamıştır. Hastalarımızda gösterilen mutasyonların bir kısmı literatürde daha önce tanımlanmış olan mutasyonlardır: CFH p.S1191L, p.V1197A ve p.G1204E, CFI p.R448H, D401N. AHUS hastalarımızın bir kısmında daha önce tanımlanmamış mutasyonlar (CFH p.C309R, p.C320R, p.R406C, p.K424R ve p.D947N CFI p.E26K, p.P83T, p.F476L ve p.K441R) gösterilmiştir. In silico analizler, bu mutasyonların çoğunun aktiviteye etkisi olacağını göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmada AHUS hastalarında sorumlu mutasyonların gösterilmesi amaçlanmıştır. Analiz sonuçlarımız, aHÜS gelişimi için en az 1 tek nokta polimorfizmi (SNP; H402Y, V62I veya E936D) ve nadir 1 mutasyon varlığının gerektiğini işaret etmektedir. Saptanan tanımlı mutasyonlar dışında, hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen yeni mutasyonlar gösterilmiştir. Bundan sonraki basamakta yeni tanımlanan bu mutasyonların fonksiyonel etkilerinin gösterilmesi hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: hemolitik üremik sendrom, kompleman sistemi, mutasyon

Abstract:0237

[S-27]

KANSER VE TROMBOZ. Simge Erdem¹, Muhlis Cem Ar², Rıza Umar Gürsu³. ¹*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği*, ²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*, ³*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği*

Giriş: Kanser, tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Gerek kanserin kendisi gerekse kanser tedavisinde kullanılan yöntemler (kemoterapi, radyoterapi, v.b.) venöz tromboemboli (VTE) gelişmesi açısından risk yaratmaktadır. Yapılan çalışmalar kanserli hastalarda tümörün yeri, histolojisi, metastaz yapısı yapılmadığı, seçilen tedavi yöntemi gibi değişkenlerle VTE sıklığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. VTE, kanserli hastalarda

önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tromboz gelişmesi kanser tedavisinin gecikmesine, verilen antikoagülanlar kanama gibi ek komplikasyonlar oluşmasına yol açabilir.

Alok A. Khorana ve arkadaşları, 2008 yılında yayınladıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar değerlerine dayanan, kanser ilişkili VTE riskini öngören bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (Tablo 1). Bu skorlamaya göre yüksek riskli olan hastalara tromboprofilaksi önermektedirler.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Khorana tromboz skorlamasının kanserli hastalarda VTE gelişme riskini öngörme potansiyelinin prospektif olarak araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji Polikliniği'nde Ağustos 2012'den itibaren kanser tanısı alan ve ayaktan kemoterapi başlanan 105 hasta prospektif olarak dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında Khorana risk skorları hesaplanan hastalar daha sonra tromboz gelişimi açısından takibe alınmıştır. Hastalarda klinik şüphe olması durumunda görüntüleme ve diğer laboratuvar tetkikleriyle VTE varlığı araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Toplam 8 hastada kanser tanısını takiben tromboz saptanmıştır. Tanıdan tromboza kadar geçen süre ortalama 2,5 aydır (1-4 ay). Trombozların 5 tanesi venöz, 3 tanesi arteriyel yerleşimlidir. Tromboz görülen ve görülmeyen hastalarda ortalama Khorana skoru sırasıyla 1,5 ve 1 olarak bulunmuştur. Skorlar arasında istatistiksel anlamlı olacak düzeyde bir fark tespit edilememiştir (p=0,13). Radyoterapi görmek, cerrahi öyküsü tromboz riskini artırmış görünmektedir.

Sonuç ve Tartışma: VTE'nin olumsuz sonuçlarını azaltabilmek için kanserli hastalar içinden yüksek risk altında olanların ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır. Ayaktan tedavi gören kanser hastalarında semptomatik VTE riski yaklaşık olarak %5 ile %7 arasındadır. Bu oran, tromboprofilaksiden yarar gördüğü gösterilen kanseri olmayan yüksek riskli hastalarla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da tromboz gözlenen hasta oranı %7,6 bulunmuştur. Khorana risk skorlamasının bizim çalışmamızda yüksek riskli hasta grubunu ayırt edememiş olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına, yatarak tedavi edilen kanserli hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olmasına ve izlem süresinin kısalığına (ortalama 6 ay) bağlanabilir.

Anahtar kelimeler: tromboz risk skoru, venöz tromboemboli

Tablo 1. Khorana tromboz skoru

Hasta Özellikleri	Risk Skoru
Kanserlin yeri	2
Çok yüksek risk: mide, pankreas	1
Yüksek risk: akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis	
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
Kemoterapi öncesi hemoglobin düzeyi $< 10\text{g/dl}$ ve/veya eritropoiez uyancı ilaçların kullanılması	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı $> 11000/\text{mm}^3$	1
Beden kitle indeksi $\geq 35\text{kg/m}^2$	1
Yüksek risk skoru, ≥ 3 ; orta risk skoru, 1-2; düşük risk skoru, 0	

Tablo 2. Hasta özellikleri

Hasta sayısı	105
Yaş (yıl)	55,92 $\pm$ 11,48
Cinsiyet (E/K)	31/74
Evre (erken/metastatik)	66/39
ECOG (medyan [aralık])	1 [0-3]
Radyoterapi gören hasta (n,%)	38 (%36,2)
Hormon tedavisi alan hasta (n,%)	22 (%21)
Cerrahi uygulanan hasta (n,%)	79 (%75,2)
Tam yanıt alınan hasta (n,%)	65 (%61,9)
Nüks görülen hasta (n,%)	10 (%9,5)
Kateter takılmış olan hasta (n,%)	23 (%21,9)
Tromboz gelişen hasta (n,%)	8 (%7,6)
Venöz/arteriyel	5/3
Tanıdan tromboza kadar geçen süre (ay, medyan [aralık])	2,5 [1-4]
Tromboz skoru (medyan, [aralık])	1 [0-4]
Eşlik eden hastalık (var/yok)	46/59
Tanıda hemoglobin (g/dl)	12,21 $\pm$ 1,53
Tanıda lökosit (/mm ³)	8081,90 $\pm$ 2521,95
Tanıda trombosit (/mm ³)	353866,70 $\pm$ 140933,10
Tanıda LDL (mg/dl)	130,61 $\pm$ 42,60
Tanıda total kolesterol (mg/dl)	210,01 $\pm$ 46,45
Tanıda trigliserit (mg/dl)	142,77 $\pm$ 61,70
Tanıda CRP (mg/dl)	1,55 $\pm$ 2,41
Tanıda D-dimer (mg/dl)	2,05 $\pm$ 2,90
Tanıda VKİ	28,27 $\pm$ 5,06
Progresyonsuz sağ kalım (ay)	13,06 $\pm$ 18,64
Toplam sağ kalım (ay)	13,86 $\pm$ 20,16
Son durum (ölü/sağ)	6/99 [%5,7/%94,3]

VKİ, vücut kitle indeksi; ECOG, eastern cooperative oncology group performans skoru

Abstract:0464

[S-28]

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI ÇOCUK HASTALARIN PLAZMA MİKRORNA PROFİLLEMESİ. Ali Bay¹, Enes Coşkun¹, Serdar Öztuzcu², Sercan Ergun², Fatih Yılmaz¹, Elif Aktekin¹. ¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, ²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Giriş: İmmun trombositopenik purpura (ITP) çocukluk çağında sık görülen edinsel, otoimmün kanama bozukluğudur. Mikro RNA'lar dolaşımda ve hücrelerde bulunan protein sentez ve regülasyonunda rolü olan küçük RNA'lardır.

Amaç: Bu çalışmada ITP'li çocuklarla sağlıklı çocukların plazma miRNA ekspresyon seviyelerini kıyaslayarak çocukluk çağı ITP'si için bir birbiyomarker belirlemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Gaziantep Pediatrik hematoloji ve onkoloji bölümünce Temmuz 2011 yılından itibaren takibe alınan 86 ITP'li hasta ve 56 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. 86 ITP'li hastanın 43 tanesi akut ITP diğer 43 tanesi de kronik ITP olarak iki grupta değerlendirildi. RT-PCR (qRT-PCR) tekniğiyle 379 miRNA'nın plazma

ekspresyon seviyeleri araştırıldı ve akut, kronik ITP ve kontrol grupları arasında kıyaslandı. Her mikro RNA analiz çipindeki ayrı ayrı üç grubun ham ct değerlerinin ortalaması referans gen değeri olarak kabul edilip, normalizasyon bu değere göre yapıldı.

Bulgular: Araştırılan mikroRNA'ların 7 tanesinde ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (miR-302c-3p, miR-483-5p, miR-410, miR-544a, miR-302a-3p, miR-223-3p, miR-597). miR-302c-3p ve miR-483-5p'nin her üç grupta da ekspresyon oranları %95'in, miR-410'nunki %75'in, miR-544, miR-302a-3p, miR-223-3p'ninki ise %40'in üzerinde bulundu.

Sonuç: Akut, kronik ITP'li ve sağlıklı çocukların plazma miRNA seviyeleri arasındaki anlamlı farklılıkların tespiti, hastalığın seyrinin öngörülmesinde, etyopatogenezinin belirlenmesinde ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde faydalı bilgiler sunabilir.

Anahtar kelimeler: ITP, Mikro RNA

Tablo 1. Demografik veriler

	akut	kronik	kontrol
cinsiyet E/K	29/14	20/23	27/29
Yaş (ay)	90,42 (12-204)	119,72 (24-228)	90,88 (2-204)
Trombosit/mm ³	26000±11500 (1000- 95000)	37.000±6312 (4000- 110000)	186000±14500 (160000- 295000)

Tablo 2. Akut ve kronik ITP hastaları ile kontrol grubunun MiRNA ekspresyonları

	Akut	Kronik	Kontrol	İfade %	Akut vs Kontrol Kat değeri	p	Akut vs Kronik Kat değeri	p	Kronik vs Kontrol Kat değeri	p
miR-302c-3p	43	43	54	88	5,06	0,032	4,8	0,028	0,9	1
miR-483-5p	43	43	55	97	4,37	0,034	2,51	0,262	1,68	1
miR-205p	46	42	54	95	2,33	0,060	2,14	0,38	0,399	1
miR-410	34	36	40	77	3,33	1	2,04	0,051	0,4	0,023
miR-544a	20	24	25	49	0,33	0,527	0,84	1	0,4	0,041
miR-302a-3p	19	21	27	47	1,21	0,38	3,1	0,089	0,22	0,034
miR-223-3p	22	17	24	44	48,36	0,045	27,96	0,15	1,75	1
miR-597	10	10	17	23	480	0,045	0,16	0,35	0,003	0,006

Tablo 3. MiRNA hedeflenen genler

miRNA	Hedeflenen Genler		
miR-302c-3p	RFX3	TNFA	TGF beta-1
miR-483-5p	F2R		
miR-410	IL6ST		
miR-223-3p	IL6ST		
miR-544a	TUBB1	TGFBR2	
miR-302a-3p	MICA	TNFA	TGF beta-1
miR-597	IL-10		
miR-205-5p	SBF-2	TNFA	

Abstract:0575

[S-29]

DİRENÇLİ KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TEDAVİSİNDE RİTUKSİMAB KULLANIMI: EGE BÖLGESİ DENEYİMİ. Fusun Özdemirkıran¹, Bahriye Kadriye Payzın¹, Mehmet Ali Özcan², Ömür Gökmen Sevindik², Hatice Demet Kiper³, Güray Saydam³, Fahri Şahin³, Sibel Kabukçu⁴, Ali Keskin⁴, Zahit Bolaman⁵, Gürhan Kadıköylü⁵, Ali İhsan Gemicioğlu⁶, Mine Miskioğlu⁶, Selda Kahraman⁷, Öykü Arslan⁸, Oktay Bilgir⁸. ¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, ⁵Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, ⁶Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, ⁷Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği, Aydın, ⁸İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir

Amaç: İdiopatik trombositopenik purpura (İTP), trombositlerin retikulo endotelial sistemde, bozulmuş megakaryosit maturasyonu ve azalmış trombosit üretimi ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada dirençli ITP olgularında rituksimab ile Ege Bölgesi deneyimlerini sunduk.

Yöntem: Çalışmaya Ege Bölgesinde 8 ayrı merkezden refrakter Kronik İTP tanısı ile rituksimab tedavi almış toplam 44 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ilk tanı tarihleri splenektomiye kadar geçen süre, rituksimab öncesi aldığı tedaviler ve tedaviye yanıtları, yan etkileri, rituksimab tedavisi sonrası izlem süreleri geriye dönük olarak tarandı ve kayıt edildi. (Tablo 1). Uluslararası yanıt kriterlerine göre trombositlerin 100x x10⁹/l in üzerinde olması tam yanıt, 30-100 x x10⁹/l olması yada başlangıca göre 2 kat artması kısmi yanıt, 30 x 10⁹/l altında olması yada başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşmaması, kanama bulgularının devam etmesi tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 30'u kadın toplam 44 olgu dahil edildi. Tanı sırasındaki ortalama yaş: 39,8 (13-67) idi. Steroid tedavisine dirençli hastalık nedeni ile ikinci sıra tedavi olarak 39 olguya (%88,6) splenektomi uygulanmıştı. 5 olguya komorbid hastalığı ve cerrahiye uygun olmadığı için splenektomi uygulanmamıştı. Rituksimab tedavisi öncesi ortalama 3 farklı tedavi seçeneği uygulanmıştı. Rituximab tüm hastalara 375 mg/m² dozda bir olmak üzere toplam 4 hafta süre ile uygulandı. Tedavi öncesi ortalama trombosit sayısı 15.500 (2000-32000) x10⁹/l. Tedavi sırasında hastalardan üçünde ciltte kaşıntı, kızarıklık gibi alerjik cilt reaksiyonları, 1 olguda baş dönmesi ve bulantı, 1 olguda rituksimab ilişkili pulmoner toksite buna bağlı ölüm kaydedildi. Rituximab kullanımı öncesinde alternatif tedavi seçeneklerinden (steroid, anti-D, splenektomi, IVIG, azathioprin, siklofosamid, danasol, vincristin, eltromboglob gibi) en az ikisi uygulanmış, ancak tedaviye yanıt alınamayan 44 olgunun geriye dönük verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada toplam cevap oranının erken dönemde %65, 6 ay sonra verilerine ulaşılabilen olgularda %45 oranında olduğu görüldü. Erken dönemde yanıt alınan olgularda en kısa izlem süresi 3 ay, en uzun 48 ay olmak üzere ortalama izlem süresi 15,2 aydı.

Sonuç: Rituksimab otoreaktif B hücre klonunu baskılayarak birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Çoklu tedavi rejimlerine yanıt alınamayan

İTP olgularında erken dönemde yüksek oranda yanıt alınması, tedavi sırasında 1 olgu dışında genellikle yönetilebilir yan etkilerin gözlenmesi refrakter hastalarda kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: immün trombositopeni, rituksimab

Tablo 1. Rituksimab hasta verileri

Hasta sayısı	44
Tanı sırasındaki ortalama yaş	39,7 (13-67)
Cinsiyet	
Kadın	30
Erkek	14
Ritüksimab öncesi splenektomi yapılan hasta sayısı	39
İlk tanılan splenektomiye kadar geçen süre (ay)	Ortalama 14 ay (1-156)
Ritüksimab öncesi ortalama tedavi sayısı (splenektomi dahil)	3 (2-6)
Ritüksimab öncesi trombosit sayısı (mm ³)	Ortalama 15.500 x10 ⁹ /l (2000-32000)
Ritüksimab tedavi sonrası toplam yanıt	29 (tam ve kısmi yanıt) %65,8
Ritüksimab sonrası izlem süresi (ay)	Ortalama 15,2 ay (3 ay-48 ay)
Tedavi ilişkili toksisite	2 hastada infüzyon sırasında alerjik cilt reaksiyonu 1 olguda bulantı, kusma, vertigo 1 olguda pulmoner toksisite

Abstract:0555

[S-30]

GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE TAKİP EDİLEN İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI(İTP) OLGULARIN RETROSPEKTİF BULGULARI: 10 YILLIK DENEYİM. Hidayet Kılıç, Handan Haydaroğlu Şahin, Vahap Okan, Mehmet Yılmaz, Mustafa Pehlivan. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP), trombositlerin özellikle platelet antikorlarına bağlı çoğunluğu dalakta olmak üzere retiküloendotelial sistemde yıkımı sonucu ortaya çıkan trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada da amacımız kliniğimizde 10 yıllık sürede takip edilen İTP olgularımızın demografik özellikleri, başvuru nedenleri, tedavi yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji Servisinde 2002-2012 yılları arasında İTP tanısı alan ve kayıtlarına ulaşılabilen 204 hasta alındı. Hastalar tedavi alıp almamalarına, uygulanan tedaviye alınan cevap türüne göre gruplandırıldı. Tedavi sonucu trombositleri son 4 hafta boyunca 30x10⁹/L'nin altında olanlar cevapsız, 30x10⁹/L ile 100x10⁹/L arası olanlar kısmi cevaplı, 100x10⁹/L üstünde olanlar ise tam cevaplı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kronik İTP tanısı ile çalışmaya aldığımız 204 hastanın 141'i kadın, 63'ü erkek (K/E:%70/%30) idi. Olguların başlangıç trombosit değerleri 1x10⁹/L ile 100x10⁹/L arasında değişmekteydi (ortalama 31.6x10⁹/L). 121 olgu cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), 83 olgu mukozal kanama (ağız, burun, idrar, aşırı adet kanaması, gastrointestinal), 4 olgu ise beyin kanaması şüphesi ile başvurdu. Olguların 31'i tedavisiz takip edildi. Tedavi uygulanan 173 olgunun 10'u hariç geri kalanında başlangıç tedavisi olarak ortalama 3.5 ay 1 mg/kg dozuyla metil prednizolon (MPRD) başlanmıştır.

Bu tedavi ile olguların 69'unda (%42,3) tam cevap, 78'inde (%47,8) kısmi cevap alındı ve 16'sı (%9,8) dirençli çıktı. Tam remisyon elde edilen hastaların 3'ünde (%1,8) daha sonra 2-6 ay içinde nüks gelişti. Steroidle tam remisyon elde edilemeyen 94 hastanın 73'üne splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası hastaların 51'inde (%69,9) tam remisyon, 16'sında (%21,9) kısmi remisyon sağlanırken 6'sı (%8,2) yanıtız idi. Ayrıca splenektomi sonrası 14 hastada nüks görülmüştür. Splenektomiye cevap vermeyen hastalara immünosupresif tedavi verilmiştir. İmmünosupresif tedavi olarak hastaların 8'ine vinkristin, 13'üne siklosporin, 10 eltrombopag ve 14'üne de diğer ajanlar (danazol, ritüksimab, azatiopirin) verilmiştir. Vinkristin alan hastaların 5'inde (%62,5), siklosporin alanların 7'sinde (%53,8) ve eltrombopag alanların 5'inde (%50) tam remisyon sağlanmıştır. Bu hastaların 6'sı immünosupresiflere de dirençli çıkmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışma sonucunda başlangıç tedavisi olarak prednizon ve splenektominin İTP olgularının çoğunda etkili olduğu, refrakter İTP olgularında da vinkristin, siklosporin ve eltrombopagin etkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: İTP, Tedavi

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

Abstract:0505

[S-31]

LENFOMA VE MİYELOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE TOPLANMASI: TEK MERKEZ "YETERLİ KÖK HÜCRE TOPLAMA" HEDEFİ İLE ARDIŞIK 167 OLGUNUN ANALİZİ. Barış Hasbal¹, Hülya Bilgen³, Tülay Özçelik², Serkan Güvenç¹, Fehmi Hindilerden¹, Songül Şerefhanoglu², Reyhan Küçükkaya¹, Mutlu Arat¹. ¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ²Özel Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi, İstanbul, ³Özel Şişli Florence Nightingale Hastanesi Transfüzyon Ünitesi ve Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul

Otolog kök hücre (OKH) desteğinde yüksek doz kemoterapi (YDK) hematolojik malinitelerde küratif ve/veya konsolidatif yetkinliğe sahip bir tedavi yaklaşımıdır. Tümör direncini kırma ve tedavi cevabını güçlendirme adına hastaya daha yüksek (kemik iliği ablasyonu yapan) dozda kemoterapi verme şansı olmaktadır. Bu tedavi yöntemi iki basamaklı olup hayati basamağını OKH etkin toplanması, dondurulması ve saklanması oluşturmaktadır. Bu çalışmada amacımız, son 3 yılda merkezimize başvuran 167 ardışık miyelom (MM) ve lenfoma (ML) hastasının etkin aferez eğilimi "intent to apheresis" ile analizidir. Hedef optimal <5x10⁶ OKH toplamak olup, en düşük eşik 2x10⁶ CD34⁺ hücre olarak belirlendi. Bu homojen erişkin kohortta yeterli OKH toplanmasını etkileyen faktörler, ülkemizde güncel mobilize edici Jan politikası kapsamında ikinci üçüncü sıra OKH toplama politikamız ve sonuçları irdelenmiştir. Merkezimizde OKH birinci sıra sadece G-CSF ile mobilize edilirken, kök hücre mobilizasyonu zor olabilecek olgularda (çok sıra tedavi görmüş olanlar >3, >4 kemorevlimide kullananlar, OKH ve YDK uygulanmış olanlar) kemoterapi (KT) ve G-CSF, aferez başarısızlığı karşısında ikinci (bazende üçüncü) sıra pleriksafor kullanılmaktadır. 86 lenfoma (31 Hodgkin, 55 HDL) ve 81 MM olgusu (K/E: 57/110, ortalama yaş 52, yaş aralığı 18-72) çalışmaya

alındı. Olguların >%15'i 2 veya daha fazla kemoterapi serisi almışlardı. Sadece G-CSF alan 121 (%72) olguda (MM'da %92,7) başarılı kök hücre toplandı. Sadece 17 (%10,2) pleriksafor 2. veya 3. sıra kullanılarak %57,3 olguda başarılı mobilizasyon sağlandı. Üç olguda (MM:2, NHL:1) ek olarak otolog kemik iliği toplanarak yeterli toplam OKH hedefine ulaşıldı. Dokuz (%5,3) olguda tüm çabalara rağmen mobilizasyon başarısızlığı yaşandı. İşlem öncesi ortalama periferik CD34⁺ 18/mcl'di. Ortanca aferez sayısı MM'da 2, ve lenfomalarda ise 3 olarak belirlendi. Toplam 3, 3 x 10⁶/kg CD34⁺ toplandı (aralık, 0,2-33,9). MM aferez öncesi pCD34⁺ lenfoma olgularına göre anlamlı olarak yüksekti (29 vs 15, p=0,001). pCD34⁺ sayımının aldığı radyoterapi, beden kitle indeksi (%31,7 obez) ve artan yaşla ilişkisi saptanmadı. Hastanın tedavi için aldığı yük arttıkça pCD34⁺ miktarı azalmaktaydı (1.,2. ve 3. sıra için ardışık 25, 23 ve 14/mcl). Beklendiği gibi her 3 mobilizasyon yaklaşımında da pCD34⁺ ile toplanan OKH miktarı arasında doğru orantı vardı (G-CSF, KT ve pleriksafor ardışık; p<0,001, p=0,002 and p<0,001). 144 olguya başarılı şekilde OKH desteğinde YDKT uygulanmış ve taburcu edilmişlerdir. Pleriksaforun ülkemizde mevcut ruhsat kapsamında ikinci bazende üçüncü sıra kullanımı tedavi bitiminde kök hücre toplanmasına kadar geçen süreyi anlamlı bir şekilde uzatmış, ve ek yapılması gereken başarısız aferez işlemi maliyet artışına yol açmıştır. Bu soruna rağmen mevcut şartlarda olguların %94,7'sinde "intent to aferez" yaklaşımı ile etkin OKH toplanması hedefine ulaşılabilmiştir.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre aferezi, otolog kök hücre mobilizasyonu, pleriksafor

Tablo 1. Hastalık tiplerine göre kemoterapi seri sayısı dağılımları.

Kemoterapi Seri Sayısı	HL (N=31)	HDL (N=54)	MM (N=80)
1	3 (%9,6)	14 (%25,9)	31 (%38,8)
2	23 (%74,2)	28 (%51,8)	36 (%45)
3 ve üzeri	5 (%16,2)	12 (%22,3)	13 (%16,2)

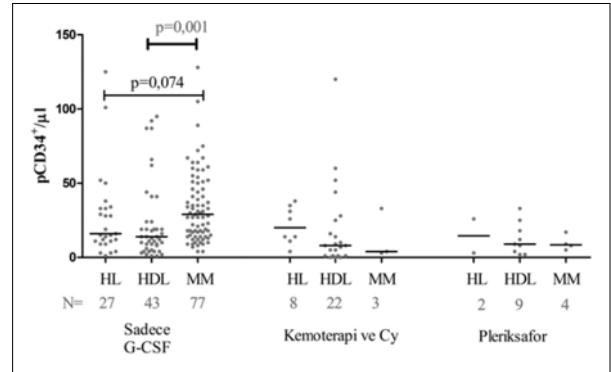
Tablo 2. Hastalık tiplerine göre mobilizasyon rejimleri.

1. seri MR*	2. seri MR*	3. seri MR*	HL	HDL	MM
G			20 (%64,5)	26 (%47,3)	75 (%92,6)
G	Cy+G		3 (%9,7)	9 (%16,3)	1 (%1,2)
G	Cy+G	P+G	1 (%3,2)	6 (%10,9)	2 (%2,5)
G	P+G		3 (%9,7)	2 (%3,6)	3 (%3,7)
KT+G			3 (%9,7)	3 (%5,5)	0
KT+G	G		0	5 (%9,1)	0
Cy+G	P+G		1 (%3,2)	3 (%5,5)	0
Cy+G (**)			0	1 (%1,8)	0

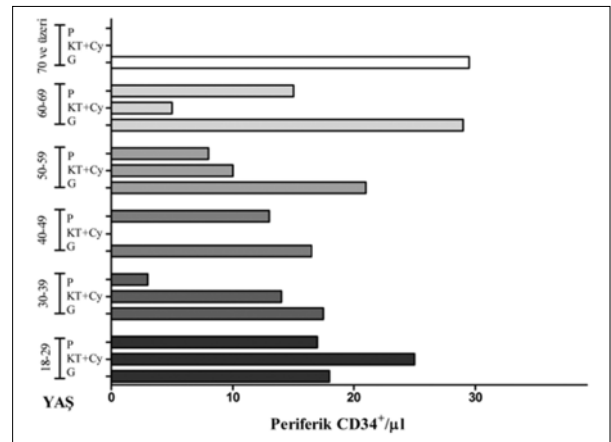
Açıklama:
G: G-CSF, Cy: Siklofosfor, P: Pleriksafor, KT: Kemoterapi.
* Mobilizasyon Rejimi.
** Cy ile mobilizasyon denenip, aferez yapılmayan

Tablo 3. MR seri sayısına göre radyoterapi tedavi dağılımı.

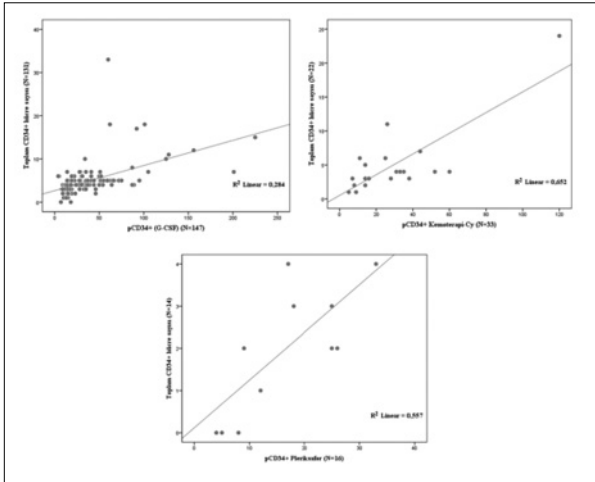
MR* Seri Sayısı	Toplanan CD34 ⁺ hücre sayısı	Radyoterapi (-) (N)	Radyoterapi (+) (N)
1. Seri (N=125)	2x10 ⁶ /kg'den küçük (%)	2 (%2,81)	2 (%37)
	2-5x10 ⁶ /kg (%)	40 (%56,34)	30 (%55,6)
	5x10 ⁶ /kg'den büyük (%)	29 (%40,8)	22 (%40,7)
2. Seri (N=27)	2x10 ⁶ /kg'den küçük	1 (%4,55)	1 (%20)
	2-5x10 ⁶ /kg	18 (%81,8)	3 (%60)
	5x10 ⁶ /kg'den büyük	3 (%13,6)	1 (%20)
3. Seri (N=7)	2x10 ⁶ /kg'den küçük	0	0
	2-5x10 ⁶ /kg	2 (%33,33)	1 (%100)
	5x10 ⁶ /kg'den büyük	4 (%66,7)	0



Şekil 1. pCD34⁺ hücre sayısının hastalık tiplerine göre dağılımları.



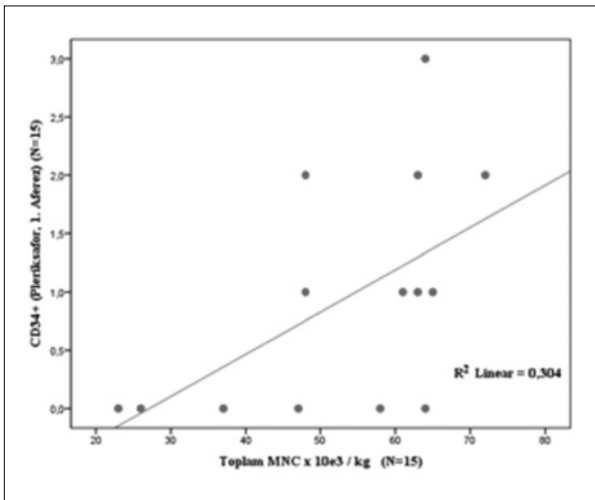
Şekil 2. pCD34⁺ hücre sayısının yaşa göre dağılımı.



Şekil 3. pCD34+ hücre sayısı ve toplam CD34+ hücre sayısı arasındaki korelasyonlar

Tablo 4. Aferez işlemi verileri.

	En Düşük	En Yüksek	Ortalama
Toplam Kan Hacmi (ml)	2954	11091	482
İşlenen Kan Hacmi (ml)	6000	19910	11166
ACD Miktarı (ml)	300	1817	964
Aferez Öncesi Lökosit Sayısı (x10 ⁶ /kg)	3670	65800	30465
Aferez Sonrası toplam CD34+ Hücre Sayısı (x 10 ⁶ /kg)	0,2	33,9	3,3
Aferez Sonrası MNC Sayımı (x10 ⁶ /kg)	5,6	94,9	49
Ürün Miktarı (ml)	114	515	292



Şekil 4. Pleriksafor sonrası ilk aferezde mononükleer hücre sayısı ile toplanan CD34+ hücre sayısı arasındaki korelasyon.

Tablo 5. İnfüze edilen CD34+ hücre sayısı ile nötrofil ve trombosit engraftman günleri dağılımı.

İnfüze Edilen CD34+ hücre sayısı			İnfüze Edilen CD34+ hücre sayısı		
Nöt. Eng.	N	Ortalama±SS	PLT Eng.	N	Ortalama±SS
8	1	4,06	7	1	5,07
9	17	4,30±3,88	8	7	3,15±0,9
10	39	3,34±1,80	9	15	5,32±3,7
11	56	3,15±1,20	10	20	3,43±2,16
12	21	3,11±1,38	11	20	3,05±0,99
13	7	2,97±1,11	12	29	3,28±1,38
14	1	2,32	13	13	3,38±1,15
15	1	4,02	14	8	2,79±1,37
			15	3	3,96±0,3
			16	1	3,53

Abstract:0249

[S-32]

ETOPOSİD + G-CSF İLE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Hasan Atilla Özkan¹, Cengiz Bal², Ahmet Yanar¹, Neslihan Başkan¹, Serap Kural¹, Türkan Özdaş¹, Emel Salman¹, Neslihan Tiryaki¹, Yücel Gürkaya¹, Zafer Gülbaş¹. ¹Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kemik İliği Nakil Merkezi, Kocaeli, ²Osmangazi Üniversitesi, Bioistatistik Bölümü, Eskişehir

Giriş: Çalışmamızda etoposid + G-CSF rejimi ile kök hücre mobilizasyon deneyimimizi sunduk.

Materyal-Method: Temmuz 2010 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında etoposid + G-CSF rejimi ile kök hücre mobilizasyonu yaptığımız 126 hastanın verileri analiz edildi. Etoposid 1600 mg/m² dozunda 24 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. G-CSF, kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlandı ve kök hücre toplama işleminin sonuna kadar 30 miü sc olarak uygulandı. <2 miü/kg kök hücre toplanması (1-2 seans) başarısız mobilizasyon olarak kabul edildi. Mobilizasyon rejiminin başarısı ve güvenirliliği analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 82'si erkek, 44'ü kadındı. Hastaların ortalama yaşı 47.5 yıl (16-73) idi. 81 hasta (%64) lenfoma (NHL ve HL), 26 hasta (%21) multipl miyeloma (MM), ve 19 hasta (%15) non-hematolojik maligniteye (NHM) sahipti. Hastaların 51%'i (n=64) mobilizasyon öncesi aktif/rezidüel hastalığa sahipti. On beş hasta (12%) daha önce olog kök hücre nakli tedavisi almıştı. Hastaların 20%'si (n=25) en az bir siklus elphalan/fludarabin/lenalidomid tedavisi görmüştü. Otuz dokuz hasta (31%) radyoterapi tedavisi almıştı. Hastalar daha önceden ortalama 2 (1-5) farklı kemoterapi rejimi almıştı. Tanı anından mobilizasyon rejimine kadar geçen ortalama zaman 21.5 ay (4-228) idi. Ortalama CD 34 sayısı 11.25 (2-235) idi.

126 hastanın 104'ünde (%83) ortalama 3 seansta (1-7) ≥2 miü/kg kök hücre toplandı. Yetmiş yedi (61%) hastada ise ≥2 miü/kg kök hücre ilk 1-2 seans da toplandı. Yeterli kök hücre toplanan hastalardan kardiyak komplikasyon gelişen biri hariç tümüne olog kök hücre nakli tedavisi uygulandı.

Mobilizasyon başarısını etkileyen faktörler incelendiğinde univariate analizde CD 34 sayısı, KT rejim sayısı ve M/F/L kullanımı anlamlı bulundu (sırasıyla, <0,001, 0,008 ve 0,016). Multivariate analizde ise yalnızca periferik kan CD 34 sayısının mobilizasyon başarısı ile ilişkili

olduğu görüldü ($p<0,001$). Periferik kan CD 34 sayısında her 1 birimlik artış mobilizasyon başarısızlığını 0,86 kat azaltıyordu. Periferik kan CD 34 sayısı başarısız mobilizasyon grubunda 6,2 (2,4-48,5) iken, başarılı mobilizasyon grubunda 19,4 (2-335) idi ($p<0,001$).

On dört (11%) hastada febril nötropeni, 3 (2,4%) hastada kalp yetmezliği gelişti. Hastaların 39'u (31%) santral venöz katater, 60'ı (48%) eritrosit replasmanı ve 32'si (25%) trombosit replasmanı ihtiyacı gösterdi. Kötü mobilize olan grubun trombosit replasman ihtiyacı istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p=0,02$). İki (1,5%) hastada tedavi ilişkili MDS/AML geliştiği saptandı. Sonuçlar Tablo' da özetlendi.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre, etoposid + G-CSF rejimi genel olarak kötü risk profiline sahip olan hastalarımızın %83'ünde başarılı bir kök hücre mobilizasyonu sağlanmıştır. Mobilizasyon başarısı periferik kan CD 34 sayısı ile ilişkilidir. Çalışmamız, etoposid + G-CSF rejiminin mobilizasyon başarısını negatif yönde etkilediği bilinen faktörlerden etkilenmediğini ve genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Etoposid, Kök hücre, Mobilizasyon

Tablo 1. Kök hücre mobilizasyon başarısını etkilemesi olası değişkenlerin analizi

Değişken	HR	p değeri
Univariate Analiz		
Cins		0,12
Yaş*		0,41
Tanı		0,2
Hastalık durumu		0,7
KT rejim sayısı		0,008
RT öyküsü		0,26
M/F/L kullanımı		0,016
Otolog KHN öyküsü		0,22
Geçen süre* (ay)		0,37
CD 34 sayısı*		<0,001
Multivariate Analiz		
CD 34 sayısı*	1,17	<0,001

KT: kemoterapi; RT: radyoterapi; M: melfelan; F: fludarabin; L: lenalidomid; KHN: kök hücre nakli; *: ortalanca

Abstract:0420

[S-33]

AFEREZ TROMBOSİT ÜNİTELERİNİN 7 GÜN SAKLANMASI; İN VİTRO ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK ÇALIŞMASI. Neslihan Andıç, Deniz Gören Şahin, Mustafa Karagülle, Hava Üsküdar Teke, Eren Gündüz, Meltem Akay. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

Günümüzde aferez tekniğiyle tek vericiden elde edilmiş trombositler 5 gün oda ısısında saklanabilmekte, bakteriyel kontaminasyon ve etkinlik azalması endişesiyle bu süreden sonra imha edilmektedir. Çalışmamızın amacı bu değerli kan ürününün saklama süresini 7 güne çıkarmanın güvenilir ve etkin olup olmadığını ortaya koymaktır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aferez Merkezinde tek donörden elde edilmiş aferez trombosit torbalarından (Fresenius) aferez işlemi sırasında steril olarak ana torbaya bağlı olan örnek torbasına 10 cc alınmıştır. Bu trombosit solüsyonundan 1. 4. ve 7. günlerde

kollajen ve ADP ile trombosit agregasyon testleri, flow sitometriyle CD41 ve CD62, PH ve glukoz analizi ve kültür çalışılmıştır. Çalışma yapılan torba +22 C 'de ajitörde saklanmıştır. Trombosit agregasyonu çalışılmadan önce trombosit sayımı vericiden elde edilen trombositten fakir plazma ile dilüe edilerek 300 X10³'e getirilmiştir. Çalışmaya halen olgu alımı devam etmektedir. Bu bildiride ilk 10 olgudan elde edilen sonuçlar sunulmaktadır. Tablo1 'de veriler özetlenmektedir. Dördüncü ve yedinci günlerde Ph ve glukoz değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmekle birlikte, alınan hiçbir kültürde üreme olmamıştır. Hem ADP hem de kollajen ile indüklenen agregasyonda sonuçlarında; dördüncü günde trombosit agregasyonunun 1. güne göre azalmış olmakla beraber yeterli düzeyde olduğunu gördük. On örnekten altı tanesinde 7. günde agregasyon kabul edilebilir sınırdan dört tanesinde hiç agregasyon gözlenmemiştir. CD41 (trombosit membranı GpIIb) ve CD62 (P-selektin) koekspresyonu bakıldığında, 7. günde 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı olarak CD62 ekspresyonunun arttığını yani trombositlerin spontan aktive olduklarını saptadık. Literatürde, Ph 'nın 6.2 nin altına düştüğü saklama koşullarında invivo olarak trombosit canlılığının kazanılmasında azalma olacağı yönünde bilgiler vardır. Çalışmamızda 7. günde ortalama Ph 6.7'di. Trombosit süspansiyonlarından hiç birinde Ph 6.5 'un altına inmemiştir. Bu bilgiler ışığında ne kadar taze trombosit süspansiyonu kullanırsak o kadar etkin bir tedavi uygulaması olacağımızı gördük. Trombosit süspansiyonlarının depolama süresini uzatmak tabi ki hem maliyet hem de iş gücü açısından pek çok yarar sağlayacaktır. Ancak 7. günde agregasyon verileri bu ürünlerin kullanımının etkinlik açısından yeterli olmadığını göstermektedir. Kültür üremesi elde edilmemiş olması 7. günde de bakteriyel kontaminasyon açısından ürünün güvenilir olduğu konusundaki yayınlar ile benzerdir. Ancak basit ve ucuz Ph ve glukoz ölçüm yöntemleri ile kültür yapmadan güvenilirlik açısından emin olunamayacağını gördük. Örnek sayısını artırılması ile sonuçlarda değişiklikler oluşabilir. Çalışmamız devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: trombosit süspansiyonu, yedi gün saklama

Tablo 1. Çalışma parametreleri

	1. gün	4. gün	7. gün	p değeri
Ph (ortalama±SD)	8	7.1± (0.4)	6.7± (0.5)	<0.05
Glukoz (ortalama±SD)	350± (129)	160± (77.4)	110± (84.3)	<0.05
Kültür	negatif	negatif	negatif	
ADP ile indüklenen agregasyon yüzdesi (ortalama±SD)	110.9± (2.7)	55.6± (44.4)	31.3± (38.3)	<0.05
Kollajen ile indüklenen agregasyon yüzdesi (ortalama±SD)	108.2± (12)	65.2± (45.1)	31.8± (40)	<0.05
CD41/CD62 (ortalama±SD)	31.10± (16.05)	45.2± (14.6)	77.1± (14.9)	<0.05

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

Abstract:0256

[S-34]

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALIĞINDA APOPTOZUN ROLÜ. Nil Güler¹, Cafer Eroğlu², Hava Yılmaz³, Adil Karadağ², Hasan Alaçam⁴, Mustafa Sünbül³, Hakan Leblebicioğlu³. ¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, ²Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Enfeksiyon Hatalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ⁴Biyokimya Anabilim Dalı

Giriş: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı (KKKAH) bir akut viral hastalıktır. Hastaların % 60-100'ünde lökopeni ve trombositopeni görülür. Bu sitopeniler mortalite artışında en büyük role sahiptir. Hastaların çoğunun periferik yaymalarında apoptotik lökositler görmemiz sebebiyle KKKAH'da lökositlerde apoptoz varlığını araştırmak istedik.

Materyal-Metod: Real-time PCR ile KKKA hastalığı tanısı doğrulanmış 20 hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki 10 kişiden EDTA'lı tüpe yaklaşık 4 ml kan alındı. Alınan kanlar önce Red Blood Cell Lysis Buffer da tutularak eritrositleri parçalandı. Daha sonra High Pure RNA izolasyon kiti kullanılarak RNA'lar izole edildi. RNA izolasyonu sonrası Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kiti kullanılarak RNA'lardan cDNA'lar elde edildi. Elde edilen cDNA'lara Lighcycler 480 cihazında, Real-time ready Human Apoptosis paneli (Roche Diagnostics) kullanılarak real-time PCR yapıldı. Apoptoziste rol alan genlerin düzeylerindeki değişikliklerin (artış veya azalmalar,vb.) belirlenmesi için REST 2009(Qiagen) programı kullanıldı.

Bulgular: Real-time PCR testi ile yeterli pozitiflik saptanan 7 referans ve 80 hedef genin REST 2009(Qiagen) programı ile analiz edilmesi sonucunda BCL2L1(p=0,011), BCL2L2(p=0,028), BIRC5(p<0,001), CASP2(p=0,047), CASP3(p=0,028), SOCS2(p<0,001), TNFSF10(p=0,039), TRAF3 (p=0,027) genlerinde upregülasyon, BCL2L10(p=0,015), BID(p=0,005), CFLAR(p=0,003), MCL1(p=0,005), NFKB2(p<0,001), PTEN(p=0,009), STAT5B(p=0,006), TNFRSF10C(p=0,001), TNFRSF10D(p=0,035), TNFRSF1B(p=0,001), TRAF1(p=0,023) genlerinde downregülasyon ve diğer genlerde ise bir değişiklik saptanmamıştır. Panelde bulunan CASP12,CASP14,TNFRSF11B ve TNFSF11 genlerinde yeterli pozitiflik saptanmadığından analiz edilmedi. Ekspresyonunda değişiklik gözlenen

CASP2, CASP3, TNFSF10, TRAF3, BID, CFLAR, PTEN, STAT5B genleri Apoptotik iken BCL2L1, BCL2L2, BCL2L10, BIRC5, MCL1, NFKB2, TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF1B, TRAF1 SOCS2 genleri ise Anti-apoptotik özelliktedir.

Sonuç: Bir kısım pro-apoptotik ve anti-apoptotik genlerde upregülasyon gözlenirken diğer bir kısım genlerde ise downregülasyon gözlemlendi. Çalışmamızda özellikle Caspase-2 ve Caspase-3 genlerinde gözlenen artış önemlidir; çünkü Caspase-3 apoptozdaki temel yollardan intrinsek ve ekstrinsek yolların kesiştiği ortak yolda rol alır.Caspase-3 aktivasyonu olmadan ekstrinsek bir uyarının hücreyi apoptoza uğratması mümkün değildir. Çalışmamızda antiapoptotik NFKB2 genindeki çok kuvveti azalma ve NFKB2 üzerinde kritik negatif regülatuar rolü olan TRAF3 gen ekspresyonundaki artış sürecin

izlediği yolu göstermesi açısından önemlidir. Apoptotik bir süreçte tüm proapoptotik genlerin artması, tüm anti-apoptotik genlerin azalması gerekli değildir. Toplam net apoptotik etki sonucu belirlemektedir.

Çalışmamız literatürde KKKAH'da invivo olarak apoptozun özellikle de lökosit apoptozunun varlığını göstermesi açısından bir ilktir. Sonuç olarak lökosit apoptozu KKKAH'da görülen lökopeniden sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler: Apoptozis, Ekspresyon, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Abstract:0363

[S-35]

SAĞLIKLI İNSAN KEMİK İLİĞİ ENDOSTEAL VE SANTRALBÖLGELERİNDE SİTOKİNEKSPRESYONLARI VE G-CSF ETKİSİ. Fatima Aerts Kaya¹, İlgin Çağrı¹, Sevil Köse¹, Gözde Aydın¹, Barış Kuşkonmaz², Duygu Uçkan¹. ¹Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara Türkiye, ²Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Ankara Türkiye

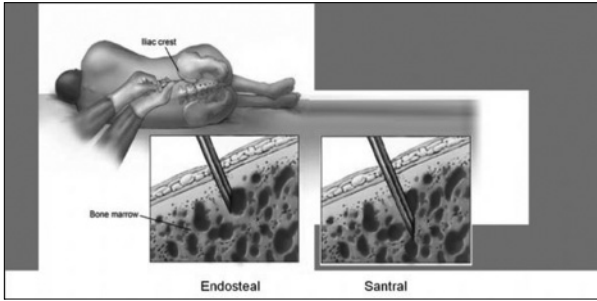
Giriş: Kemik iliği (Kİ), hematopoetik kök ve progenitor hücreler (HKPH) için özelleşmiş ve düzenleyici bir çevre (niş) sağlamaktadır. Ancak nişin, kesin lokasyonu ve karakteristiği bilinmemektedir. Nişin elemanları arasında HKPH ile etkileşim içerisinde yer alan Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) bulunmaktadır. MKH'ler hematopoetik büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılamaktadır. Endosteum, fizyolojik koşullarda HKH'nin sessiz kalmasını sağlayan özel bir bölgeyi oluşturmaktadır. Bu bölgenin aksine santral ilikte HKPH aktif olarak çoğalmakta ve matürasyonunu/olgunlaşmasını tamamlamaktadır. Fizyolojik koşullarda ve Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) uygulamasından sonra; HKPH/MKH arası etkileşimleri ve Kİ mikroçevresini daha iyi anlayabilmek amacıyla multiplex sitokin array'ler kullanılarak geniş çapta sitokin düzeylerinin taraması yapılmış ve sitokin düzeyleri incelenmiştir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Kİ nakli amacıyla sağlıklı donörlerden toplanan kemik iliğinden elde edilen plazma örnekleri kullanılmıştır. Yaşları 2 ile 17 arasında değişen çocuk veya adolesan donörlerden bazal durumda veya 3 gün 10 µg/kg/gün G-CSF uygulaması sonrası yüzeysel (endosteal) ve derin (santral/vasküler) aspirasyon ile Kİ toplanmıştır. Toplanan plazma örnekleri, biri 21 (Bio-rad, 21-plex M50-00031YV) diğeri 27 farklı sitokini (Bio-rad, 27-plex M50-0KCAF0Y) taramayı sağlayan multiplex sitokin array'ler kullanılarak incelenmiş ve örnekler Bioplex MAGPIX™ (Bio-rad) cihazında okutulmuştur. Örnekler -80oC'de muhafaza edilmiştir ve kullanılmadan önce 1:4 oranında dilüe edilmiştir. Gruplardan elde edilen veriler Kruskal-Wallis sıralamalı tek-yönlü varyans analizi ile incelenmiş ve karşılaştırmalar yapılmıştır. p<0.05 değerler anlamlı kabul edilmiştir.

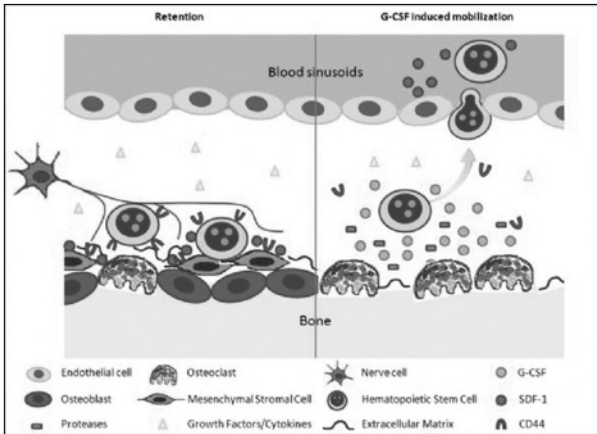
Sonuçlar: G-CSF uygulaması yapılmayan donörlere ait endosteal Kİ plazma örneklerinde; İnterlökin (IL)-3, IL-4, Platelet-derived Growth Factor (PDGF-BB), Regulated on Activation Normal T cell Expressed ve Secreted (RANTES, CCL5) ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-a düzeyleri santral bölgeye göre daha düşük bulunmuştur (p<0.05). G-CSF uygulamasından sonra endosteal Kİ plazma örneklerindeki Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) düzeyleri, santral Kİ plazma örneklerine kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). Endosteal bölgedeki; IL-3, IL-12p40, IL-18, monocyte chemotactic

protein-3 (MCP-3, CCL7) ve IL-1b düzeyleri, G-CSF uygulamasından sonra artmıştır ($p<0.05$). G-CSF uygulamasından sonra RANTES düzeyleri, hem endosteal hem de santral Kİ plazma örneklerinde azalmıştır ($p<0.05$). Bu sonuçlar, fizyolojik koşullar altında Kİ endosteal ve santral bölgelerde işlevsel farklılıklar olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca, G-CSF uygulamasından sonra Kİ nişinde, sitokin ve büyüme faktörü düzeylerinde meydana gelen değişikliklere dair fikir elde edilmiştir. Böylelikle fizyolojik koşullar altında ve G-CSF uygulamasından sonra Kİ mikroçevresinde düzeyleri değişiklik gösteren sitokinlere ait ek bilgiler sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik büyüme faktörler, Sitokinler, Kemik iliği nişi

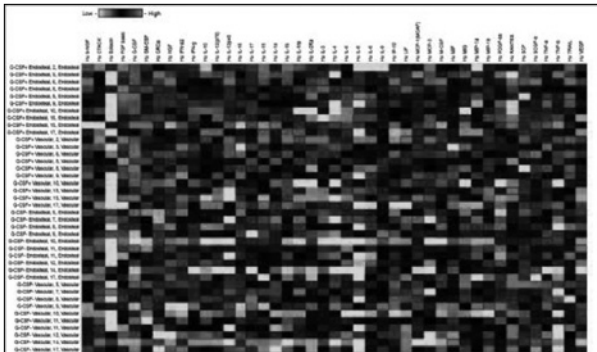


Şekil 1. www.mayoclinic.com'dan ayarlanmıştır.



Şekil 2. Kemik iliği Niş ve G-CSF etkisi

Sol: Hematopoetik kök hücreler kemik iliği nişinde bulunmaktadır; **Sağ:** G-CSF stimülasyondan sonra, proteazlar Hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonu için yol açmaktadır.



Şekil 3. Kemik iliği sitokin seviyeleri ısı haritası

Abstract:0564

[S-36]

BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARIMIZDA DEFERASİROKS VE DEFERİPRONE ŞELASYON TEDAVİLERİNİN YAN ETKİLERİ. Zeynep Öztürk, Funda Tayfun, Nurşah Eker, Merve Damla Pınar, Ömer Doğru, Alphan Küpesiz, Mehmet Akif Yeşilipek. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Demir şelasyon tedavisi beta talasemi majorlu hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli parametrelerdendir. Bu çalışmada merkezimizde oral şelatörler deferiprone ve deferasioks kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkiler değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji /Onkoloji Bilim Dalı'nda talasemi major tanısıyla takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Mayıs 2004 - Temmuz 2013 tarihleri arasında (110 ay) takip edilen deferiprone (n:98) ve Nisan 2006 - Temmuz 2013 tarihleri arasında (87 ay) takip edilen deferasioks (n:95) kullanan toplam 193 olgu (104 kız, 89 erkek) çalışmaya dahil edildi. Deferiprone kullanan olguların 32'si yalnız deferiprone 66'sı ise deferoxamin + deferiprone kullanmakta idi. Deferoksamin kullanan olgulardan ise yalnızca 2'si deferasioks-deferoxamin kombine tedavisi almaktaydı.

Bulgular: Deferiprone kullanan 47 olguda (%48) yan etki gözlemlendi. Deferiprone kullanan tüm olguların 22'sinde (%22) gastrointestinal sistem (GIS) sorunları, 14 olguda (%14) nötropeni, 4 olguda (%4) artrit/atralji, 3 olguda (%3) agranülositoz, 3 olguda (%3) baş ağrısı, 2 olguda (%2) transaminazlarda artış ve 1 olguda (%1) hal-sizlik saptandı. Deferasioks kullanan 22 olguda (%23,1) yan etki gözlemlendi. Deferasioks kullanan tüm olguların 5'inde (%5) proteinüri, 5 olguda (%5) transaminazlarda artış, 4 olguda (%4) GIS şikayeti, 4 olguda (%4) lenste opasite artışı, 4 olguda (%4) deri döküntüsü, 1 olguda (%1) hiperglisemi ve 1 olguda (%1) baş ağrısı bulundu. Olguların 7'sinde farklı zamanlarda kullanılan deferasioks ve deferiprone'nun her ikisinin de kullanımına bağlı yan etki gözlemlendi. Deferiprone kullanan 28 (%28) olgunun (10 GIS şikayeti, 9 nötropeni, 3 agranülositoz, 3 artrit, 1 baş ağrısı, 2 transaminaz artışı) ve deferasioks kullanan 15 (%16) olgunun (4 proteinüri, 4 GIS şikayeti, 2 transaminazlarda artış, 4 lenste opasite artışı, 1 insulin direnci, 1 baş ağrısı) ilaç kullanımına son verildi.

Sonuç: Deferiprone tedavisi alan hastalarda görülen artrit ve GIS yan etkileri literatürde bildirilen oranlara yakın sıklıkta olduğu saptandı. Ancak, nötropeni ve agranülositoz sıklığı literatürde bildirilenden daha fazla bulundu. Deferasioks tedavisi alan olgularda GIS, deri döküntüsü, transaminazlarda artış bulguları literatür ile benzerlik gösterirken proteinüri ve serum kreatin değerlerinde artış literatüre oranla daha az görüldü. Lenste opasite artışı ise literatüre oranla daha fazla bulundu. Bu bulgular ışığında şelasyon tedavisi altındaki hastaların yan etki yönünden düzenli ve multidisipliner izlemi önemli olmaktadır.

Anahtar kelimeler: deferasioks, deferiprone, talasemi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Abstract:0364

[S-37]

ERCİYES TRANSPLANTASYON MERKEZİ ALFA/ BETA T HÜCRE DEPLESYONLU HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI. Çiğdem Pala, Mustafa Çetin, Leylagül Kaynar, Musa Solmaz, Koray Demir, Serdar Şıvgın, Muzaffer Keklik, Gülşah Akyol, Esra Turak, Demet Çamlıca, Bülent Eser, Ali Ünal. *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri*

Giriş: Yaklaşık yirmi yıldan beri uygun verici bulunmayan hastalarda, yaşam şansını arttırmak amacıyla kısmi uyumlu vericiden haploidentik hematopoetik kök hücre nakli (HHKH) yapılmaktadır. Ağır graft versus host hastalığı (GVHH) bu tedavinin hayatı tehdit eden en önemli komplikasyondur. Son birkaç yılda verici kök hücrelerinden alfa (α) / beta (β) T hücreleri ayıklamak suretiyle GVHH riski azaltılabileceği rapor edilmektedir. Bu çalışmada α/β T hücreleri ayıklanmış kök hücre ürünü ile haploidentik nakil yapılan olguların klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Method: Erciyes Üniversitesi Erciyes Transplantasyon Merkezinde Mayıs 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında α/β T hücre ayıklamalı HHKH yapılmış 19 (10 erkek, 9 kadın) hastanın verileri prospektif olarak değerlendirildi. Olguların tamamı uygun vericisi olmayan yüksek riskli (9'u AML, 6'sı ALL ve 4'ü lenfoma) hematolojik hastalardı. α/β T ayıklama işlemi Clinimacs depletion cihazı ile yapıldı. Hazırlama rejimi olarak Melphalan + Thiotepa + Fludarabin + ATG kullanıldı. Üründe kalıntı α/β T hücre sayısı $> 25.103/kg$ ise mikofolonat mofetil profilaksisi verildi, α/β T hücre sayısı $< 25.103/kg$ ise GVHH profilaksisi yapılmadı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 24 (18-64) idi. Üründe α/β T hücre ayıklama oranı ortalama %99,993 (99,79-100) idi. Hastalara verilen üründe ortalama CD 34 sayısı 11,065/kg (7,37-18,55), α/β T hücre sayısı 0,154 /kg (0,01-5,87), gama /delta T hücre sayısı $4,4 \times 10^7 /kg$ ($1,1 \times 10^7$ - $4,5 \times 10^8$) idi. Nakil sonrası ortalama nötrofil engraftmanı 12 gün (8-28), trombosit engraftmanı 12 gün (10-35) idi. Ortanca 152 (49-469) günlük takipte 3 (%15,7) hastada akut GVHH, 3 (%15,7) hastada kronik GVHH gelişti. Bir hastada kimerizm gerçekleşmedi. Ortanca kimerizm değeri %99 (0 -100) olup, 1 (%5,2) hastada graft yetmezliği gelişti. Nakil sonrası ilk 100 günde 1 hasta kaybedildi.

Sonuç: Hematopoetik kök hücre tedavi endikasyonu olan yüksek riskli ve vericisi olmayan hastalarda α/β T hücre ayıklamalı HHKH nakli umut vadeden bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: Haploidentik hematopoetik kök hücre nakli, alfa (α) / beta (β) T hücreleri ayıklama

Abstract:0598

[S-38]

STEROİDE CEVAPSIZ ÇOCUK GVHD OLGULARDA EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ UYGULAMALARI. Vedat Uygun¹, Gülsün Karasu², Hayriye Daloglu¹, Zeynep Dinçer¹, Volkan Hazar³, Akif Yeşilipek¹. ¹*Antalya Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi, Antalya*, ²*Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medicalpark Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi, İstanbul*, ³*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji&Onkoloji Bilim Dalı, Antalya*

Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Özellikle steroide cevapsız olgularda mortalite yüksektir. Son yıllarda önemli gelişme sağlanan ilaç tedavilerin yanında ekstrakorporeal fotoferez (ECP) steroide dirençli veya steroid bağımlı olgularda ümit verici bir alternatif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Ancak çocuk hastalar ile ilgili deneyim son derece kısıtlıdır.

Bu çalışmada amaç steroid tedavisine cevapsız akut ve kronik GVHD olgularımızdaki fotoferez deneyimimizi sunmaktır.

Olgular ve Yöntem: Antalya ve Göztepe Medicalpark Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitelerinde allojenik HKHN uygulanması sonrası GVHD gelişen steroid tedavisine cevapsız 9 olguya ECP uygulandı.

Hastaların yaş ve ağırlık dağılımları sırası ile 1.5-17 yıl ve 7.5-68 kg idi. Dört olguya malign, 5 olguya non-malign hastalık tanısıyla HKHN yapılmıştı. Altı olguda deri, 4 olguda karaciğer, 5 olguda ise GİS tutulumu mevcuttu. Dört olguda 1, 1 olguda 2, 3 olguda 3 ve 1 olguda 5 organ tutulumu izlendi. ECP başlangıcında 3 olguda akut GVHD, 2 olguda cGVHD, 4 olguda ise hem akut hem de kronik GVHD bulguları vardı. HKHN sonrası ilk uygulama zamanı median 22 hafta idi. Bir olguda skleramatöz sorunlar nedeniyle 12 yıl sonra ECP uygulandı. Toplam 126 seans ECP uygulaması yapıldı (median 8 uygulama). Tüm olguların ECP öncesi ve sonrası hemogram ve biyokimyasal parametreleri, sistolik ve diastolik fonksiyonlar ölçüldü. ECP uygulamasına yanıt GVHD evrelerindeki gerileme ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Dokuz olguya toplam 126 seans ECP uygulandı. Olguların klinik cevap yönünden değerlendirilmesinde; akut GVHD bulgularında 2 olguda 1 evre, 1 olguda 2 evre, 1 olguda 3 evre gerileme tespit edildi, 1 olguda ise yanıt alınmadı. Kronik GVHD bulguları olan olgularda ise; 2 olguda ağırdan ortaya, 1 olguda ortadan hafife, 1 olguda da hafiften normale döndü. İki olguda ise yanıt alınmadı. ECP öncesi ve sonrası Hb, BK, Trombosit, Ca ve Alb değerlerinde, vücut ağırlığı, vücut ısı, sistolik ve diastolik fonksiyonlar yönünden anlamlı bir fark bulunmadı. Dokuz olgunun 4'ü kaybedilmiş olup iki olgunun ölüm nedeni GVHD idi.

Diğer iki hastadan biri mukormikozis, diğeri kateter ilişkili enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Tartışma: ECP uyguladığımız az sayıdaki hastalarımızın ön değerlendirilmesi olan bu çalışmada olgularımızın büyük bir kısmında klinik cevap alındığı gözlenmiştir. Klinik cevap özellikle deri tutulumu olan olgularda daha belirgindir. Uygulamalar sırasında önemli bir klinik ve biyokimyasal soruna rastlanmamıştır. Çalışmamıza olgu sayısının artırılarak longitudinal olarak devam edilmesi ile ECP'nin etkinliği ve güvenilirliği yönünden önemli bilgiler elde edileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Graft versus host hastalığı, fotoferez, hematopoetik kök hücre nakli

Tablo 1. Olguların Klinik Özellikleri

Olgular	Yaş/ Cins	Vücut ağırlığı	Tanı	aGVHD	cGVHD	Tutulmuş organ sayısı	HKHN sonrası fotoferez başlama süresi (hafta)	Seans sayısı	Klinik cevap	Son durum
BB	8,8 E	28,5	MDS	Grade 3	yok	3	5	4	yok	ex
FA	8 E	27,1	KGH	Grade 3	orta	1	44	24	aGVHD düzeltil- di, cGVHD ortadan hafife geriledi	yaşıyor
EA	11 E	26,5	HLH	0	ağır	5	99	28	Ağırdan ortaya geriledi	yaşıyor
MAT	1,5 E	7,5	JMML	Grade 3	yok	2	5	8	am düzelme	yaşıyor
ZRY	7 K	28,7	LAD	Grade 1	hafif	1	22	18	aGVHD geriledi, kronik değişmedi	yaşıyor
MBK	12 E	31	MDS	Grade 4	yok	3	3	8	yok	ex
FÖ	17 K	33	TM	0	orta	1	655	22	Düzelme var ancak şiddeti değişmedi (orta)	yaşıyor
TD	13 E	22	ALL	Grade 3	ağır	3	22	8	Var	ex
FG	12 E	68	FA	Grade 1	hafif	1	22	6	Akut ve kronik düzeltil- di	ex

Abstract:0520

[S-39]

ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VENO OKLUSİF HASTALIK SIKLIĞI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ. Gülsün Karasu¹, Vedat Uygun², Suar Çakı Kılıç¹, Zafer Berber², Hayriye Daloğlu², Figen Pekün¹, Zeynep Dinçer², Volkan Hazar³, Mehmet Akif Yeşilipek¹. ¹Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medicalpark Hastanesi, İstanbul. ²Antalya Medicalpark Hastanesi, Antalya. ³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Hepatik venooklusif hastalık (VOD) hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası erken dönemde görülebilen ve hazırlama rejiminin neden olduğu bir komplikasyondur. Genellikle HKHN sonrası ilk 35-40 günde gözlenen bilirubin yükselmesi, ağırlık hepatomegali, sıvı tutulumu (ödem, asit) ve ağırlık artışı ile karakterizedir. Çoklu organ yetmezliği gelişen ağır olgularda mortalite oranı %70'in üzerinde olarak bildirilmektedir. Çocuk olgular ile ilgili VOD sıklığı ve özellikleri konusunda kısıtlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada amaç, çocuk hastalarda HKHN sonrası gözlenen VOD sıklığı ve özellikleri ile ilgili bulguların dökümünü yapmaktır.

Olgular ve Yöntem:Göztepe ve Antalya Medikalpark Hastaneleri Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitelerinde Ocak 2011 ile Haziran 2013 arasında allojenik HKHN uygulanan 364 olgunun VOD ile ilgili özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. VOD tanısı için Seattle kriterleri kullanıldı.

Bulgular: Transplantasyon yapılan olguların 155 i (%42.58) kız, 209 ü (%57.42) erkek, yaş dağılımı 1-18 arasında, median yaş 8 idi. Hastalık gruplarına göre dağılım yapıldığında 97 olguda malign hastalıklar, 115 olguda beta talasemi major, 152 olguda ise talasemi dışı non-malign hastalıklar nedeniyle transplantasyon yapılmıştı. Transplantasyon yapılan 364 olgunun 52 sinde (%14.2) VOD geliştiği belirlendi. Görülme sıklığı erkeklerde %13.8, kızlarda %14.8 olup, cinsiyet açısından farklılık saptanmadı. VOD gelişen olguların yaş dağılımı 1-17 yaş olup, median yaş 8 idi. Yaş gruplarına göre bakıldığında VOD sıklığı <5 yaş olgularda %12.24, 5-10 yaş olgularda

%11.00, >10 yaş olgularda ise %18.54 bulundu. Ağırlık artışı %67.3, dirençli trombositopeni %63.5, bilirubin yüksekliği %78.8 ve (ağırlı) hepatomegali %88.5 olguda gözlemlendi. Malign ve non-malign olgularda VOD sıklığı benzer iken (sırasıyla %11.3 ve %11.8) talasemili olgularda daha yüksek bulundu (%20). Donör tipine göre değerlendirildiğinde tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerde %12.4 oranında VOD görülürken bu sıklık uyumlu akraba donörlerde %16, akraba dışı donör nakillerinde ise %15.8 idi. Kök hücre kaynaklarına göre en düşük VOD sıklığı % 8.8 ile kordon kanı nakillerinde, en yüksek ise %16.1 ile kemik iliği kullanılan nakillerde gözlemlendi. Bu oran periferik kök hücre nakillerinde ise %11.3 idi. VOD tanısı alan 52 olgunun 8 i kaybedildi (%15.3).

Tartışma: Çalışmamız hasta grubumuzda nakil sonrası gelişen VOD nin önemli bir sorun olduğunu göstermiştir. VOD gelişimi ile ilgili risk faktörleri olarak nakil yaşının >10 yaş olması, talasemi tanısı, tam uyumlu kardeş dışı donörlerden nakil yapılması ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanılması dikkati çekmiştir. Ancak bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, veno oklusif hastalık, çocuk

VOD

Tablo 1. VOD gelişen 52 olgunun özellikleri

	n	%
Cins (E/K)	25/27	11.3/14.8
Yaş (Ortalama)	11.1/12	
<5 ya	18	15.24 (13.14/5)
5-10 ya	11	11.96 (13.26/5)
>10 ya	23	18.15 (23.11/5)
Diğerleri		
Ağır asit	35	67.3
Dirençli Trombositopeni	33	63.5
Bilirubin yüksekliği	41	78.8
Ağır hepatomegali	46	88.1
Hematik Grapler		
Mat	11	11.34 (13.9/5)
Sıvı tutulumu (ödem/asit)	38	11.32 (13.11/5)
Talasemi	28	20.96 (23.11/5)
Donör tipi		
Tam uyumlu kardeş	11	15.41 (23.11/5)
Uyumlu akraba	13	16.96 (23.11/5)
Akraba dışı	29	18.81 (19.12/5)
Kök Hücre Kaynağı		
Kemik iliği	39	16.11 (19.24/5)
Periferik kök hücre	10	11.34 (13.26/5)
Kordon kanı	3	8.96 (13.34)
Mortalite (ilk 100 gün)	8	15.38 (16.52)

Abstract:0539

[S-40]

AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARDA HLA EŞ ALLOJENEİK VE HAPLOIDENTİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Hasan Atilla Özkan¹, Ufuk Güney Özer¹, İmran Dora¹, Ahmet Yanar¹, Cengiz Bal², Banu Sarıtaş¹, Neslihan Başkan¹, Türkan Özdaş¹, Serap Kural¹, Emel Salman¹, Neslihan Tiryaki¹, Zafer Gulbaş¹. ¹Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kemik İliği Nakil Merkezi, Gebze/Kocaeli, ²Osmangazi Üniversitesi Bioistatistik Bölümü, Eskişehir

Giriş: Birçok hematolojik malignite için HLA eş akraba donörden allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılması yaygın şekilde kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. Ancak olguların yalnızca %30-50' si HLA eş akraba donöre sahiptir. Bu nedenle tam uyumlu donörü olmayanlara akraba dışı donörden ya da kısmi uyumlu akraba donörden (haploidentik) HKHN yapılmaktadır. Çalışmamızda, HLA eş ve HLA kısmi uyumlu akraba

donörden allojeneik HKHN yaptığımız akut lösemi tanılı hastaların sonuçları sunulmuştur.

Materyal-Metod: Temmuz 2010 ile Kasım 2012 tarihleri arasında allojeneik HKHN yapılan 94 akut lösemi tanılı hastanın verileri analiz edildi. Hastalarda kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanıldı. T hücre depleksiyonu yapılmadı. GVHD profilaksisi için HLA eş HKHN'de siklofosfamid + siklosporin ve haploidentik HKHN'de siklofosfamid + siklosporin + mikofenolat mofetil kullanıldı. Evre ≥ 2 graft vs host hastalığı (GVHD) geliştiğinde steroid ek olarak kullanıldı. Posakanazol ve asiklovir nakil gününde, piperasilin tazobakatam ise nötropeni gelişince profilaktik olarak başlandı. Hastalara ait karakteristik özellikler Tablo 1'de özetlendi.

Bulgular: Gruplardaki hastaların karakteristik özellikleri benzerdi. Haploidentik HKHN grubunda HLA eş gruba göre infüze edilen ortalama kök hücre sayısı daha yüksekti (7,6 vs 6,1 $p=0,002$). Ortanca takip süresi haploidentik HKHN grubu için 194 (88-372) gün HLA eş HKHN grubu için 210 (105-417) gündü. Hastaların 98%'inde engraftman gerçekleşti. Ortanca nötrofil ve trombosit engraftman süreleri haploidentik gruba HLA-eş gruba göre daha uzundu. Evre ≥ 2 akut GVHD sıklığı haploidentik grupta 56% iken HLA-eş grupta 16% idi ($p=0,001$). Haploidentik grupta, HLA-eş gruba oranla dökümanite edilmiş viral enfeksiyon sıklığı daha fazla idi (sırasıyla 42% vs 11%, $p=0,001$). Ortanca yatış süresi haploidentik grup için 35 gün iken HLA-eş grupta 30 gün idi ($p=0,044$). Grupların relaps ve mortalite (100 günlük ve 1 yıllık) oranları benzerdi. Nakil sonrası bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç: HLA-eş akraba donörü bulunmayan akut lösemi tanılı hastalarda haploidentik HKHN'nin güvenli ve etkin bir tedavi seçeneğidir. Nötrofil engraftman süresi daha uzun olmasına karşın bakteriyel enfeksiyon sıklığında artış yaratmamaktadır. Ancak, akut GVHD ve viral enfeksiyonlar önemli bir sorun teşkil etmektedir. Haploidentik HKHN grubunda daha fazla viral enfeksiyon gelişme nedeni olarak, daha fazla akut GVHD gelişmesi ve buna bağlı olarak daha fazla steroid kullanımı olduğu düşünülebilir. Siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil kombinasyonu GVHD profilaksisi için etkilidir. Bu kombinasyon rejimi ile T hücre depleksiyonu olmadan haploidentik HKHN yapılması akrabası HLA uyumlu nakle alternatif bir tedavidir. Bu nedenle, graft vs lösemi etkisi korunurken aynı zamanda akut GVHD ve enfeksiyonun sıklık ve ciddiyetini azaltabilen transplantasyon sonrası immün yapılanmayı geliştirmeye yönelik yapılan çalışmaların sonuçları önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, allojeneik kök hücre nakli, haploidentik

Tablo 1. Hastaların genel karakteristik özellikleri

Değişkenler	Haploidentik (n=37)	HLA-Eş (n=57)	p değeri
Yaş ¹	34.7 (± 11.9)	38.5 (± 12.1)	0.14
Cins (E/K)	25/12	32/25	0.37
Tanı			
AML	26 (70.3%)	38 (66.7%)	0.68
ALL	11 (29.7%)	19 (33.3%)	
Hastalık durumu			
Remisyon	26 (70.3%)	48 (84.2%)	0.18
Aktif	11 (29.7%)	9 (15.8%)	
Hazırlık rejimi			
CY+Busulfan	19 (51.4%)	27 (47.4%)	0.06
CY+TBI	9 (24.3%)	14 (24.6%)	
Flu+TBI	4 (10.8%)	-	
Flu+CY+TBI	5 (13.5%)	15 (26.3%)	
Flu+Busulfan	-	1 (1.8%)	
Kök hücre ² (miü/kg)	7.6 (6.3-9.3)	6.1 (4.9-7.2)	0.002
İzlam süresi ² (gün)	194 (88.3-372)	210 (105.5-417)	0.48

AML; akut miyeloblastik lösemi ALL; akut lenfoblastik lösemi CY; siklofosfamid Flu; fludarabin TBI; total vücut ışınlaması ATG; anti-timosit globülin²; ortalama (25%-75%)¹; ortalama

Tablo 2. Klinik sonuçlar

Değişkenler	Haploidentik	HLA-Eş	p değeri
Nötrofil engraftman süresi ¹ (gün)	20 (17-23)	16 (14-19.8)	0.006
Trombosit engraftman süresi ¹ (gün)	18 (15.3-24.3)	16 (14-19)	0.015
Yatış süresi ¹ (gün)	35 (27-55.3)	30 (24.8-35.3)	0.044
Bakteriyel enfeksiyon	10 (27.8%)	21 (36.8%)	0.49
Viral enfeksiyon	15 (41.7%)	6 (10.5%)	0.001
GVHD (≥ 2)	20 (54.1%)	11 (19.3%)	0.001
Veno-oklüziv hastalık	1 (2.7%)	1 (1.8%)	1
Relaps	8 (24.2%)	13 (23.6%)	1
Mortalite (100 gün)	7/34 (20.6%)	5/48 (10.4%)	0.22
Mortalite (1 yıl)	12/22 (54.5%)	13/30 (43.3%)	0.6

¹; ortalama (25%-75%)

Abstract:0272

[S-41]

LENFOMA TANILI HASTALARDA HLA EŞ ALLOJENEİK VE HAPLOİDENTİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Hasan Atilla Özkan¹, Ufuk Güney Özer¹, İmran Dora¹, Ahmet Yanar¹, Cengiz Bal², Türkan Özdaş¹, Banu Sarıtaş¹, Neslihan Başkan¹, Emel Salman¹, Serap Kural¹, Neslihan Tiryaki¹, Esra Çayoglu¹, Yücel Gürkaya¹, Zafer Gülbaş¹. ¹Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, ²Kemik İliği Nakil Merkezi, Gebze/Kocaeli, ²Osmangazi Üniversitesi Bioistatistik Bölümü, Eskişehir

Giriş: Çalışmamızda, HLA eş ve HLA kısmi uyumlu akraba donörden allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yaptığımız lenfoma tanılı hastaların sonuçları sunulmuştur.

Materyal-Metod: Temmuz 2010 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında allojeneik HKHN yaptığımız 257 hasta geriye dönük tarandı. Toplam 53 (21%) lenfomalı hastaya allojeneik HKHN yapıldığı tespit edildi. Akraba dışı HKHN yapılan 4 hasta dışlanarak 49 hastanın verileri analiz edildi. Hastalarda kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanıldı. T hücre depleksiyonu yapılmadı. GVHD

profilaksisi için HLA eş HKHN'de siklofosfamid + siklosporin ve haploidentik HKHN'de siklofosfamid + siklosporin + mikofenolat mofetil kullanıldı. Posakanazol ve asiklovir nakil gününde, piperasillin tazobakatam ise nötropeni gelişince profilaktik olarak başlandı.

Bulgular: Ortanca yaş 36 (17-63) yıl idi. Erkek hastalar çoğunlukta idi (34/49). 31(64%) hasta non-Hodgkin lenfoma (NHL), 18 (36%) hasta ise Hodgkin lenfoma (HL) tanılı idi. Hastaların 65%'i (32/49) nakil öncesi aktif ya da parsiyel remisyonda hastalığa sahipti. 59%'unda otolog HKHN ve 31%'inde (15/49) radyoterapi öyküsü mevcuttu. Hastalara ortalama 3 (1-7) farklı kemoterapi rejimi uygulanmıştı. Tanı tarihinden nakile ortalama 27 (7-139) ay geçmişti. Donörlerin çoğunluğunu çekirdek aile (92%) oluşturmaktaydı. Uygulanan hazırlık rejimi çoğunlukla (53%) miyeloablative rejimdi ve yine 53%'ünde TBI kullanılmıştı. Hazırlama rejimi olarak 14 (28,6%) hastada fludarabin + siklofosfamid + TBI, 12 (24,5%) hastada siklofosfamid + TBI, 9 (18,4%) hastada fludarabin + melfelan, 8 (16,3%) hastada busulfan + siklofosfamid, 6 (12,2%) hastada ise BEAM rejimi kullanıldı. 25 (51%) hastaya haploidentik, 24'üne (49%) ise HLA eş allojeneik HKHN yapılmış olduğu saptandı. HLA eş allojeneik HKHN grubu ile haploidentik HKHN grubu arasında hastaların karakteristik özellikleri açısından anlamlı fark yoktu. HKHN özellikleri ile ilgili değişkenlerden TBI kullanımı, donörün yakınlığı, HLA mismatch sayısı ve verilen kök hücre sayıları açısından anlamlı farklar belirlendi (sırasıyla; p=0,032, p=0,04, p<0,001 ve p=0,009). HKHN'nin sonuçları ve komplikasyonları karşılaştırıldığında nötrofil engraftman süresi (p=0,01), viral enfeksiyon sıklığı (p<0,001) ve donör lenfosit infüzyonu kullanımı (p=0,01) dışında istatistiksel olarak fark yoktu. Karşılaştırmalı sonuçlar Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunuldu.

Sonuç: HLA uyumlu donörü bulunmayan lenfoma tanılı hastalarda haploidentik HKHN güvenli bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Nötrofil engraftman süresi daha uzun olmasına karşın bakteriyel enfeksiyon sıklığında artış yaratmamaktadır. Ancak, viral enfeksiyonlar, özellikle CMV reaktivasyonu ve BK virüs enfeksiyonu önemli bir sorun teşkil etmektedir. Siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil kombinasyonu GVHD profilaksisi için etkilidir. Bu kombinasyon rejimi ile T hücre depresyonu olmadan haploidentik HKHN yapılması akrabadışı HLA uyumlu nakle alternatif bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: Haploidentik, Hematopoetik kök hücre nakli, Lenfoma

Tablo 1. HLA eş ve haploidentik HKHN gruplarındaki hastaların genel karakteristik özelliklerinin karşılaştırması

Değişken	HLA Eş (n=24)	Haploidentik (n=25)	p değeri
Cins (K/E)	7/17	8/17	0,83
Yaş* (yıl)	37,5 (24-63)	35 (17-63)	0,31
Tanı (NHL/HL)	17/7	14/11	0,28
Hastalık durumu (Aktif/Diğer)	14/10	18/7	0,58
Otolog HKHN öyküsü	13 (54%)	16 (64%)	0,48
RT öyküsü	6 (25%)	9 (36%)	0,4
KT rejim sayısı*	3 (1-6)	4 (1-7)	0,29
Tarıdan nakile geçen süre* (ay)	26 (14-87)	27 (7-139)	0,59

HKHN; hematopoetik kök hücre nakli, NHL; non-Hodgkin lenfoma, HL; Hodgkin lenfoma, KT; kemoterapi, RT; radyoterapi, K; kadın, E; erkek, *; ortalama

Tablo 2. HLA eş ve haploidentik HKHN gruplarının nakil özelliklerine göre karşılaştırması

Değişken	HLA Eş (n=24)	Haploidentik (n=25)	p değeri
Hazırlık rejimi (Ablatif/Non-Ablatif)	16/8	10/15	0,062
TBI kullanımı	9 (38%)	17 (68%)	0,032
Donör yakınlığı (aile/yakın akraba)	24/0	21/4	0,04
HLA mismatch sayısı*	0 (0-1)	3 (2-5)	<0,001
Nakledilen kök hücre sayısı* (miü/kg)	6,4 (3,8-10,3)	8,8 (3,9-13,9)	0,009
Yatış süresi* (gün)	28,5 (14-49)	30 (14-124)	0,13
Takip süresi* (ay)	7 (1-24)	5 (1-21)	0,2

HKHN; hematopoetik kök hücre nakli, TBI; total body irradiation, HLA; human lökosit antijen, *; ortalama

Tablo 3. HLA eş ve haploidentik HKHN gruplarının nakil sonrası komplikasyonlarının ve sonuçlarının karşılaştırması

Değişken	HLA Eş	Haploidentik	p değeri
Nötrofil engraftman süresi* (gün)	14 (12-25)	15,5 (13-22)	0,01
Trombosit engraftman süresi* (gün)	15 (11-35)	16 (10-68)	0,52
Bakteriyel enfeksiyon	9 (38%)	9 (38%)	1
Viral enfeksiyon	6 (25%)	21 (88%)	<0,001
Fungal enfeksiyon	1 (4%)	5 (20%)	0,1
Akut GVHD	10 (42%)	13 (54%)	0,39
Kronik GVHD	1 (4%)	2 (8%)	0,55
VOD	0	2 (8%)	0,15
Relaps	6 (25%)	10 (40%)	0,26
Relaps süresi* (ay)	4 (2-6)	4 (3-16)	0,74
DLI	0	6 (24%)	0,01
Mortalite 100 gün	2/24 (8%)	4/23 (17%)	0,35
Mortalite 1 yıl	8/14 (57%)	8/16 (50%)	0,7

GVHD; graft vs host hastalığı, VOD; veno-oküliviz hastalık, DLI; donör lenfosit infüzyonu, *; ortalama

Abstract:0278

[S-42]

AB+ T HÜCRE VE ANTİJEN SUNAN HÜCRE AYIKLAMASI YÖNTEMİ İLE YAPILAN TAM UYUMLU VE HAPLOİDENTİK KEMİK İLİĞİ NAKİLLERİN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI. Ant Uzay¹, Siret Ratip¹, Ercüment Ovalı². ¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü, İstanbul, ²Acıbadem Labcell, İstanbul

Amaç: Allojeneik kemik iliği nakli birçok kötü prognozlu hematolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nakil sonrası gelişebilecek ciddi Graft Versus Host Hastalığı ve nüks riski bu tedavinin başlıca morbidite ve mortalite sebepleridir. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler sayesinde T hücrelerin alt gruplarının ayıklanması ile GVHD ve nüks oranını azaltmak mümkün olmaktadır. Merkezimizde bu yöntem ile yapılan tam ve yarı uyumlu kemik iliği nakillerinin erken dönem (+100 gün) sonuçları bu çalışmada sunulmuştur.

Yöntem-Gereçler: İstanbul Acıbadem Kozyatağı hastanesi kemik iliği nakli merkezinde, Ağustos 2012-Mayıs 2013 döneminde, 17 hastaya ATG (1mg/kg, 1'-5' gün), Fludarabin (30mg/kg, 4'-8'gün), Thiotepe (10mg/kg, 9'gün) ve Melfalan (140mg/gün, 10' gün) içeren hazırlama rejimi verilmiştir. Hazırlama rejiminden 48 saat sonra

vericilerden toplanmış olan aferez ürününden Miltenyi Biotec® solüsyonu ile CliniMax® standart hücre ayırma düzeneğinde, $\alpha\beta$ +T hücre ile antijen sunan hücre ayıklanmıştır ve aynı gün kemik iliği nakli yapılmıştır. Takipte 100 günü dolduran tam uyumlu ve yarı uyumlu kemik iliği nakli hastalarının, sağ kalım, GVHH, enfeksiyon ve hastalık nüks verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Bu yöntem ile son 10 ay içinde, merkezimizde 11 tam uyumlu ve 6 yarı uyumlu (toplam 17) kemik iliği nakli yapılmıştır. Hastaların özellikleri tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir. Her iki hasta grubunda da hiç bir hastada herhangi bir düzeyde GVHH görülmemiştir. İlk 100 gün içinde yarı uyumlu kemik iliği nakil grubunda ölen hasta yokken (erken mortalite %0), tam uyumlu nakil grubunda 2 hasta vefat etmiştir (erken mortalite %18). Her iki grupta da erken nüks görülmemiştir. Hastaların hiç birinde engraftman yetersizliği olmamış, her iki hasta grubunda da nötrofil rejenerasyonu ortalanca 9 günde, trombosit rejenerasyonu ise 11 günde gerçekleşmiştir. Tüm hastalarda ortalanca 1 gün süren nötropenik ateş dönemi görülmüştür, ancak 1 hastada sepsis nedeniyle mortalite gelişmiştir. Antifungal ve antiviral profilaksi ile hiç bir hastamızda fırsatçı fungal veya viral enfeksiyon görülmemiştir.

Sonuç ve Tartışma: Standart kemik iliği nakli protokollerinde ciddi bir mortalite sebebi olan GVHH üstesinden gelmek için çeşitli profilaksi kombinasyonları ve ağır immunosupresif tedaviler kullanılmaktadır. Buna rağmen GVHH'na bağlı yüksek oranda morbidite ve mortaliteye görülmektedir. $\alpha\beta$ + T hücre ve antijen sunan hücre ayıklaması yöntemi ile GVHH'ndan sorumlu olan T hücreleri ve antijen sunan hücreler uzaklaştırılıp hastalara CD34+ kök hücreleri ile birlikte, sadece GVL' da etkili olduğu düşünülen $\gamma\delta$ + T hücreler verilmektedir. Bu yöntem ile hastalarımızda GVHH görülmemiş olup T hücre ayıklaması kemik iliği engraftmanını olumsuz etkilememiş, enfeksiyon oranları düşük seyretmiş, hastaların nakil sonrası performansı yüksek olup, nötropeni ve trombositopeniden çıkış süreleri ve hastanede yatış süreleri kısa sürelerde gerçekleşmiştir.

Anahtar kelimeler: ayıklama, alfa-beta T hücre, nakil

Tablo 2. Nakil sonrası erken (ilk 100 günlük) takip verileri

	Tam HLA uyumlu nakil hastaları (n=11)	Yarı HLA uyumlu nakil hastaları (n=6)
GVHH, evre (0-IV), n	-	-
Engraftman yetersizliği, n	-	-
Engraftman süresi, (gün)		
ANC >500/ μ L, ortalanca (aralık)	9 (8-12)	9 (9-11)
PLT >20000/ μ L, ortalanca (aralık)	11 (10-18)	11 (10-14)
Nötropenik ateş süresi, gün, ortalanca (aralık)	1 (0-4)	1 (0-2)
Hastanede kalış süresi, gün, ortalanca (aralık)	23 (22-34)	24 (19-30)
Fıratçı sistemik viral enfeksiyon, n	-	-
Fıratçı sistemik fungal enfeksiyon, n	-	-
Hastalık nüksü, n	-	-
İlk 100 günlük sürede mortalite, n (%)	2/11 (18)	0/6 (0)
Mortalite nedenleri, n (%)		
Hipertansif intraserebral hemoraji	1/11 (9)	-
Sepsis	1/11 (9)	-

Tablo 1. Nakil yapılan hastaların özellikleri

Değişkenler	Tam HLA uyumlu nakil hastaları (n=11)	Yarı HLA uyumlu nakil hastaları (n=6)
Yaş (ortalanca)	36 (23-62)	39 (25-63)
Cinsiyet, K/E	4/7	4/2
Tanımlar, n		
AML	4	4
ALL	3	1
MDS	1	-
DLBCL	1	-
PLL	1	-
AA	1	-
MM	-	1
Nakil öncesi yanıt durumu, n		
1nci tam yanıt	5	4
>1nci tam yanıt	2	1
Kısmi yanıt	1	1
Stabil/ilerleyici hastalık	3	-

Multipl Miyelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

Abstract:0288

[S-43]

NÜKSETMİŞ VEYA REFRAKTER MULTİPL MİYELOM (RRMM) HASTALARININ TEDAVİSİNDE CARFİLZOMİB (CFZ) TEK AJANININ ETKİ VE EMNİYET PROFİLİ: 4 TANE FAZ 2 ÇALIŞMASININ SONUÇLARI. David S Siegel¹, Thomas Martin², Michael Wang³, Ravi Vij⁴, Andrzej J Jakubowiak⁵, Sagar Lonial⁶, Suzanne Trudel⁷, Vishal Kukreti⁷, Nizar Bahlis⁸, Melissa Alsina⁹, Asher Chanan Khan¹⁰, Francis Buadi¹¹, Frederic J Reu¹², George Somlo¹³, Jeffrey Zonder¹⁴, A Keith Stewart¹⁵, Edward Stadtmauer¹⁶, Beverly Harrison¹⁷, Ajay Nooka⁶, R. Donald Harvey⁶, Ruben Niesvizky¹⁸, Ashraf Z Badros¹⁹, Leanne McCulloch²⁰, Kanya Rajangam²⁰, Robert Z Orlowski³, Sundar Jagannath²¹. ¹John Theurer Kanser Merkezi, Hackensack Üniversitesi, Hackensack, New Jersey, Amerika Birleşik Devletleri, ²California Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri, ³MD Anderson Kanser Merkezi, Houston, Teksas, Amerika Birleşik Devletleri, ⁴Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, St Louis, Missouri, Amerika Birleşik Devletleri, ⁵Chicago Üniversitesi, Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri, ⁶Winship Kanser Enstitüsü, Emory Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atlanta, Georgia, Amerika Birleşik Devletleri, ⁷Toronto Üniversitesi Princess Margaret Hastanesi, Toronto, Ontario, Kanada, ⁸Tom Baker Kanser Merkezi, Calgary Üniversitesi, Calgary, Alberta, Kanada, ⁹H. Lee Moffitt Kanser Merkezi, South Florida Üniversitesi, Tampa, Florida, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁰Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, Amerika Birleşik Devletleri, ¹¹Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Amerika Birleşik Devletleri, ¹²Taussig Kanser Merkezi-Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Amerika Birleşik Devletleri, ¹³City of Hope Ulusal Tıp Merkezi, Duarte, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁴Karmanos Kanser Enstitüsü, Wayne State Üniversitesi, Detroit, Michigan, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁵Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁶Pennsylvania Üniversitesi Abramson Kanser Merkezi, Philadelphia, Pensilvanya, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁷Multipl Miyelom Araştırma Konsorsiyumu, Norwalk, Connecticut, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁸Weill Cornell Tıp Akademisi, New York, New York, Amerika Birleşik Devletleri, ¹⁹Greenebaum Kanser Merkezi, Maryland Üniversitesi, Baltimore, Maryland, Amerika Birleşik Devletleri, ²⁰Onyx Pharmaceuticals Inc, South San Francisco, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri, ²¹Mount Sinai Tıp Merkezi, New York, New York, Amerika Birleşik Devletleri

Amaçlar: Bir selektif proteazom inhibitörü olan CFZ, ABD'de RRMM'li hastalar için tek ajan tedavisi olarak onaylanmıştır. Bu çalışmada, PX-171-003-A1 pivot faz 2 çalışmasının etki analizini ve 4 tane faz 2 çalışmasının (PX-171-003-A0, PX-171-003-A1, PX-171-004 ve PX-171-005) emniyet analizini, ABD onayını destekleyen verilerle birlikte sunacağız.

Malzemeler ve Yöntemler: Tek ajan CFZ, 28 gün boyunca 2-10 dakika intravenöz olarak 20-27 mg/m² dozda, 005 çalışması hariç (15-27 mg/m²), tüm çalışmalarda uygulandı. 003-A1'in birincil etkinlik sonlanım noktası, bağımsız değerlendirme komitesi tarafından doğrulanmış genel yanıt oranı (ORR-GYO) olmuştur.

Advers olaylar, NCI Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri v3.0 ile derecelendirilmiştir.

Sonuçlar: PX-171-003-A1 çalışmasındaki tüm hastalar (N=266; tedavi amaçlı popülasyon), ortalama 5 (aralık, 1-20) ön terapi basamağından geçirilerek yoğun bir ön tedaviye tabi tutulmuştur. Ortalama yanıt süresi 7,8 ay (%95 Güven Aralığı, 5,6-9,2) olmak üzere ORR %22,9'dur (%95 Güven Aralığı, 18,0-28,5). Ortalama genel sağkalım 15,4 aydır (%95 Güven Aralığı, 12,5-19,0). Emniyet popülasyonu (N=526) yoğun bir ön tedaviden geçirilmiştir (ortalama 4 ön rejim; aralık 1-20). Hastalar ortalama 4 CFZ döngüsüne tabi tutulmuştur (aralık, 1-21). Hastalar, hastalığın ilerlemesi (%51,0), advers olaylar (%14,8) veya başka nedenlerden (%12,3) dolayı CFZ kullanımını kesmişlerdi. Hastaların %14,6'sında advers olay nedeniyle doz azaltması yapılması gerekmiştir. En yaygın derece >=3 advers olaylar hematolojiktir ve bunlar arasında trombositopeni (%23,4), anemi (%22,4) ve limfopeni (%18,1) vardır. Düşük oranlarda febril nötropeni (%1,1) ve herpes virüsü enfeksiyonları (%4,8) görülmüş, yaygın fırsatçı enfeksiyonlar görülmemiştir. Kümülatif veya derece 4 trombositopeni dikkat çekici biçimde görülmemiştir. Yüz yetmiş dört hastanın (%33,1) >=1 olarak gruplandırılmış renal yetmezlik advers olayı vardı ve bunların neredeyse yarısı (%48), hastalığın ilerlemesiyle bir renal advers olay yaşamıştır. Hastaların %73,6'sı medikal geçmişinde bir kardiyovasküler olay yaşamışsa da, hastaların %7,2'sinde nedenine bakılmaksızın kalp yetmezliği bildirilmiştir. Solunum güçlüğü akciğer analizinde karşılaşılan en yaygın advers olaydı (%42,2), pnömani ise en yaygın solunum enfeksiyonu idi (%12,7). Hastaların çoğunda önceden periferik nöropati (%71,9) varken, yeni gelişen periferik nöropati seyrek olarak bildirilmiştir (%13,9 genel; %1,3 derece 3).

Çıkarımlar: Tek ajan CFZ, ilerlemiş RRMM'si olan, yoğun tedaviye tabi tutulmuş hastalarda sağlam ve kalıcı yanıtlar alınmasına neden olmuştur. Emniyet profili, birkaç doz azaltması veya ilacın kesilmesiyle birlikte, kabul edilebilirdir. Tek ajan CFZ'nin RRMM'de kullanımındaki etkisi ve emniyeti, randomize faz 3 FOCUS çalışmasında (NCT01302392) düşük doz kortikosteroidlerle ve opsiyonel siklofosfamidle karşılaştırılmaktadır. Bu, ABD dışında yasal onay alınmasını kolaylaştıracaktır.

Anahtar kelimeler: carfilzomib, multipl miyelom, proteazom inhibitörü

Abstract:0405

[S-44]

MULTİPL MİYELOM HASTALARININ PERİFERAL KAN LENFOSİTLERİNDE DÜŞÜK FASL VE TRAIL DÜZEYLERİ. Fatma Zehra Hapil¹, Sadi Köksoy², Fadime Ersoy Dursun³, Erdal Kurtoglu⁴, Levent Ünder³, Salih Şanlıoğlu¹. ¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, ⁴Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Fas Ligandı (FasL) ve Tümör Nekroz Faktör-ilişkili Apoptoz İndükleyici Ligand (TRAIL), bağışıklık sisteminin, özellikle de bu proteinlerin en önemli kaynaklarından biri olan T hücrelerinin, anti-tümör etkisinde önemli rol oynar. FasL, hedef hücredeki Fas reseptörüne; TRAIL ise hedef hücre yüzeyindeki DR4 ve DR5 ölüm reseptörlerine bağlandıklarında apoptozu indüklerler. Multipl Miyelom

(MM) hücrelerinin yüzeyinde bu reseptörlerin bulunduğu ve miyelom hücrelerinin TRAIL aracılı apoptoza duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda, MM hastalarına ait periferik kan lenfositlerinde FasL ve TRAIL seviyesinin sağlıklı bireylere kıyasla farklılık gösterip göstermediğini araştırdık.

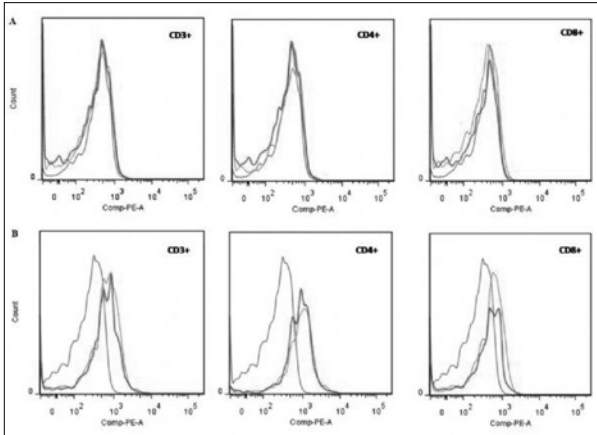
14 MM hastası ve 9 sağlıklı, yaş/cinsiyet eşleştirmeli bireyin periferik kan örnekleri alınıp çok renkli akış sitometrisi kullanılarak T lenfosit ve alt tiplerinin yüzeyindeki FasL ve TRAIL protein miktarları saptandı. Verilerin nicel değerlere dönüştürülebilmesi için QuantiBrite (Becton Dickinson) kullanıldı ve "Antikor Bağlanma Kapasitesi (ABK)" hesaplandı.

MM hastalarına ait CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ ve CD3+CD4+CD25parlak T hücrelerinin yüzeyinde sağlıklı bireylere göre daha az seviyelerde FasL bulunduğu tespit edildi (Tablo 1). TRAIL ekspresyonunun ise CD3+, CD3+CD4+ CD3+CD8+ T hücrelerinde sağlıklı bireylere göre MM hastalarında anlamlı şekilde azaldığı belirlendi (Tablo 2).

Sonuç olarak, vücudun tümöre karşı immün-denetim mekanizmasında önemli rol oynayan bu iki ligandın MM hastalarına ait lenfositlerde sağlıklı bireylere göre daha düşük olması, MM gelişim sürecinde bu ligandların yetersiz ekspresyonunun rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: FasL, Multipl Miyelom, TRAIL

Periferik kan lenfositlerinde izolasyon yapılarak ve yapımadan gerçekleştirilen ölümcül ligand yüzey boyamalarının karşılaştırılması



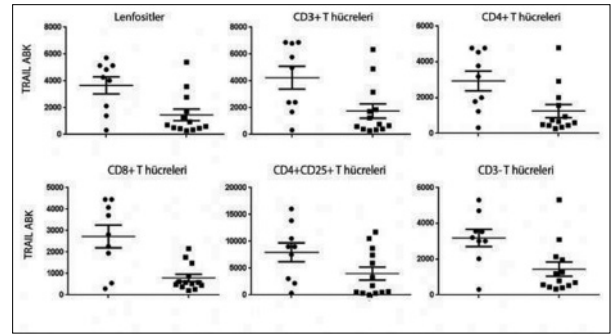
Şekil 1. 56 yaşındaki sağlıklı bireyden alınan periferik kan örneğinde, Ficoll yöntemi ile lenfosit izolasyonu yapılarak (A) ve önce boyama yapıp sonra alyuvarlar patlatılarak (B) hücre yüzeyindeki FasL (mavi) ve TRAIL (pembe) proteinleri karşılaştırıldı. PE bağdaştırılı izotip kontrol, standart olarak kullanıldı (gri). Periferik kan lenfositlerinin yüzeyindeki FasL ve TRAIL ekspresyonu, tam kan analizi yapıldığında akış sitometrisi ile gösterilebilirken; lenfosit izolasyonu yapıldığında FasL ve TRAIL proteinleri yüzeyden dökülmektedir.

Tablo 1. Çalışmada değerlendirilen MM hastalarının cinsiyet ve evre dağılımı

ISS Evresi	Kadın	Erkek
1	-	2
2	2	3
3	5	2
Toplam	7	7

Çalışmada periferik kan örnekleri incelenen MM hastalarının uluslararası evrendirleme sistemi (ISS)'ne göre evreleri ve cinsiyet dağılımı özetlenmiştir.

MM Hastalarına ait lenfositlerde, sağlıklı bireylere göre daha düşük TRAIL ifadesi gözlemlendi



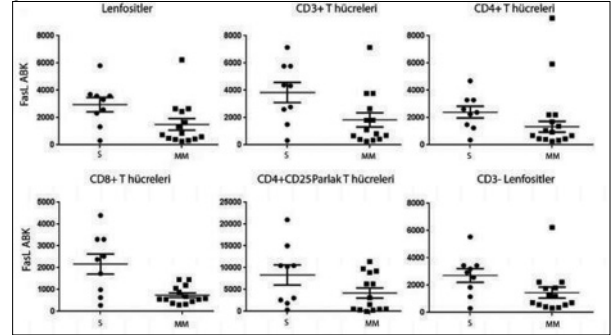
Şekil 2. QuantiBrite-PE boncuklar kullanılarak Antikor Bağlanma Kapasiteleri (ABK) hesaplandığında, MM hastalarına ait periferik lenfositlerin yüzeyinde, sağlıklı bireylere göre daha düşük miktarda FasL proteini bulunduğu saptandı. CD4+CD25+ hücreler dışındaki incelenen bütün lenfosit alt gruplarında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tablo 2. T hücre alt tiplerinin yüzeylerindeki TRAIL sunum düzeyleri

Hücre Altıtipi	MM	Sağlıklı	p
CD3+	773 (276;6332)	4978 (325;6873)	0,027
CD3+CD4+	665 (267;4786)	3180 (315;4770)	0,035
CD3+CD8+	580 (205;2155)	2816 (291;4454)	0,009
CD3+CD4+CD25+	1731 (0;11730)	9003 (337;16034)	0,082

TRAIL ekspresyon seviyeleri, ortalanca (minimum;maksimum) değerler şeklinde verilmiştir. İstatistiksel analiz, ortalanca değerleri baz alınıp Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

MM hastalarına ait lenfositlerde, sağlıklı bireylere göre daha düşük FasL ifadesi gözlemlendi



Şekil 3. QuantiBrite-PE boncuklar kullanılarak Antikor Bağlanma Kapasiteleri (ABK) hesaplandığında, MM hastalarına ait periferik lenfositlerin yüzeyinde, sağlıklı bireylere göre daha düşük miktarda FasL proteini bulunduğu saptandı. İncelenen bütün hücre alt-tiplerinde p değeri 0,05'den küçük bulundu.

Tablo 3. T hücre alt tiplerinin yüzeylerindeki FasL sunum düzeyleri

Hücre Altıtipi	MM	Sağlıklı	p
CD3+	959,5 (265;7143)	4327 (315;7143)	0,04
CD3+CD4+	806 (328;5928)	2385 (351;4692)	0,025
CD3+CD8+	576 (293;1459)	2380 (279;4396)	0,015
CD3+CD4+CD25+	958 (332;6228)	10253 (340;20989)	0,005

FasL ekspresyon seviyeleri, ortalanca (minimum;maksimum) değerler şeklinde verilmiştir. İstatistiksel analiz, ortalanca değerleri baz alınıp Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

Abstract:0558

[S-45]

MULTİPLE MYELOMDA VRD PACE PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ; ÖN SONUÇLARI. Gökçe Kübra Taşkın, Sinem Civrız Bozdağ, Ali Hakan Kaya, Sinem Namdaroğlu, Ömür Kayıkçı, Bilge Uğur, Ayşegül Tetik, Murat Çınarsoy, Emre Tekgündüz, Fevzi Altuntaş. *Ankara Onkoloji Hastanesi Hematoloji ve KHT Ünitesi*

Myelom hastalarında tam remisyon progresyonsuz ve genel sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Nakil sonrası yanıt daha önemli görünüyorsa da otolog kök hücre nakli öncesinde derin yanıt otolog nakil sonrasında başarıyı arttırmaktadır. Bortezomib temelli kombinasyonlarda genel yanıt oranları yüksektir. Çalışmamızda daha önceden bortezomib temelli rejim ile tedavi edilen hastalarda bortezomib kemoterapi kombinasyonunda (VRD PACE) lenalidomidin etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Mart 2011 ve Şubat 2013 tarihleri arasında VCD kemoterapi protokolü ile en az parsiyel yanıt elde edilemeyen ve ikinci basamak kemoterapi olarak VRD PACE almış 11 multiple myeloma hastasını dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. VRD PACE kemoterapisi lenalidomid 25mg/gün, sisplatin 10 mg/m² 4 gün, doxorubicin 10mg/m² 4 gün, siklofosfamid 400 mg/m² 4 gün, etoposide 40mg/m² 4 gün, dexamethasone 40 mg 4 gün, bortezomib 1.3mg/m² 1.,4.,8.,11.günlerde üç haftada bir uygulanmasından oluşuyordu.

Tüm hastalara iki kür kemoterapi verildi. Yanıt değerlendirilmesi IMWG yanıt kriterlerine göre yapıldı. Tüm hastalara hastanede yatış süresinde enoxiparin profilaksi verildi. Hastalara nötrofil sayısı 1000'nin altına 10 mikrogram /kg G-CSF uygulanmaya başlandı. Hematolojik yan etkiler NCI toksisite kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi 8 (4-15) aydı. Genel yanıt oranı 7/11 (%63); tam remisyon (1/11), çok iyi kısmi yanıt (2/11), kısmi remisyon (4/11) elde edildi. 1 yıllık ortalama %32±15 idi. Nötrofil engraftmanına kadar geçen süre 15 gün (13-16), trombosit engraftmanına kadar geçen süre 14 gün (12-16) olarak hesaplandı. Tedavi ilişkili mortalite izlenmedi. Hiçbir hastada tedavi sırasında derin ven trombozu gelişmedi. Hastaların hepsinde febril nötropenik ateş oluştu. 11 hastanın 5'inde (%45) VRD PACE kemoterapi protokolü ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Ortalama toplanan CD 34+ sayısı 4,2.10⁶ idi (3.8-8.5). VRD PACE ile kısmi remisyon üzerinde yanıt elde edilen 7 hastaya otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla 11 (10-12) ve 12 (9-14).günlerde gerçekleşti. VRD tedavisi ile rapor edilen sonuçlar umut vaat edici olmasına rağmen bu kemoterapinin PACE gibi tedaviler ile kombinasyonu hakkında yeterli veri yoktur. Total Terapi V çalışmasında yüksek riskli myelom hastalarında Mel-VRD PACE tedavisine alternatif olarak Mel-VDT PACE sonuçları analiz edilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak daha öncesinde bortezomib bazlı rejimlerle tedavi edilmiş ve en az kısmi remisyon sağlanamamış hastalarda VRD PACE tedavisinin sonuçlarını değerlendirdik. Özetle bizce VRD PACE tedavisi otolog kemik iliği nakli öncesinde uygulanabilir ve kök hücre mobilizasyonu verimi üzerinde olumsuz etkisi olmayan etkili ve güvenilir bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: Multiple Myeloma, mobilizasyon, VRD PACE

Tablo 1

Hastalar (n)	11
Ortalama yaş	53 (33-64)
Evre I/II/III	1/0/10
Risk grubu	8
-standart	3
-yüksek	
Önceki aldığı tedavi basamak sayısı	3 (2-4)
Önceki otolog transplantasyon (n)	1
VRD PACE öncesi durumu	
Minimal yanıt	2
Yanıtız	8
Otolog KHN sonrası nüfus	
Tanı ve VRD PACE arasındaki geçen süre	9 (3-120) ay

Abstract:0512

[S-46]

MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA AKIM SİTOMETRİK DEĞERLENDİRME: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Funda Ceran, Gülsüm Özet, Simten Dağdaş, Mesude Falay, Gül Tokgöz, Cenk Sunu, Berna Öztürk, Önder Savaş, Aysun Gönderen, Hülya Dalgacı. *Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Giriş: Multiple Miyelom(MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin birikimi ile karakterizedir. Birçok çalışma konvansiyonel morfoloji ile karşılaştırıldığında malign plazma hücrelerinin akım sitometrik(AS) olarak analizinin yüksek klinik sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir. AS inceleme hem tanıda hem de minimal rezidüel hastalık takibinde avantaj sağlayabilir. Avrupa Myeloma Ağı MM'lu hastaların akım sitometrik incelemeğinde CD38, CD138, CD45, CD19, CD56'nın bulunmasını önermektedir. Normal plazma hücreleri CD19+ CD27+ iken malign plazma hücreleri CD19-CD27-CD45(-/düşük+) ayrıca CD56+CD28+CD81+CD200+lığı göstermektedir.

Amaç: MM hastalarında kemik iliği örneğinden akım sitometrik incelemeleri tanı anındaki durumları ve evreleri ile değerlendirildi.

Gereç-Yöntem: Hematoloji bölümümüzde 2009-2013 yılları arasında MM tanısı alan ve kemik iliğinden AS çalışılan 23 MM hastası değerlendirmeye alındı. Hastalarda tanı için gereken tetkiklerin yanı sıra AS inceleme yapıldı. Panelde CD19, CD20, CD38, CD45, CD56, CD117, CD138 kullanıldı. Monoklonalite kappa/lambda hafif zincirleri ile tayin edildi.

Bulgular: Hastaların demografik verileri ve bazal değerleri tablo olarak gösterilmiştir.

Sonuç: Hastaların %57.43'ü erkek, %47.82'i kadındı. Ortalama yaş 58 idi. ISS evreleri %4.34'ü evre I, %43.47'si evre II, %52.17'si evre III olarak bulundu. Genetik tetkik çalışılabilen hastalardan 2 sinde 13q delesyonu, 1 hastada aynı zamanda trizomi 8, 1 hastada 17p delesyonu, 1 hastada t(11;14), 1 hastada kompleks karyotip saptandı. 18 hasta CD56 pozitifken 5 hastada negatif bulundu. 5 hastada CD19 pozitif saptandı. CD117 pozitif hasta sayısı 9 du.

Tartışma: Hematolojik hastalıklarda AS kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Bu alanlardan birisi de MM dur. Plazma hücreleri farklılaşırken CD19, CD22, sIg, HLA DR gibi B hücre antijenlerini ve CD45'i kaybederken CD38 ve CD138 gibi yeni antijenler kazanırlar. Normal plazma hücreleri ile MM plazma hücrelerinin ayrımı bu yeni antijenler ile belirlenebilir. AS; MM ile diğer plazma hücre ilişkili hastalıkların ayırıcı tanısında, yüksek risk MGUS ve smoldering MM'un saptanmasında,

tedavi sonrası minimal rezidüel hastalık takibinde, yeni tedavi hedeflerinin saptanmasında, prognozla ilişkili antijenik profilin tanımlanmasında kullanılabilir. Bazı prognostik markerler MM da çalışılmıştır. Bunlar arasında CD45, CD56, CD20, CD27, CD28, CD33, CD44, CD52, CD117, CD200 sayılabilir. CD45 pozitif MM plazma hücrelerinin IL-6 uyarımına daha fazla yanıt verdiğini ve daha yüksek proliferatif aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. CD56 pozitifliği konvansiyonel tedaviler sonrası kötü prognozla ilişkilidir, yapılan bazı çalışmalarda bu kötü prognoz otolog kök hücre nakli sonrası ortadan kalktığı gösterilmiştir. CD117 varlığı iyi prognoz göstergesi olabilir ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar CD117'i normal plazma hücrelerini neoplastik plazma hücrelerinden ayırmada kullanılabilecek bir marker olarak önermektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple Miyelom, akım sitometri

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Erkek/Kadın	12/11
Yaş(ortalama)	58(37-83)
M protein alt tipleri	
IgG/IgA/hafif zincir/nonsekreteruar	7/5/10/1
Kappa/lambda/nonsekreteruar	11/11/1
IgG kappa	5
IgG lambda	2
IgA kappa	1
IgA lambda	4
Kappa hafif zincir	5
Lambda hafif zincir	5
Kreatinin(mg/dl) (ortalama)	2,8(0,6-10,6)
Hemoglobin(gr/dl) (ortalama)	9,93(6,3-15,3)
CRP(mg/l) (ortalama)	7,7(0,4-48,5)
Beta2mikroglobulin(mg/l) (ortalama)	10,5(2,25-30,5)
Albumin(gr/l) (ortalama)	36,6(24-51)
ISS	
I/II/III	1/10/12
CD56+/- (n) (> %20)	18/5
CD117+/- (n) (> %20)	9/14
CD19+/- (n)	5/18
CD45-/CD38+ 138+ (%)	15-97

Abstract:0533

[S-47]

RELAPS/REFRAKTER MULTİPLE MYELOMA TANILI HASTALARDA LENALİDOMİD(REVLİMİD) KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Aynur Uğur Bilgin, Mehmet Ali Karaselek, Metin Bağcı, Buğra Sağlam. *Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Dahiliye Ana Bilim Dalı, Konya*

Amaç: İmmünmodülatör bir ajan olan Lenalidomid (Revlimid) kısa bir süre öncesinde Multiple Myeloma (MM) tedavisinde onay almış ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Lenalidomidin tek başına ve/veya çeşitli kombinasyonlarla (bortezomib, melfalan, prednizon, deksametazon vb.) kullanılmasıyla birlikte MM tedavisinde önemli ilerleme sağlanmıştır. Pek çok merkezde ilk sıra tedavide kullanım onayı olan ilaç ülkemizde daha önce en az iki sıra tedavi almış olan relaps/refrakter hastalarda kullanılabilmektedir. Bu çalışmada N.E. Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2010-2013 yılları arasında MM nedeniyle tedavi görmekte iken relaps/refrakter tanısı alan ve Lenalidomid/ Deksametazon tedavisi başlanan hastaların sonuçları bildirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, MM tipi, daha önce aldıkları tedaviler, toplam aldıkları

lenalidomid kür sayısı, lenalidomid verdikleri ortalama yanıt süreleri, son lenalidomid sonra ortalama sağ kalım süreleri (ay), toplam sağ kalım süreleri (ay), otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası lenalidomid alan hasta sayısı ve tüm hastalarda tedavi boyunca karşılaşılan komplikasyonlar kaydedilmiştir.

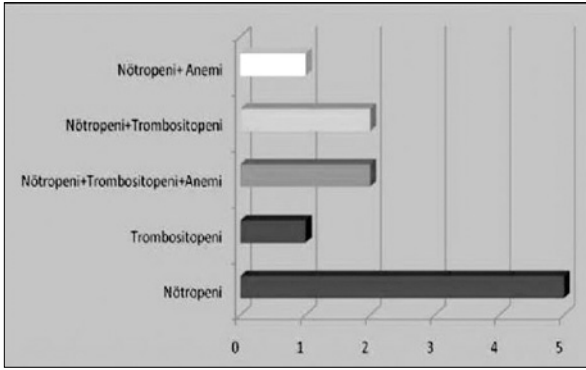
Bulgular: Kliniğimize 2010-2013 yılları arasında toplam 155 MM tanılı hasta başvurmuş ve bu hastalardan 26'sına relaps/refrakter olması nedeniyle lenalidomid/deksametazon tedavisi başlanmıştır. E/K: 23/21 (%52,27/%47,72), ortalama yaş: 62 (39-82) olup hastalığın alt tipleri; Ig G Kappa: 23 (%58,46) ve Ig G Lambda: 3 (%11,53) olarak kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan ağır tedavi alan (3 sıra ve daha üstü) hasta sayısı: 17 (%65,38)'dir. Hastalara tanı tarihinden ortalama 39 (10-124) ay sonra revlimid tedavisine başlanmıştır. Hastalar ortalama 6 (2-20) kür revlimid almış ve 12 (%46,15) hasta ortalama 3 kür sonunda yanıt (çok iyi kısmı yanıt) vermiştir, 6 hasta da kısmi yanıt değerlendirilmiş, 7 hasta yanıtsız ve 1 hasta da takipsiz olarak tespit edilmiştir. Vakaların lenalidomid sonrası ortalama sağ kalım süreleri: 13 ay (2-36 ay) toplam sağ kalım süreleri ise: 51 ay (16-129 ay) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan 11 vaka otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası lenalidomid almıştır. Tedavi boyunca 13 hastada komplikasyon gelişmiş ve 3 hastada komplikasyon nedeniyle doz azaltımına gidilmiştir. Komplikasyonlar nötropeni: 5; nötrope ni+trombositopeni+anemi:2; nötropeni+trombositopeni:2; nötropeni+anemi:1; trombositopeni:1 ve anemi:1 olarak kaydedilmiştir.

Sonuç: Lenalidomid tek başına veya çeşitli diğer MM ilaçları ile birlikte son yıllarda sıkça tercih edilen immünmodülatör bir ajandır. Bizim vakalarımızın hepsinde lenalidomid öncesi ağır tedavi görmüş olmasına rağmen bulgularımız başarılı olup literatür ile benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak lenalidomid kullanımının kolay (oral alınabilmesi) etkinliğinin yüksek olması ve buna karşın yan etki profilinin diğer MM ajanlarına oranla görece az olması nedeniyle bu tip hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: İmmünmodülatör, Multiple Myeloma, Lenalidomid

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, MM tipi ve revlimide verdiklerin sürenin değerlendirilmesi

Hasta Sıra No	Cinsiyet	Yaş	MM Tipi	Revlimid Kullanımına Kadar Geçen Süre (ay)	Revlimid Öncesi Alınan Tedavi Sayısı	Revlimid Sağ Kalım Süresi (ay)	Toplam Sağ Kalım
1	E	72	Ig G Kappa	18	3	11	31
2	E	68	Ig G Kappa	60	3	4	76
3	K	63	Ig G Kappa	70	4	9	80
4	K	64	Ig G Kappa	24	2	19	44
5	E	72	Ig G Kappa	14	2	2	16
6	K	63	Ig G Kappa	21	3	11	34
7	E	63	Ig G Kappa	12	3	18	30
8	K	56	Ig G Lambda	19	4	10	30
9	E	39	Ig G Kappa	93	4	26	95
10	E	56	Ig G Kappa	66	4	18	83
11	K	55	Ig G Kappa	46	4	26	92
12	E	70	Ig G Kappa	92	2	24	88
13	E	58	Ig G Kappa	39	4	9	49
14	K	82	Ig G Lambda	10	3	26	37
15	E	53	Ig G Lambda	13	2	5	30
16	E	57	Ig G Kappa	43	4	4	48
17	E	62	Ig G Kappa	24	2	5	29
18	E	60	Ig G Kappa	42	2	26	68
19	E	48	Ig G Kappa	37	4	2	40
20	E	52	Ig G Kappa	29	4	7	37
21	E	61	Ig G Kappa	32	3	10	43
22	E	62	Ig G Kappa	124	4	4	129
23	E	73	Ig G Kappa	21	3	5	26
24	E	65	Ig G Kappa	23	2	7	30
25	E	62	Ig G Kappa	11	2	17	29
26	K	71	Ig G Kappa	23	3	10	34



Şekil 1. Tedavi boyunca gelişen komplikasyonların dağılımı

Abstract:0488

[S-48]

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI RELAPS OLAN MULTİPL MYELOM VAKALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Ömer Önder Savaş, Funda Ceran, Gülsüm Özet, Simten Dağdaş, Cenk Sunu, Hacer Berna Afacan Öztürk, Aysun Gönderen, Ahmet Kürşat Güneş, Yasin Kalpakçı. *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği*

Multipl myelom(MM) kemik iliğinde ve nadir olarak ekstramedüller lokalizasyonda anormal plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize klonal kemik iliği hastalığıdır. Nadir olarak, plazma hücre neoplazmi yumuşak dokularda ekstramedüller plazmositom şeklinde ortaya çıkabilir (EMP). Son 5 yıl içerisinde OKHN yaptığımız multipl myeloma vakalarını medüller ve ekstramedüller relaps açısından değerlendirdik. 2008-2013 yılları arasında MM tanısı ile 74 hastaya OKHN yapıldı. Nakil sonrası klinik relaps olan 25 hastayı değerlendirdik. Relaps olan hastaların 6(%24) sı kadın, 19(%76) u erkekti. Relaps görülen 25 vakanın 6'sı ekstramedüller, 19 tanesi medüller relaps, 3 tanesi hem ekstra hem intramedüller relaps şeklindeydi. Ekstramedüller relaps vakalarında nakil zamanı ile relaps arasındaki süre ortalama 20 ay olarak saptandı. Intramedüller relaps olan vakalarda bu süre 58 ay civarındaydı. Relaps sonrası 12 hasta kaybedildi; bunların 2'si ekstramedüller, 10 u intramedüller relaps gelişen hastalardı. Relaps sonrası sörvi extramedüller olanda ortalama 9 ay iken, intramedüller relaps olgularda ortalama 8 ay olarak saptandı. Klinik relaps gelişen 25 hastanın 15' ine Bortezomib bazlı rejimler, 3 üne Talidomid, 5 ine Lenalidomid planlanırken, 2'sine 2.OKHN, 1 ine radyoterapi ve takibinde OKHN planlandı. 12 hastaya tedaviye yanıt kaybı nedeniyle nakil sonrası talidomid başlanmıştı. Bu hastaların takip-te 3' ünde ekstramedüller, 9'unda medüller olmak üzere klinik relaps gelişti.

Tartışma: MM relapsı ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna neden olarak neoplastik plazma hücrelerinin hazırlama rejimlerine karşı direnç göstermesi ve immün kaçış mekanizmalarını sergilemeleri gösterilebilir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda yeni ajanların kullanımının ekstramedüller relaps riskini artırdığı vurgulanırken kimi çalışmada ise tanı anında ekstramedüller hastalık varlığının ekstramedüller relaps için tek risk faktörü olduğu, tedavide seçilen ajanların bu açıdan önemsiz olduğu ve hastalığın biyolojik karakterinin relapsta etkili olduğu vurgulanmıştır. Bir çalışmada

hastalık seyri esnasında herhangi bir zamanda ekstramedüller tutulumun ortaya çıkmasının yaş, cinsiyet ve evresinin göz önüne alınması halinde bile sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen 6 ekstramedüller relaps vakasının 1'i relaps sonrası 5 ay içinde kaybedilmiştir; geri kalan 5 vakanın tanı üzerinden geçen süre ortalama 3 yıldan azdır. Papanikolaou ve arkadaşlarının çalışmasında EMP şeklinde relaps olan vakaların genel sağkalımı medüller relapslı vakalarla karşılaştırıldığında yaklaşık 20 ay azalmış olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda relaps sonrası sörvi extramedüller olanda ortalama 9 ay iken, intramedüller relaps olgularda ortalama 8 ay olarak saptandı. Ekstramedüller relaps gelişimi nedenleri ve prognoz üzerindeki etkisi farklı çalışmalarla değerlendirilmiştir. Prognoz değerlendirmesi açısından baktığımız zaman ise genel kanı ekstramedüller relapsın daha kötü seyrettiğidir.

Anahtar kelimeler: Ekstramedüller Relaps, MM

Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Kronik Miyelositer Lösemi

Abstract:0587

[S-49]

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ VE PRİMER MİYELOFİBROZİS OLGULARINDA ASXL1, IDH1, IDH2 GEN MUTASYONLARI VE JAK2V617F ALLEL YÜKÜ İLE KLİNİK SEYİR ARASINDAKİ İLİŞKİ. İpek Yönel,

Aynur Dağlar Aday, Ayşegül Başak Akadam Teker, Ceylan Yılmaz, Meliha Nalçacı, Akif Selim Yavuz, Fatma Deniz Sargın. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Philadelphia-negatif (Ph-negatif) miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) ASXL1 ve IDH gen mutasyonlarının prognostik önemine dair bulgular olmasına karşın sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

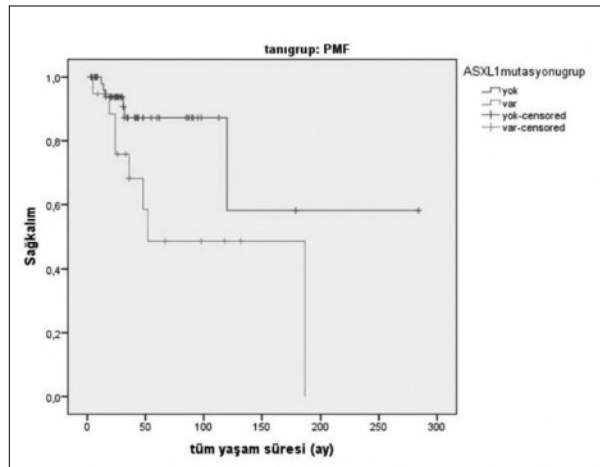
Ph-negatif MPN tanılı 184 olgu (107 ET, 77 PMF) dahil edilmiştir. ASXL1 mutasyonları için DNA çift taraflı dizilenmiştir. IDH mutasyonları için gerçek zamanlı PZR cihazında yüksek çözünürlüklü melting yöntemi ile örnekler gruplandırılmıştır.

PMF'de %24.7 ve ET'de %8.4 oranında ASXL1 mutasyonu saptanmıştır (p=0.005). PMF'de %6.5 (3 IDH1 R132C, 1 IDH1 R132S, 1 IDH2 R140Q) ve ET'de %1.9 oranında IDH mutasyonu (1 IDH1 R132C, 1 IDH2 R140Q) saptanmıştır (p=0.131). PMF'de yüksek JAK2V617F allel yüküne sahip olgu sıklığı, ET'ye göre yüksek saptanmıştır (p=0.001). ASXL1 mutasyonunu taşıyan ve taşımayan ET ve PMF olgularının ve IDH mutasyonu taşıyan ve taşımayan PMF olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1, 2 ve 3'te özetlenmiştir. ET'de ASXL1 mutasyonu varlığında tanıdaki yaşın ileri olma ve lökosit değerinin yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p=0.073; p=0.06). ET'de ASXL1 mutasyonu varlığında kemik iliğinde ileri derecede fibrozis saptanmakla beraber SVO eğiliminin yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p=0.003; p=0.059). ASXL1 mutasyonu taşıyan PMF'de yaş ileri olmakla beraber, kanamada artış gözlenmiştir (sırasıyla p=0.037; p=0.008). ASXL1 mutasyonu taşıyan PMF'de kanamanın hayati organlarda görülme sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir (p=0.001). ASXL1 mutasyonu olan PMF'de ölüm oranı, mutasyon olmayanlara göre yüksek saptanmıştır (p=0.004). IDH mutasyonu

olan PMF'de kanama sıklığı ve kanamanın hayati organlarda görülme eğilimi yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.048$; $p=0.061$). IDH mutasyonu olan PMF'de ölüm oranı, mutasyon olmayanlara göre yüksek saptanmıştır ($p=0.039$). ASXL1 mutasyonunu taşıyan PMF'de IDH1 mutasyon sıklığı, ASXL1 mutasyonunu taşımayanlara göre yüksek saptanmıştır ($p=0.044$). Tek değişkenli analizde ASXL1 mutasyonu taşıyan PMF'de tüm yaşam süresi (OS), taşımayanlara göre kısa saptanmıştır ($p=0.025$) (Şekil 1). PMF'de nonsense ASXL1 mutasyon varlığında OS, diğer gruplara göre düşük olma eğiliminde saptanmıştır ($p=0.09$) (Şekil 2). Çok değişkenli analizde, ASXL1 mutasyonunun OS üzerindeki olumsuz etkisinin sürdüğünü gösterilmiştir ($p=0.033$). IDH mutasyonunu taşıyan PMF'de lösemi ilişkiziz sağkalım (LFS), mutasyon olmayanlara göre kısa saptanmıştır ($p=0.024$). (Şekil 3).

JAK2V617F negatif ET olgularının %7'sinde ve PMF olgularının %26.3'ünde ASXL1 mutasyonu saptanmıştır. ASXL1 gen analizinin, ET ve PMF'de ek klonal moleküler gelişimi gösterilebileceği düşünülebilir. PMF'de ASXL1 mutasyonu ile ölüm oranında artış ve kısa OS ile ilişki gösterilmiştir. PMF'de IDH mutasyonu ile ölüm oranında artış ve LFS'da kısalma görülmüştür. ASXL1 ve IDH mutasyonlarının PMF'de prognostik biyobelirteçler olduğu düşünülebilir. Çalışmamız, MPN'de JAK-STAT sinyal yolağından ziyade epigenetik mutasyonların prognostik önemini göstermektedir.

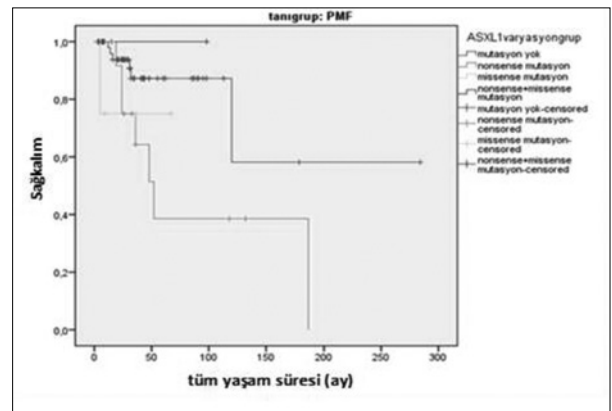
Anahtar kelimeler: ASXL1, IDH, JAK2V617F allel yükü



Şekil 1. PMF olgularında ASXL1 mutasyon varlığına göre OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü. ASXL1 mutasyonunu taşıyan PMF olgularında ($n=19$) OS, ASXL1 mutasyonunu taşımayan olgulara göre ($n=58$) anlamlı olarak kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 108 ay; %95 CI: 62-153 ve 202 ay; %95 CI: 123-282; $p=0.025$)

Tablo 1. ASXL1 mutasyonunu taşıyan ve taşımayan ET tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulguları

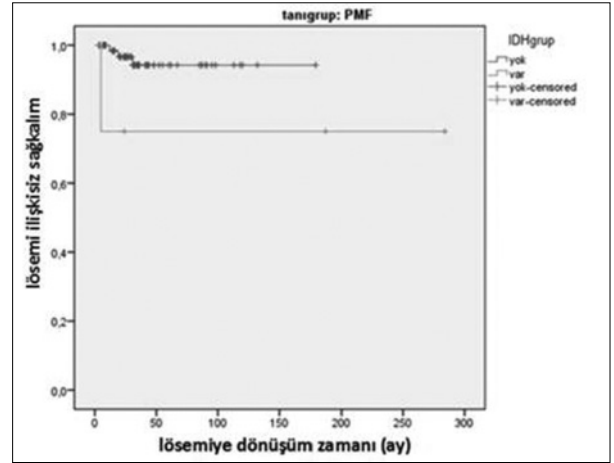
Esansiyel Trombositemi	ASXL1 mutant (mean [SD])	ASXL1 wild tip (mean [SD])	P değeri
Olgu sayısı	9	98	-
Ortalama yaş	62.7 [15.4]	55.7 [14.4]	0.183
Tanı sırasındaki yaş	59.3 [14.3]	49.7 [15.1]	0.073
Örnek alındığı sıradaki yaş	61.7 [15.8]	54.3 [14.2]	0.144
Kadın (%)	5 (%55.6)	53 (%54.1)	1
Tanı sırasındaki lökosit (mm^3)	11.407 [3.448]	9.820 [3.890]	0.06
Tanı sırasındaki Hgb (g/dl)	12.3 [2.5]	13.2 [1.8]	0.346
Tanı sırasındaki Htc (%)	36.7 [7.2]	39.4 [5.4]	0.328
Tanı sırasındaki trombosit (mm^3)	878.111 [322.633]	953.603 [415.828]	0.946
Tanı sırasındaki LDH (U/L)	471.1 [135.5]	455.4 [155.3]	0.606
Tanı sırasındaki dalak boyutu (mm)	142.6 [28.16]	137.4 [33.2]	0.342
Kemik iliği fibrozis (%)	9 (%100)	98 (%100)	
0	1 (%11.1)	9 (%9.2)	
1	4 (%44.5)	63 (%64.3)	0.003
2	2 (%22.2)	25 (%25.5)	
3	2 (%22.2)	1 (%1)	
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı	1 (%11.1)	4 (%4.1)	0.361
Hidroksiüre	7 (%77.8)	85 (%86.7)	0.611
Ölüm	0	5 (%5.1)	1
Kanama varlığı	1 (%11.1)	12 (%12.2)	1
Tromboz varlığı	4 (%44.4)	37 (%37.8)	0.73
JAK2V617F mutasyonu	6 (%66.7)	58 (%59.2)	0.738
JAK2V617F grup	9 (%100)	98 (%100)	
mutasyon yok	3 (%33.3)	40 (%40.8)	
düşük allel yükü	5 (%55.6)	54 (%55.1)	0.611
yüksek allel yükü	1 (%11.1)	4 (%4.1)	
IDH1 mutasyonu	0	1 (%1)	1
IDH2 mutasyonu	0	1 (%1)	1
IDH mutasyonu (IDH1 veya IDH2)	0	2 (%2)	0.838



Şekil 2. Olgular mutasyon tiplerine göre gruplandırıldığı zaman nonsense mutasyon tipinde (çerçeve kayması mutasyonu dahil) OS'nin diğer gruplara göre düşük olma eğiliminde olduğu görülmüştür ($p=0.09$). Nonsense ve missense mutasyonu birlikte taşıyan tek PMF olgusu halen hayattadır.

Tablo 2. ASXL1 mutasyonunu taşıyan ve taşımayan PMF tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Primer Miyelofibrozis	ASXL1 mutant (mean [SD])	ASXL1 wild tip (mean [SD])	P değeri
Olgu sayısı	19	58	-
Ortalama yaş	67.2 [13]	58.7 [14.5]	0.037
Tanı sırasındaki yaş	62.5 [13]	54.9 [14.5]	0.029
Örnek alındığı sıradaki yaş	65.8 [13]	57.5 [14.2]	0.034
Kadın (%)	8 (%42.1)	35 (%60.3)	0.261
Tanı sırasındaki lökosit (mm ³)	17.547 [19.903]	13.571 [10.722]	0.855
Tanı sırasındaki Hgb (g/dl)	10.6 [1.8]	10.6 [2.3]	0.859
Tanı sırasındaki Htc (%)	31.2 [6.05]	32.4 [7.29]	0.615
Tanı sırasındaki trombosit (mm ³)	459.000 [348.092]	425.501 [369.345]	0.531
Tanı sırasındaki LDH (U/L)	949 [411]	789 [383]	0.101
Tanı sırasındaki dalak boyutu (mm)	192.4 [53.2]	199.3 [39.7]	0.193
Kemik iliği fibrozis (%)	19 (%100)	58 (%100)	
0	0	0	
1	0	0	0.747
2	3 (%15.8)	13 (%22.4)	
3	16 (%84.2)	45 (%77.6)	
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı	6 (%31.6)	15 (%25.9)	0.85
Hidroksiüre	18 (%94.7)	54 (%93.1)	0.802
Splenektomi	0	4 (%6.9)	0.567
AHKHN	0	3 (%5.2)	0.571
Lösemi dönüşüm	2 (%10.5)	2 (%3.4)	0.253
Ölüm	8 (%42.1)	6 (%10.3)	0.004
Kanama varlığı	8 (%42.1)	7 (%12.1)	0.008
Tromboz varlığı	3 (%15.8)	8 (%13.8)	1
JAK2V617F mutasyonu	14 (%73.7)	44 (%75.9)	1
JAK2V617F grup mutasyon yok	19 (%100)	58 (%100)	
düşük allel yükü	5 (%26.3)	14 (%24.1)	0.957
yüksek allel yükü	10 (%52.6)	30 (%51.7)	
	4 (%21.1)	14 (%24.2)	
IDH1 mutasyonu	3 (%15.8)	1 (%1.7)	0.044
IDH2 mutasyonu	0	1 (%1.7)	1
IDH mutasyonu (IDH1 veya IDH2)	3 (%15.8)	2 (%3.4)	0.093
Karyotip normal	19 (%100)	58 (%100)	
iyi karyotip	17 (%89.5)	50 (%86.2)	0.589
kötü karyotip	2 (%10.5)	5 (%8.6)	
	0	3 (%5.2)	
'DIPSS-plus' düşük risk	19 (%100)	58 (%100)	
orta-1 risk	3 (%15.8)	12 (%20.7)	0.803
orta-2 risk	7 (%36.8)	20 (%34.5)	
yüksek risk	6 (%31.6)	21 (%36.2)	
	3 (%15.8)	5 (%8.6)	

**Şekil 3.** IDH mutasyon varlığına göre PMF olgularında LFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü. PMF'de IDH mutasyonunu taşıyan olgu sayısı az olmasına rağmen (n=5) 'Kaplan-Meier' analizi sonucunda IDH mutant grupta mutasyonu taşımayan gruba göre LFS anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla ortalama 169 ay; %95 CI: 159-180 ve 214 ay; %95 CI: 95-332; p=0.024).**Tablo 3.** IDH mutasyonunu taşıyan ve taşımayan PMF tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Primer Miyelofibrozis	IDH mutant (mean [SD])	IDH wild tip (mean [SD])	P değeri
Olgu sayısı	5	72	-
Ortalama yaş	64.2 [20]	60.6 [14.2]	0.642
Tanı sırasındaki yaş	55.4 [20.6]	56.93 [14.1]	0.86
Örnek alındığı sıradaki yaş	63.2 [20.1]	59.3 [14.02]	0.679
Kadın (%)	5 (%100)	38 (%52.8)	0.063
Tanı sırasındaki lökosit (mm ³)	9.662 [5.725]	14.892 [13.886]	0.482
Tanı sırasındaki Hgb (g/dl)	10 [1.3]	10.6 [2.2]	0.482
Tanı sırasındaki Htc (%)	31.4 [4.87]	32.1 [7.13]	0.694
Tanı sırasındaki trombosit (mm ³)	272.760 [267.777]	444.948 [366.701]	0.193
Tanı sırasındaki LDH (U/L)	713 [470]	836 [390]	0.251
Tanı sırasındaki dalak boyutu (mm)	179.4 [30.7]	198.9 [43.7]	0.325
Kemik iliği fibrozis (%)	5 (%100)	72 (%100)	
0	0	0	
1	0	0	0.577
2	0	16 (%22.2)	
3	5 (%100)	56 (%77.8)	
Eritrosit transfüzyon ihtiyacı	1 (%20)	20 (%27.8)	1
Hidroksiüre	5 (%100)	67 (%93.1)	1
Splenektomi	0	4 (%5.6)	1
AHKHN	0	3 (%4.2)	1
Lösemi dönüşüm	1 (%20)	3 (%4.2)	0.24
Ölüm	3 (%60)	11 (%15.3)	0.039
Kanama varlığı	3 (%60)	12 (%16.7)	0.048
Tromboz varlığı	1 (%20)	10 (%13.9)	0.548
JAK2V617F mutasyonu	3 (%60)	55 (%76.4)	0.592
JAK2V617F grup mutasyon yok	5 (%100)	72 (%100)	
düşük allel yükü	2 (%40)	17 (%23.6)	0.401
yüksek allel yükü	3 (%60)	37 (%51.4)	
	0	18 (%25)	
ASXL1 mutasyonu	3 (%60)	16 (%22.2)	0.093
Karyotip normal	5 (%100)	72 (%100)	
iyi karyotip	5 (%100)	62 (%86.1)	0.671
kötü karyotip	0	7 (%9.7)	
	0	3 (%4.2)	
'DIPSS-plus' düşük risk	5 (%100)	72 (%100)	
orta-1 risk	1 (%20)	14 (%19.4)	0.889
orta-2 risk	2 (%40)	25 (%34.7)	
yüksek risk	2 (%40)	25 (%34.7)	
	0	8 (%11.2)	

Abstract:0348

[S-50]

FOLAT METABOLİZMASINDA ROL ALAN GENLERİN POLİMORFİZMLERİNİN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ'DEKİ VE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DEKİ ETKİSİ. Eyüp Naci Tiftik¹, Emin Erdal², Anıl Tombak¹, Fatma Söylemez², Özlem İzci Ay². ¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, ²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Mersin

Amaç: Lösemiler sıklıkla kan hücrelerinin gelişimini düzenleyen genlerdeki DNA translokasyonları, inversiyonları veya delesyonları nedeniyle gelişir. Folat metabolizmasında görevli genlerin polimorfik varyasyonları da DNA metilasyonundaki, sentezindeki ve onarımındaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu çalışmada, kronik miyeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında, folat metabolizmasında görevli gen polimorfizmlerinin hastalıklarla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, KML'de ve KLL'de metylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C), methionine synthase reductase (MTRR A66G), metylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 (MTHFD1 G1958A), reduced folate carrier (RFC1) A80G ve cystathionine-beta-synthase (CBS) 844ins68 gen polimorfizmlerini araştırdık. Seksen KML, 87 KLL hastasının ve 176 sağlıklı bireyin DNA'sı RT-PCR ile analiz edildi.

Bulgular: KML hastalarında, MTHFR 677 TT genotipinin sıklığının, kontrol grubundan belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (OR = 2.065, 95% CI 1.042-4.092, P = 0.038). KLL hastalarında ise, MTHFD 1958 AA genotipinin sıklığının, kontrol grubundan belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (OR = 2.385, 95% CI 1.114-5.106, P = 0.025). Gruplar arasında, folat metabolizmasının diğer polimorfizmlerinde belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Lösemik patogeneizde, KML'de MTHFR C677T gen polimorfizmi, KLL'de ise MTHFD G1958A gen polimorfizmi önemli bir rol oynuyor olabilir.

Anahtar kelimeler: lösemi, folat metabolizması, gen polimorfizmi

Abstract:0367

[S-51]

İMATİNİB TEDAVİSİ ALAN KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ'Lİ HASTALARDA TANI ANINDAKİ KEMİK İLİĞİ FİBROZ DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ.

Bülent Kantarcıoğlu¹, Deniz Arıca¹, Gülçin Yeğen², Serap Yücel³, Naciye Demirel¹, Demet Aydın¹, İbrahim Öner Doğan², Mehmet R. Ağan². ¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ³Acıbadem Maslak Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: İmatinib bcr/abl tirozin kinaz aktivitesini selektif olarak inhibe ederek etkili olurken, aynı zamanda platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) alfa ve beta ve transforme edici büyüme faktörü-beta üzerinden fibrogenез üzerine de etkili olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada kliniğimizde kronik miyelositer lösemi (KML) tanısıyla izlenen ve imatinib tedavisi verilen hastalarda tanı anındaki kemik iliği fibrozunun prognostik önemini değerlendirmek istedik.

Yöntemler: Eylül 1996-Ağustos2011 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği'ne başvurarak kronik faz-KML tanısı konulan, en az 18 aylık takibi yapılmış olan 68 hastanın dosyaları

geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyetleri, tam kan sayımlarındaki lökosit, hemoglobin, trombosit sayısı değerleri, periferik yaymalarındaki bazofil, eozinofil, blast oranları ve dalak boyutu geriye dönük olarak irdelendi. Hastaların tanı anındaki prognostik dağılımlarını değerlendirmek amacıyla EUTOS, Sokal ve Hasford prognostik skorları hesaplandı. Tanı anındaki kemik iliği biyopsi raporlarındaki kemik iliği fibrozu dereceleri kaydedildi. Hastalara verilen imatinib tedavisinin etkinliğini belirlemek amacıyla yanıt durumları değerlendirildi, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toplam sağkalımları (OS) hesaplandı. Yanıt değerlendirmesi ve sağkalım hesaplamalarında Avrupa Lösemi Ağı tarafından tanımlanan kriterler kullanıldı.

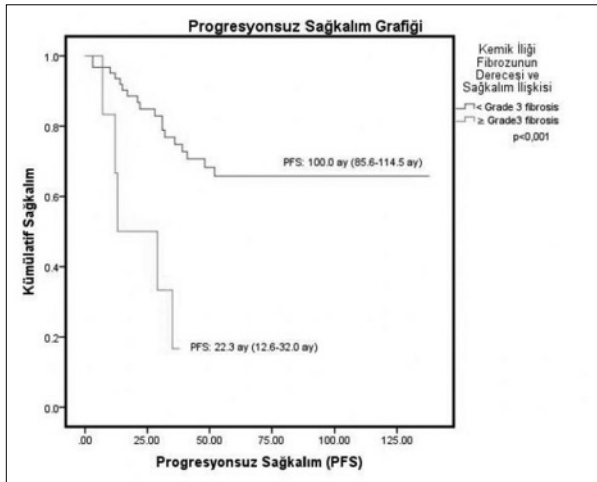
Sonuçlar: Çalışmada ortalama 81.2 aylık takip süresinde izlenen 68 hastanın 9'unun (%13.2) geç kronik faz-KML, 59'unun (%86.8) erken kronik faz-KML tanısıyla imatinib tedavisi almıştı. (Tablo-1) Hastalarda tanı anında kemik iliği fibrozu $\geq$ grade 3 olan hastalarda ortalama tahmini PFS 22.3 ay (12.6-32.0 ay) saptanırken kemik iliği fibrozu $<$ grade 3 olan hastalarda ortalama tahmini PFS 100.0 ay (85.6-114.5 ay) saptandı (p<0,001). Benzer şekilde tanı anında kemik iliği fibroz derecesi $\geq$ grade 3 olan hastalarda ortalama tahmini OS 78.8 ay (62.9-94.6 ay) saptanırken, kemik iliği fibrozu $<$ grade 3 olan hastalarda ortalama tahmini OS 137.4 ay (117.9-156.9 ay) saptandı. (p<0,001) (Şekil-1 ve 2)

Tartışma: KML tedavisinde kullanılan imatinibin kemik iliği fibrozunda da düzelmeye sağladığı gösterilmiş olsa da, historik verilere göre ağır kemik iliği fibrozu, KML'de kötü prognoz ve transforme hastalığın habercisidir. Literatürde KML'de ağır (grade 3-4) kemik iliği fibrozunun hastaların %40'ında görülebildiği bildirilmiştir. Biz bu çalışmada geriye dönük olarak değerlendirdiğimiz 68 hastanın, sadece 6'sında (%8,9) ağır kemik iliği fibrozu olduğunu gördük. Sağkalım açısından yapılan değerlendirmelerde ağır kemik iliği fibrozunun prognostik açıdan anlamlı olabileceğini saptadık. Bulgularımızda çalışma dizaynının retrospektif olması nedeniyle seçim yanlılığı ihtimali bulunsa da bu konuda yapılmış çalışma sayısı çok azdır ve farklı sonuçlar vermektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

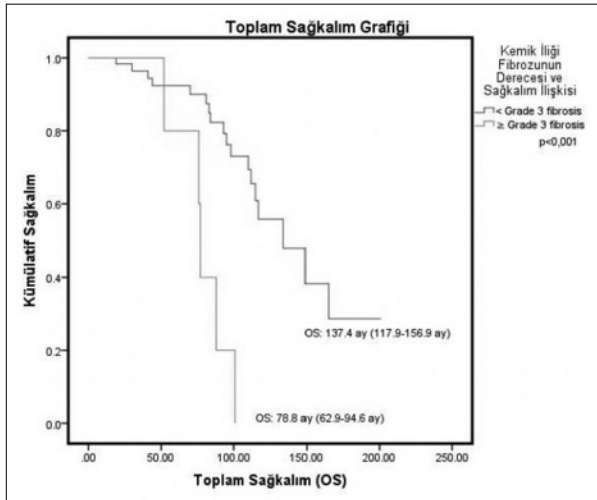
Anahtar kelimeler: Kronik miyelositer lösemi, kemik iliği fibrozu

Tablo 1. Hastalar ve tedavi özellikleri

Özellik	Median (Aralık)
Yaş	46 (14-80)
Lökosit Sayısı: (x10 ⁹)	124.5 (28.0-575.5)
Hemoglobin Düzeyi (g/dl)	11.1 (7.0-14.6)
Trombosit Sayısı: (x10 ⁹)	356.5 (126.0-1602.0)
Periferik Kan Bazofil Oranı (%)	4 (0-8)
Periferik Kan Blast Oranı (%)	2 (0-5)
Dalak Boyutu (cm)	6 (0-25)
Takip Süresi-tüm hastalar (ay)	81.2 (18-201)
Cinsiyet (Kadın/erkek)	
Hasta Sayısı (%)	
34/34(%50/%50)	
EUTOS Skoru	Düşük Risk
	61 (%89.7)
Yüksek Risk	7 (%10.3)
Sokal Skoru	Düşük Risk
	25 (%36.8)
Orta Risk	25 (%36.8)
	18 (%26.5)
Yüksek Risk	30 (%44.1)
	30 (%44.1)
Hasford Skoru	Düşük Risk
	8 (%11.8)
Orta Risk	30 (%44.1)
	30 (%44.1)
Yüksek Risk	8 (%11.8)
	8 (%11.8)
Geç Kronik Faz KML	
9 (%13.2)	
Erken Kronik Faz KML	
59 (%86.8)	
Tanı Anındaki Kemik İliği Fibrozu Düzeyi	Grade 0
	8 (%11.8)
	Grade 1
	34 (%50.0)
	Grade 2
	20 (%29.4)
	Grade 3
	5 (%7.4)
	Grade 4
	1 (%1.5)



Şekil 1



Şekil 2

Abstract:0088

[S-52]

ESANSİYEL TROMBOSİTOZDA IPSET-TROMBOZ SKORLAMA SİSTEMİNİN TÜRK HASTA TOPLULUĞUNDA GEÇERLİLİĞİ. Ömür Gökmen Sevindik¹, Sinan Mersin¹, Abdullah Katgı¹, Şerife Medeni Solmaz¹, Celal Acar¹, İnci Alacacıoğlu¹, Özden Pişkin¹, Mehmet Ali Özcan¹, Güner Hayri Özsan¹, Bülent Ündar¹, Fatih Demirhan¹. ¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı

Giriş ve Amaç: Esansiyel trombozda en önemli morbidite ve mortalite sebebi tromboembolik olaylardır. Tromboembolik olaylara yatkınlığın öngörülebilmesi bu istenmeyen komplikasyonların önlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Bu doğrultuda Barbui ve ark.'ları, konvansiyonel risk skorlama sistemine JAK2 mutasyonu mevcudiyeti ve kardiyovasküler risk faktörlerinin de katkısını incelemiş ve IPSET tromboz risk skorlama sistemini geliştirmişlerdir. IPSET risk skoru konvansiyonel risk belirleme sistemine göre belirgin ve anlamlı daha iyi

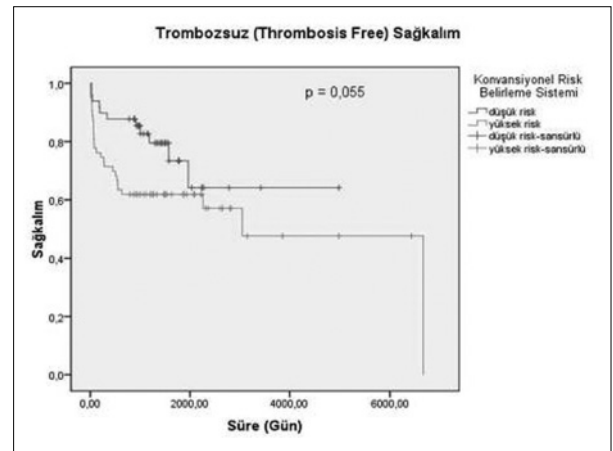
öngördürücü nitelik göstermiştir. Biz de çalışmamızda esansiyel trombositoz hasta popülasyonunda IPSET skorlama sisteminin geçerliliğini, konvansiyonel risk belirleme sistemi ile kıyaslayarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: 1994 yılından itibaren esansiyel trombositoz tanısı almış ve tanı anı itibarı ile kardiyovasküler risk durumları ve geçirilmiş tromboembolik olay öyküleri not edilmiş, en az bir kez JAK2 mutasyonu çalışılmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların izlemde geçirdikleri herhangi bir arteriyel veya venöz tromboembolik olay birincil sonlanım noktası olarak kabul edildi ve trombozsuz (thrombosis free) sağkalım hesaplandı.

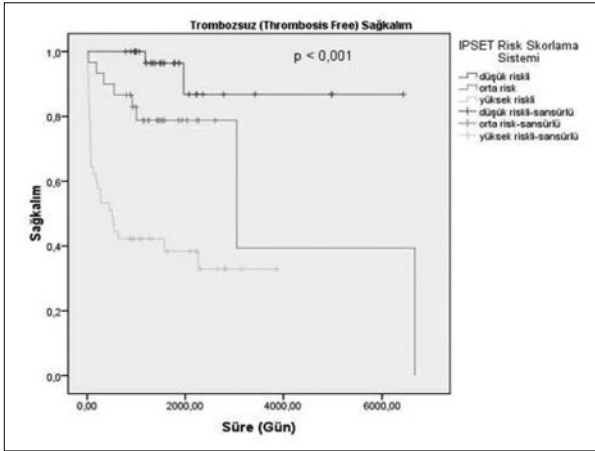
Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 61 (27-90) olan 112 hasta dahil edildi. JAK2 mutasyonu sıklığı %62 olarak saptandı. Hastaların %44,6'sında sigara kullanımı, hipertansiyon veya diyabet gibi ana kardiyovasküler risk faktörlerinden en az biri mevcuttu. %11,6 hastada tanı öncesi geçirilmiş venöz veya arteriyel tromboembolik olay öyküsü not edilmişti. Bu doğrultuda hastalar konvansiyonel skorlama sistemine göre sınıflandırıldığında %43,8'inin düşük, %56,2'sinin yüksek risk gruplarında yer aldığı; düşük risk grubunda yer alan hastaların %22,4'ünde, yüksek risk grubunda yer alan hastaların ise %42,9'unda venöz veya arteriyel tromboemboli geliştiği gözlemlendi. IPSET tromboz skoruna göre yapılan değerlendirmede hastaların %33'ünün düşük (0-1 puan), %26,8'inin orta (2 puan) ve %40,2'sinin ise yüksek (3 puan ve üzeri) risk grubunda olduğu; düşük risk grubundaki hastaların %5,4'ünde, orta risk grubundaki hastaların %26,7'sinde ve yüksek risk grubundaki hastaların ise %62,2'sinde venöz veya arteriyel tromboembolik olay geliştiği saptandı. Konvansiyonel düşük risk grubundaki hastaların 10 yıllık trombozsuz sağkalım oranı %64,2, yüksek risk grubundaki hastaların ise %47,6 olarak hesaplandı (p değeri 0,055, Şekil 1). IPSET skorlama sistemine göre düşük riskli hastaların 10 yıllık trombozsuz sağkalım oranı %86,8, orta risk grubunda %39,4 ve yüksek risk grubunda %32,9 olduğu saptandı (p değeri <0,001, Şekil 2).

Tartışma: Çalışmamızın da ortaya koyduğu sonuçlar doğrultusunda IPSET-tromboz skoru, tromboembolik olayları öngördürmede konvansiyonel iki parametrelili skorlama sistemine anlamlı üstünlük göstermektedir. Bu doğrultuda uluslararası ve ulusal tedavi yönergelerinin yeni geliştirilen IPSET-tromboz risk skorlama sistemine göre yeniden düzenlenmesi doğru bir yaklaşım olabilir.

Anahtar kelimeler: esansiyel, trombositoz, ipset



Şekil 1. Konvansiyonel risk skoru gruplarına göre trombozsuz sağkalım



Şekil 2. IPSET risk skoru gruplarına göre trombozuz sağkalım

Abstract:0359

[S-53]

KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ'DE İMATİNİB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ: OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DENEYİMİ. Demet Aydın¹, Naciye Demirel¹, Serap Yücel², Deniz Arca¹, Bülent Kantarcıoğlu¹. ¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, ²Acıbadem Maslak Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Biz bu çalışmada kliniğimizde kronik miyelositer lösemi (KML) tanısıyla izlenen hastalarda, imatinib tedavisi ile elde edilen yanıtlarımızı değerlendirmek istedik.

Yöntemler: Eylül 1996-Ağustos 2011 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği'ne başvurarak kronik faz-KML tanısı konulan, en az 18 aylık takibi yapılmış olan 100 hastanın dosyaları geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyetleri, tam kan sayımlarındaki lökosit, hemoglobin, trombosit sayısı değerleri, periferik yaymalarındaki bazofil, eozinofil, blast oranları ve dalak boyutları irdelenerek, tanı anındaki prognostik skorları hesaplandı. Hastalara verilen imatinib tedavisinin etkinliğini belirlemek amacıyla sırasıyla 3. 6. 12. 18. aylardaki tedavi yanıtları ve sonrasında son kontrol tarihi olarak belirlenen Haziran 2013'e kadar olan yanıt durumları değerlendirildi, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toplam sağkalımları (OS) hesaplandı. Tüm hastaların son moleküler yanıt durumları uluslararası skalaya uygun olarak değerlendirildi. Yanıt değerlendirmesi ve sağkalım hesaplamalarında Avrupa Lösemi Ağı tarafından tanımlanan kriterler kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmada ortalama 83,4 aylık takip süresinde izlenen 100 hastanın 16'sının (%16) geç kronik faz-KML, 84'ünün (%84) erken kronik faz-KML tanısıyla imatinib tedavisi almıştı. Takip süresinin bitiminde 67 hasta (%67) standart doz imatinib tedavisine devam etmekteydi. 1 hastanın (%1) hematolojik intolerans nedeniyle imatinib tedavisine devam edemediği saptandı. Standart doz imatinib tedavisine devam edilemeyen 33 hastanın 6'sının (%6) yüksek doz imatinib tedavisine cevaplı olduğu, diğerlerinin (%27) 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine geçtiği görüldü. Tüm çalışma grubunda 4 hastada (%4) blastik faza transformasyon, bir hastada (%1) akselere faza transformasyon olduğu görüldü. Tüm takip süresi boyunca 4 hasta (%4) kaybedildi. (Tablo-1)

İmatinib tedavisine devam eden 73 hastanın son yanıt değerlendirmesinde 73 hastada (%73) tam sitogenetik yanıt, 22 hastada major moleküler yanıt, 35 hastada tam moleküler yanıt elde edildiği görüldü. Tüm hasta grubunda median PFS 45.0 ay (3-138 ay), median OS 86.5 ay (18-201 ay) olarak bulundu. (Tablo-2)

Tartışma: Çalışmamızda kliniğimizde izlenen hem erken hem de geç kronik faz-KML tanılı hastalarımızda uyguladığımız imatinib tedavisinin başarı ile sonuçlandığını gördük. Elde ettiğimiz sonuçların, her ne kadar 18. ay tam moleküler yanıt oranı (%50.6) biraz yüksek görünse de, genel olarak literatürle uyumlu olduğunu gördük. Bu durumu kliniğimizde takip edilen KML hastalarının takiplerinin 2011 yılından bu yana uluslararası skalaya uygun PCR yöntemleri ile takip edilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. İkinci basamak sağlık kurumu niteliğinde olan kliniğimizde aldığımız bu sonuçlar, dünyada nadir hastalıklar grubunda kabul edilen KML'nin Türkiye şartlarındaki tedavisine iyi bir örnek teşkil ettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik Miyelositer Lösemi, İmatinib

Tablo 1. Hastalar ve tedavi özellikleri

Özellik	Median (Aralık)
Yaş	46 (14-80)
Lökosit Sayısı (x10 ⁹)	124.5 (28.0-575.5)
Hemoglobin Düzeyi (g/dl)	11.1 (7.0-15.3)
Trombosit Sayısı (x10 ⁹)	421.5 (92.0-1602.0)
Periferik Kan Bazofil Oranı (%)	3 (0-22)
Periferik Kan Blast Oranı (%)	1 (0-10)
Dalak Boyutu (cm)	6 (0-25)
Takip Süresi-tüm hastalar (ay)	86.5 (18-201)
Hasta Sayısı (N=100)	
Cinsiyet (Kadın/erkek)	52/48
EUTOS Skoru	
Düşük Risk	87
Yüksek Risk	13
Sokal Skoru	
Düşük Risk	36
Orta Risk	38
Yüksek Risk	26
Hasford Skoru	
Düşük Risk	42
Orta Risk	48
Yüksek Risk	10
Geç Kronik Faz KML	16
Erken Kronik Faz KML	84
İmatinib Tedavisinin Dozu	
<400 mg/gün	2
400 mg/gün	65
>400mg/gün	6
Standart Doz İmatinib Tedavisinin Devam Edilmediği Hastalar	33
İmatinib Tedavisine İntolerans	1
Standart Doz İmatinib Tedavisi Altında Progresyon	32
Takip Edilen Tüm Hastalarda Görülen Ölüm	4
Takip Edilen Tüm Hastalarda Görülen Transformasyon	4
Blastik Faz	4
Akselere Faz	1

Tablo 2. İmatinib tedavisine yanıt

	N(%)
3. Ay Yanıtı (N=100)	
Tam Hematolojik Yanıt	97 (97%)
Hematolojik Yanıtsız	3 (3%)
6. Ay Yanıtı (N=97)	
Minör Sitogenetik Yanıt	12 (12.4%)
Parsiyel Sitogenetik Yanıt	21 (21.6%)
Tam Sitogenetik Yanıt	58 (59.6%)
Tedavi Başarısızlığı	5 (5.2%)
İmatinib İntoleransı	1 (1%)
12. Ay Yanıtı (N=91)	
Minör Sitogenetik Yanıt	8 (8.8%)
Parsiyel Sitogenetik Yanıt	3 (3.3%)
Tam Sitogenetik Yanıt	78 (85.7%)
Tam Moleküler Yanıt	32 (35.2%)
Tedavi Başarısızlığı	2 (2.2%)
18. Ay Yanıtı (N=89)	
Parsiyel Sitogenetik Yanıt	1 (1.1%)
Tam Sitogenetik Yanıt	80 (90.0%)
Major Moleküler Yanıt	15 (16.9%)
Tam Moleküler Yanıt	45 (50.6%)
Tedavi Başarısızlığı	8 (9%)
Son Yanıt Durumu- Uluslararası Skalaya Göre (N=73)	
Tam Sitogenetik Yanıt	73
15 İmatinib <400 mg/gün	
1 İmatinib >400 mg/gün	
Major Moleküler Yanıt	22
19 İmatinib <400 mg/gün	
3 İmatinib >400 mg/gün	
Tam Moleküler Yanıt	35
33 İmatinib <400 mg/gün	
2 İmatinib >400 mg/gün	

Abstract:0398

[S-54]

İMATİNİB MESİLATE KULLANAN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ 70 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ. Özge

Alkan Tali¹, Beyhan Durak Aras², Fezan Şahin Mutlu³, Eren Gündüz⁴, Olga Meltem Akay⁴. ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, ⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD tarafından 1994-2012 yılları arasında kronik miyeloid lösemi tanısı konulan toplam 70 hasta değerlendirildi.

Yöntem: Retrospektif çalışma ile tüm olgularda tanı sırasındaki klinik ve laboratuvar özellikler, ek sitogenetik anomaliler, tedavi seçenekleri, tedaviye bağlı yan etkiler ve tedavi yanıtları değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların 44' ü kadın (%62,8), 26' sı erkek idi (%37,2). Tanı sırasında yaş ortalaması 47 (23-73) idi. 53 (%75,7) hastada splenomegali en sık izlenen fizik muayene bulgusu idi. Sokal risk skoru hesaplanabilen 55/70 hastanın 22 (%31,4)' si düşük, 23 (%32,8) 'ü orta, 10 (%14,2)' u yüksek riskli bulundu. Tanı anındaki ortalama hemoglobin 11gr/dL, hematokrit %22,8, beyaz küre 170×109 /µL, trombosit 420×109/µL idi. En sık saptanan biyokimyasal parametre aormallığı LDH yüksekliği idi (ortalama 1532,7 IU/L). Hastaların 6 (%8,5)' sında takipleri sırasında ek kromozomal anormali; 5' inde trizomi 8 ve 1'inde trizomi 6 olacak şekilde saptandı. Birinci basamakta imatinib ile tedavi edilen 18 hastada 2. kuşak tirozin kinaz (TK) inhibitörüne (11'i nilotinib ve 7' si dasatinib olacak şekilde) geçildi. 2. kuşak TK inhibitörüne en sık geçiş nedeni sekonder yanıtsızlık (%38,8) idi. İmatinib direnci nedeniyle 2. kuşak TK inhibitörüne geçilen 4 hastada çalışılan T3151 mutasyon analizi negatif idi. İmatinib ile en sık görülen yan etkiler sitopeni (7 olgu), kreatin kinaz artışı (5 olgu) ve döküntü (4 olgu) iken dasatinib ile 2 olguda sitopeni, nilotinib ile birer olguda döküntü, bradikardi ve pankreatit gelişti. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, imatinib ile tedavi edilen hastaların %84,2' sinde 3. ayda THY, %52,8'inde 12. ayda TSY ve %37' sinde 18.ayda MMY izlendi. Nilotinib ile tedavi edilen hastaların %100'ünde 3. ayda THY, %72,7' sinde 12.ayda TSY ve %72,7'sinde 18.ayda MMY izlendi. Dasatinib ile tedavi edilen hastaların ise %100'ünde 3.ayda THY, %71,4 12.ayda TSY ve %71,4'ünde 18. ayda MMY izlendi. İzlem sırasında 3 hasta (2 blastik faza progresyon, 1 subdural hematoma nedeniyle) exitus oldu. Kaplan-Meier sağkalım analizi ile imatinib kullanan ve 18. ayda MMY elde edilen hastalarda sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptandı. Yorum: İmatinib'e kıyasla 2. kuşak TK inhibitörleri ile; daha erken ve daha yüksek MMY oranları, daha yüksek TSY oranları, daha düşük akselere/blastik faza transformasyon, daha az yan etki eşliğinde elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Philadelphia, İmatinib, Tedavi

Pediyatrik Akut Lösemiler

Abstract:0269

[S-55]

HDAC5, HDAC7, HDAC9 M-RNA EKSPRESYONLARININ, ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNİN FARKLI TİPLERİNDE, TEDAVİ BAŞI, TEDAVİ SONRASI VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARLA KARŞILAŞTIRILMALI ANALİZİ. Dilara Fatma Akın¹, Mine Mumcuoglu¹, Mehmet Öztürk¹, Muhterem Bahçe³, Üstün Ezer¹, Emin Kürekçi², Nejat Akar⁴. ¹Özel Lôsante Lôsêmili Çocuklar Hastanesi, Ankara, ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ³MBGen-Lab, Ankara, ⁴TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

HDAC ekspresyonunun yüksek seviyede olması, histonların hipoasetilasyonuna, dolayısı ile kanser patogeneğinde önemli olan birden çok genin ekspresyonunun değişmesine neden olmaktadır. HDAC mutasyonları ve anormal ekspresyon seviyeleri pediyatrik ALL KI örneklerinde HDAC2-3-6-7 ve 8 ekspresyonlarının sağlıklı KI örneklerinden yüksek olduğu rapor edilmiştir. HDAC7 ve 9 un pediyatrik hematolojik malignitelerinde kötü prognoz ile ilişkili ve HDAC9 un hematopoezde genler için transkripsiyonel açıdan önemli olduğu bilinmektedir. Ayrıca HDAC5 in B-ALL de yüksek eksprese edildiği rapor edilmiştir. Literatürde lösemi tedavisinin, HDAC ekspresyonları üzerindeki etkisini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Amacımız HDAC genlerinden, daha önce farklı pediyatrik lösemi gruplarında etkisi olduğu rapor edilen (HDAC 5, 7,9) un ekspresyonlarının lösemilerin farklı tiplerinde, kemoterapi öncesi-sonunda kontrol ile karşılaştırılması ve kemoterapinin HDAC ekspresyonu üzerine olan etkisinin ve prognostik özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç-Yöntem: Tablo 1'de verilen 1-15 yaş arası 15 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.Ekspresyon analizleri için RNA izolasyonu,yapıldı. RNA örnekleri Real Time Read Assay kiti ve qRT-PCR tekniği, Light Cycler 480 II cihazı ve Basic Relative Quantifikasyon ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Pediyatrik lösemide HDAC5-7 ve 9 seviyelerinin birbirine göre farklılık gösterdiği, HDAC5 in tedavi başında, sonuna göre B-ALL hastalarında yüksek olduğu, tedavi sonucunda ise bu miktarın kontrol seviyesine indiği Grafik1 de izlenmektedir. HDAC7, kontrol ve hasta örnekleri tedavi başı-sonunda benzer sonuçlarına göstermiştir. Bir hastada tedavi başı ve sonu değeri yüksek bulunmuştur. My+Pre B hücreli ALL tanılı bu hastanın tanıdaki KI örneğinde t(9;22) kaydedilmiştir. Bu hastada 2 Kez HKHN uygulanmış ve 2 kez KI+SSS nüksü gelişmiştir. HDAC9 m-RNA ekspresyonun, kontrole göre düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Tartışma: Kanser hücrelerinde histon asetilasyon seviyelerinin düşük, HDAC ekspresyonunun, sağlıklıklılara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Moreno ve ark (2010) çalışmasında, pediyatrik B-ALL de HDAC5'in yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda tedavi başında HDAC5'in yüksek olduğu, tedavi ile de bunun azaldığı gözlenmiştir. Yine HDAC7 nin de da Pre B-ALL hastada, tedavi öncesi son derece yüksek iken tedavi ile düştüğü ama kontrol örneklerinin düzeyine inemediği görülmektedir. Bu hastada 2 kez KIT rağmen nüks gözlenmiştir. HDAC9'a bakıldığında kontrollerde yüksek iken AML'li hastalarda tedavi başında çok düşük olduğu ve tedavi sonrasında da yükselmediği görülmüştür. Bu

tedaviye iyi yanıt alınamadığı yolunda yorumlanabilir. Ayrıca B-ALL'li hastalarda HDAC5 ve Pre B-ALL'li hastalarda HDAC7'nin prognoz için iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini de düşündürebilir. Tedavi sonrası iyi klinik yanıtı ek, HDAC5 de azalma görülmesi, kemoterapinin kanser patogenezinde rol oynayan genlerin deasetile olmasını sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Lösemi, HDAC, HAT

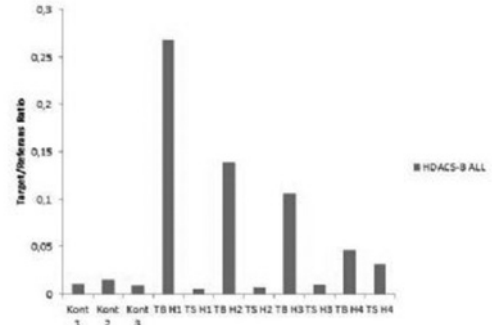
Çalışma Grubu-1

Cinsiyet	Tanı Yaşı	No	Tanı	Karyotip
Akut Lenfoblastik Lösemi Çalışma Grubu				
E	1y	H1	ALL	tri 4,10,14,17,21 pozitif
K	3y	H2	ALL	Normal Karyotip (46,XX)
E	3y	H3	ALL	Normal Karyotip, (46,XY)
K	2y	H4	CALLA+ALL	Normal Karyotip (46,XX), t(9,22) pozitif
B-Hücreli Lenfoblastik Lösemi Çalışma Grubu				
E	13y	H1	My+ Pre B hücreli ALL	t(9,22). 2HKH-2 kez KI +SSS nüksü
K	16y	H2	Pre B-ALL	Relaps, Kimerizim, t(9,22) pozitif + SSS nüksü- 2 HKH-2 KI
E	6y	H3	my+Pre-B-ALL	Normal Karyotip, (46,XY), t(12,21) pozitif
E	5y	H4	Pre B-ALL	Normal Karyotip (46,XY), t(9,22) pozitif
K	6y	H5	Pre B-ALL	Normal Karyotip (46,XX), t(4,11) pozitif

Çalışma Grubu-2

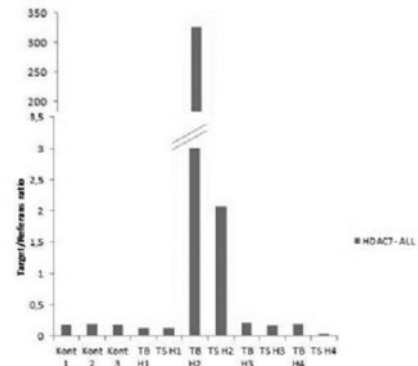
AML Çalışma Grubu				
K	8y	H1	AML-M3	t(15;17) pozitif
E	6y	H2	AML-M3-APL	t(15;17) pozitif
E	9y	H3	AML	ex t(9,22), t(8,21) pozitif –moleküler nüks
Kontrol Çalışma Grubu				
K1	4y	13	Sağlıklı Çocuk	-
K2	5y	14	Sağlıklı Çocuk	-
K3	7y	15	Sağlıklı Çocuk	-

HDAC5 ifadesinin pediatrik B-ALL'li hasta örneklerinde tedavi başı, tedavi sonu ve kontrol örnekleri ile karşılaştırmalı analizi



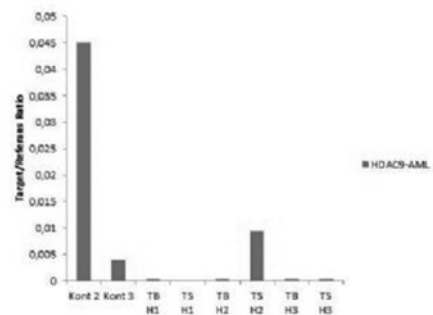
Grafik 1

HDAC7 ifadesinin pediatrik ALL'li hasta örneklerinde tedavi başı, tedavi sonu ve kontrol örnekleri ile karşılaştırmalı analizi



Grafik 2

HDAC9 ifadesinin pediatrik AML'li hasta örneklerinde tedavi başı, tedavi sonu ve kontrol örnekleri ile karşılaştırmalı analizi



Grafik 3

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemi çalışma grubu

Cinsiyet	Tanı-Yaşı	No	Tanı	Karyotip
e	1y	H1	ALL	tri 4,10,14,17,21 pozitif
k	3y	H2	ALL	Normal Karyotip (46,XX)
e	3y	H3	ALL	Normal Karyotip, (46,XY)
k	2y	H4	CALLA+ALL	Normal Karyotip (46,XX), t(9;22) pozitif

Tablo 2. B-Hücreli Lenfoblastik Lösemi Çalışma Grubu

Cinsiyet	Tanı Yaşı	No	Tanı	Karyotip
e	13	H1	My+ Pre B hücreli ALL	t(9;22). 2HKHN- 2 kez KI +SSS nüksü
k	16	H2	Pre B-ALL	Relaps, Kimerizim, t(9;22) pozitif + SSS nüksü- 2 HKHN -2 KI
e	6	H3	my+Pre-B-ALL	Normal Karyotip, (46,XY), t(12;21) pozitif
e	5	H4	Pre B-ALL	Normal Karyotip (46,XY), t(9;22) pozitif
k	6	H5	Pre B-ALL	Normal Karyotip (46,XX), t(4;11) pozitif

Tablo 3. AML Çalışma Grubu

Cinsiyet	Tanı-Yaşı	No	Tanı	Karyotip
k	8y	H1	AML-M3	t(15;17) pozitif
e	6y	H2	AML-M3-APL	t(15;17) pozitif
e	9y	H3	AML	ex t(9;22), t(8;21) pozitif -moleküler nüks

Abstract:0293

[S-56]

RUNX-1 GEN DEĞİŞİMLERİNİN ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA YENİ NESİL SEKANSLAMA TEKNOLOJİSİ İLE TARANMASI.

Dilara Fatma Akın¹, Mine Mumcuoğlu¹, Emin Kürekçi², Muhterem Bahçe³, Üstün Ezer¹. ¹Özel Lössante Lössemili Çocuklar Hastanesi, Ankara, ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ³MBGen-Lab, Ankara

Giriş-Amaç: Run-related transcription factor 1 (RUNX-1), hematopoietik kök hücrelerden olgun kan hücrelerin farklılaşmasını düzenleyen bir transkripsiyon faktördür. Birçok lösemi türü teşhis ve tanısında, gende olan kromozomal olan translokasyonlar belirteç olarak kullanılmaktadır. RUNX-1 geni 21. Kromozomda lokalize olmaktadır ve 8 eksondan oluşmaktadır. RUNX-1 hem yetişkinlerde hem de embriyonik dönemde hematopoez de önemli görev almaktadır. RUNX-1 geni in-vivo olarak susturulmuş fare embriyolarının sadece 12 gün kadar yaşayabildiği bilinmektedir. Bu embriyolarda fetal hematopoez bloke edilmiş durumdadır. RUNX-1 proteinin en önemli bölgesi, N-terminal domaini üzerinde olan DNA bağlanması bölgesidir. RUNX-1 geni nokta mutasyonlarının, AML, MDS hastalıklarında, radyasyon ve kemoterapiye maruz kalma sonucu % 8-14 oranında oluşabildiği rapor edilmiştir. Mutasyonlar genin 3-8. eksonları arasında sıklıkla dağılmışlardır.

Literatürde RUNX1'in lenfoblastik lösemi deki önemi konusu yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu

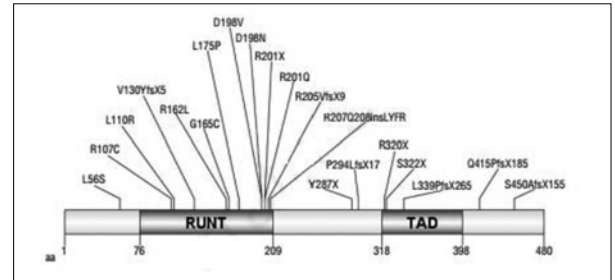
nedenle çalışmamızda, lenfoblastik lösemi tanısı almış, pediatrik yaş grubu hastalarda yeni nesil dizileme tekniği ile RUNX-1 geninin mutasyon taraması yapılmıştır. Bulunan mutasyonların lösemi kliniğinde ve prognozunda tanısıl bir değer göstergesi (biyolojik belirteç) olarak kullanılması, yeni nesil dizileme tekniği ile yapılan çalışmalarının pediatrik lösemide kullanımı açısından öneminin artması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Lössante Lössemili Çocuklar Hastanesinde ALL tanısı almış 1-15 yaş arası 7 çocuk dahil edilmiştir. MagNa Pure Otomatik İzolasyon sistemi (RocheDiagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) ile izole edilen DNA örneklerinden, RUNX-1 genini oluşturan tek ekson bölgesi uygun 4 çift fusion primerlerle ampikon hazırlama/ ampikon dizileme teknikleri kullanılarak çoğaltılmıştır. Elde edilen ürünlerden Yeni Nesil DNA Dizi Analizi (454 Sequencing GS Junior) yapılmış ve elde edilen sonuçlar AVA Software ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Lenfoblastik lösemi tanısı almış çocuklarda, daha önce tanımlanmış olan intron da rs 11702841 ve 3' UTR da rs 13051066 numaralı, 2 farklı daha önce tanımlanmış 1 tane ise daha önce mutasyon veri tabanları (NCBI ve HGMD) de kayıtlı olmayan değişim yeni nesil sekanslama teknoloji ise ile tespit edilebilmiştir.

Sonuç: Genin intron ve 3'UTR bölgesinde bulunan bu değişimler, genin ürünü olan m-RNA ve protein oluşumunda olası düzensizlikler yaratabilecektir. Bu gende saptanabilecek mutasyonların, lösemi gelişimine neden olabilecek etmenlerden biri olabileceği öngörülebilir. Çalışmamız daha çok sayıda hasta ve genin farklı bölgeleri üzerinde devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: RUNX-1, Pediatrik lösemi, Hematopoez

**Şekil 1.** RUNX-1 geni nokta mutasyon dağılımı**Tablo 1.** RUNX-1 geninde görülen gen değişimlerin çalışma grubundaki dağılımı ve sınıflandırılması

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Tanı	Karyotip	RUNX-1 değişimleri	Mutasyonu yakalama	Bulunduğu lokalizasyon
1	15/K	B-ALL	46XX+17	rs:13051066	%50	3' UTR
2	15/E	B-ALL	46 XY	rs:13051066	%50	3' UTR
3	15/K	B-ALL	46 XX+21	Tanımlanmamış	%94,70	g.2254 T/-
4	15/E	T-ALL	46 XY+ 8,6,10, t(12;21) pozitif	rs:11702841	%89,63	İntron variant

Erişkin Akut Lösemiler

Abstract:0238

[S-57]

AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA SOLUBL ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (SUPAR) DÜZEYİ. Nergiz Erkut¹, Ahmet Menteşe², Hasan Mücait Özbaş³, Ayşegül Sümer², Asım Örem², Mehmet Sönmez³. ¹Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Trabzon, ³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Akut miyeloid lösemi (AML) kemik iliği, kan ya da dokuda kontrolsüz çoğalan ve farklılaşamayan immatür hücrelerin birikmesi ile karakterize klonal hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Patogenezinde hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve apoptozunda rol oynayan genlerdeki mutasyonlar, epigenetik bozukluklar, aberran sinyal yolları, çoklu ilaç direnci geninin aşırı ekspresyonu, anormal immün fonksiyon varlığı ve kemik iliği mikroçevre değişiklikleri rol oynamaktadır. 60 yaş altı hastaların çoğunda tedavi ile komplet remisyona sağlanmasına rağmen uzun dönem yaşam oranı % 30-40 iken, 60 yaş üstü hastaların uzun dönem yaşam süresi %10-15'dir. Solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), ürokinaz plazminojen aktivatörü, vitronektin ve integrin gibi bazı ligandlara bağlanabilen glikozilfosfolipid-lizozitol ankor membran protein olan ürokinaz plazminojen aktivatörü reseptörü (uPAR)'nın çözünür formudur. Nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve tümör hücrelerinde eksprese edilen uPAR, hücre yüzeyinden ayrıldıktan sonra kan ve vücut sıvılarında suPAR şeklinde bulunmaktadır. suPAR adezyon, migrasyon, kemotaksis, proteolizis, immün aktivasyon, invazyon ve sinyal iletimi gibi birçok immünolojik fonksiyonda rol oynayan bir moleküldür. Yapılan çalışmalarda bazı kanserlerde suPAR düzeyinin arttığı ve bunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada solid tümörlerde kötü prognozla ilişkilendirilen suPAR artışının AML'li hastalardaki etkisinin araştırılması planlandı.

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalına 2009-2011 yılları arasında başvuran 30 AML'li hasta ve 29 sağlıklı birey dahil edildi. AML'li hastaların 17'si kadın, 13'ü erkek, yaş ortalaması 52 ± 14 (24-80), sağlıklı bireylerin 14'ü kadın, 15'i erkek yaş ortalaması 56 ± 12 (26-87) idi. Hastalara klinik ve sitogenetik özelliklerine göre risk sınıflaması yapıldı. AML'li hastalarda suPAR düzeyi 9 ± 5.9 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda 2.4 ± 1.4 ng/ml olarak bulundu. suPAR düzeyi AML'li hastalarda sitogenetik özelliklerinden bağımsız olarak sağlıklı bireylere göre yüksek bulundu (p<0,0001). suPAR düzeyi ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edilirken (p<0.01), hemoglobin ve hematokrit arasında korelasyon izlenmedi. ROC analizinde suPAR düzeylerinin AML'deki sensitivitesi % 96.67, spesitivitesi % 79.31 olarak saptandı.

Sonuç olarak, akut lösemili hastalarda lökosit sayısı ile korelasyon gösteren artmış suPAR düzeylerinin hastalığının aktivasyonunu gösteren bir belirteç olabileceği ve yüksek düzeylerin hastalık prognozunu etkileyebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, Solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü

Abstract:0593

[S-58]

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA HYPER-CVAD VE BFM PROTOKLLERİNİN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: İKİ MERKEZ DENEYİMİ. İnci Alacacıoğlu¹, Serife Solmaz Medeni¹, Hayri Güner Özsan¹, Kadriye Bahriye Payzın², Ömür Gökmen Sevindik¹, Celal Acar¹, Abdullah Katgı¹, Füsün Özdemirkıran², Özden Pişkin¹, Mehmet Ali Özcan¹, Fatih Demirkan¹. ¹Dokuz Eylül University Hematology Department, İzmir, Turkey, ²Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi, Hemtoloji Kliniği, İzmir

Akut lenfoblastik Lösemi (ALL) çocuklarda daha sık görülen lösemi tipi olup çocuklarda %80 oranında kür şansı elde edilirken, erişkinlerde uzun süreli sağkalım %30-40 arasında değişmektedir. Tedavi başarısı halen istenilen düzeyde değildir. Farklı indüksiyon rejimleri kullanılmakta olup bu indüksiyon rejimlerini ileriye ya da geriye dönük karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada Hyper-CVAD ve BFM rejimlerinin sonuçlarını iki merkez hastalarının geriye dönük verilerini inceleyerek karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmada DEÜTF ve İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniklerinde Mart 2006-Ekim 2012 arasında ALL tanısı alan hastaların tanı anındaki demografik ve klinik özellikleri, uygulanan hyperCVAD ve BFM tedavilerinin tüm sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkileri retrospektif olarak araştırıldı. Medyan izlem süresi 28 ± 22.8 ay (2-89 ay) olan olguların 19'u kız (%35.8), 34'ü erkek (%64.2) olup medyan yaş 29 ± 12.7 (18-69)'du. 33 hastaya (%62.7) Hyper-CVAD, 20 hastaya (%37.3) BFM protokolü uygulanmıştı. Olguların %32.1'i 35 yaş üstüydü. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemekle birlikte (Hyper-CVAD 35±13.5, BFM 27.65±9.85; p=0.07), BFM grubunda 25 yaş ve altı olgular çoğunluktaydı (25 yaş ve altı: Hyper-CVAD %33, BFM %55). 7 hastanın sitogenetik değerlendirmesi yapılamamış, ancak bunların 2'sinde PCR ile bcr/abl negatif olarak saptanmıştı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde medyan OS 37 ± 10.4 aydı. Hyper-CVAD ve BFM alan hastalar ortalama OS açısından karşılaştırıldığında BFM alan hastaların OS'si istatistiksel olarak daha uzundu (38.1±6.19 x 55.2±49 ay, p=0.005). PFS açısından iki grup değerlendirildiğinde BFM grubunda ortalama PFS'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun olduğu izlendi (33.2±6.07 x 53.9±5.4 ay, p=0.002).

Sonuç olarak BFM grubunda OS ve PFS avantajı olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte verilerin retrospektif olması ve BFM grubunda istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte yaş ortalamasının düşük olması göz ardı edilmemelidir. Genç hasta grubunda BFM ve benzeri protokollerin uygulanması öncelikli olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik Lösemi (ALL), Hyper-CVAD rejimi, BFM rejimi

Abstract:0262

[S-59]

FLUDARABİN REFRAKTER AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA DÜŞÜK DOZ KLOFARABİN / ARA-C KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Mehmet Hilmi Doğu, Sibel Hacıoğlu, İsmail Sarı, Ali Keskin. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

Amaç: Refrakter akut lösemi hastalarında mevcut kurtarma tedavilerine yanıt oranlarının düşük olduğu bilinmektedir. Klofarabin günümüzde kullanımı giderek artan bir pürin nükleozid analogudur. Relaps ve refrakter hastalarda kurtarma tedavisi olarak klofarabin içeren rejimlerin kullanılması ile yanıt oranları %30 düzeylerine çıkabilmektedir. Ancak kurtarma tedavilerinde önemli bir sorun mortalite oranlarının artmasıdır. Bu nedenle bizde kendi kliniğimizde daha önce FLAG kullanılan fakat yanıt alınamayan refrakter akut lösemi hastalarında düşük doz Klofarabin / ARA-C tedavisi sonrası yanıt oranlarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2012 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümünde takip edilen relaps olmuş veya refrakter akut lösemi hastalarında kurtarma tedavisi olarak verilen FLAG tedavisine yanıtı olmayan hastalarda düşük doz Klofarabin / ARA-C sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara Klofarabin 20 mg/m²/gün, ARA-C 1000mg/m²/gün dozunda 5 gün verildi. Hastaların tedavi yanıtı, fungal enfeksiyon, yan etki profili ve tedavi ilişkili ölüm oranları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 6'sı akut myeloblastik lösemi (AML), 7'si akut lenfoblastik lösemi (ALL) toplam 13 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2'si ALL, 1'i AML olmak üzere 3'ünde (%23) tam remisyona elde edildi. Remisyona giren hastaların 2'si allojenik kök hücre nakli oldu, 1'inde nakil hazırlık sürecinde nöks gelişti. 5 hasta (%38) tedavi esnasında aplazi döneminde enfeksiyona bağlı kaybedildi. 5 hastada (%38) ise tedavi sonrası refrakter hastalığın devam ettiği görüldü. Tüm hastalarda tedavi esnasında grade 4 nötropeni ve trombositopeni gelişti. Aplazik dönemde 10 hastada (%76) laboratuvar veya radyolojik olarak kanıtlanmış fungal enfeksiyon saptandı. Tedavi esnasında kaybedilen 5 hastanın dışında ki 8 hastanın 4'ünde ortalama 25 (23-32) günde trombosit iyileşmesi gerçekleşirken 4'ünde gerçekleşmedi. Nötrofil iyileşme süresine bakıldığında ise 8 hastanın 6'sında ortalama 23 (21-47) günde gerçekleşirken 2 hastada gerçekleşmedi. Trombosit ve nötrofil iyileşmesi gerçekleşmeyenler tedavi sonrası refrakter hastalardı. Non-hematolojik yan etkilerden böbrek fonksiyon bozukluğu 4 hastada (%30), karaciğer fonksiyon bozukluğu ise 11 hastada (%84) izlendi. Klofarabin infüzyonu ile ilişkili baş ağrısı 2 hastada (%15) görüldü. Cilt döküntüsü tedavi sürecinde 4 hastada (%30) izlendi. Tüm hastalarda grade 3-4 mukozit gelişti.

Sonuç: Refrakter akut lösemi olgularında Klofarabin / ARA-C kombinasyonu yanıt oranları diğer kurtarma tedavilerine oranla daha yüksek görünmekle birlikte mortalite oranlarında da artış eşlik etmektedir. Klofarabin dozunun 40mg/m²/gün dozuna çıkıldığında yanıt oranlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Ancak bu dozda mortalitenin daha da yükseleceği gerçeği göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: Fludarabin, Lösemi

Abstract:0584

[S-60]

BİRİNCİ TR'DA AKUT LÖSEMİDE ALLOJENEİK HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİ SEÇENEĞİNİ HASTALARIMIZA SUNALIM MI?. Serkan Güvenç¹, Tülay Özçelik², Fehmi Hindilerden¹, Songül Şerefhanoglu², Hülya Bilgen², Reyhan Küçükaya¹, Mutlu Arat¹. ¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ²Özel Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

Allojeneik hematopoetik hücre transplantasyonu (AHTT) erişkin M3 dışı AML ve ALL'de halen yegane şifa sunan tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Hastaların transplant öncesi hatalık durumları, sitogenetik risk unsurları ve lösemi dışı eşlik eden faktörler transplant erken başarısını, ve hastalıksız sağkalımı belirgin olarak etkilemektedir. Bu tek merkez salt transplantı gerçekleştirme "intent to treat" geriye dönük analizde 2011-2013 yılları arasında takip edilmiş ve AHTT uygulanmış 51 ardışık akut lösemi (36 AML/15 ALL) olgusu hastalıksız sağkalım, ve erken transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen faktörler açısından değerlendirildiler. Ortanca yaş 43 yıl (18-64), olguların 39/51 (%76,5) sitogenetik analiz verisi mevcuttu ve yüksek riskli idi (13/39, %33). Tanıdan AHTT ye geçen süre AML için 6,5 ay (2-54) ve ALL için 11 aydır (3-39). ALL olgularının hepsi ve AML olgularının %88'i ablatif hazırlık rejimi ile hazırlandılar. AHTT 44 HLA tam uyumlu akraba vericiden (sadece 1 haplo) %94 periferik kan hematopoetik kök hücreleri kullanılarak gerçekleştirildi. 30 günlük transplant ilişkili mortalite (%5,8), 100 günlük transplant ilişkili mortalitemiz %13'tür. Sağ kalan olgular için ortalama takip süresi 11 aydır (3-24). Birinci tam remisyonda (TR1) AHTT yapılan 18/22 (%81,8) AML olgusu ve 7/9 (%77,7) ALL olgusu halen hastalıksız olarak sağdır. Olguların 26/48 (%54,2) de Gr2-4 akut GVHH, %28 yaygın kGVHH gelişti. TR1 ötesi hastalık durumunda programa alınan 2/4 (%50) ALL olgusu ve 8/14 (%57) AML olgusu kaybedilmiştir. Yüksek riskli SG özelliklere sahip AML olgularından 4/13 (%30,7) ü, yüksek risk saptanmayanların 5/25 (%20)'i ve SG verisi bilinmeyen olguların 4/12 (%33,3) hastalık tekrarı gelişti. Ortanca takip süresi bir yılı yeni tamamlayan ardışık AHTT programına alınmış 50 yi aşkın olguda TR1 de 1 yıl sonrasında olguların %80'e yakını hastalıksız ve sağdır. Yüksek riskli sitogenetik özelliğe sahip olgularda relaps riski %30 olarak saptanmış olup, genel %25 den farklı değildir. Standart ve yüksek riskli TR1'de AHTT seçeneği mevcut veriler ışığında önemli sağkalım avantajı sunmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, remisyon

Koagülasyon ve Fibrinliz Bozuklukları

Abstract:0372

[S-61]

DEMİR EKSİKLİĞİ VE TROMBOZİTROMBOELASTOGRAFI İLE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ. Mustafa Karagülle¹, Gökhan Kuş¹, Özge Bolluk², Eren Gündüz¹, Olga Meltem Akay¹. ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA)'e sekonder gelişen reaktif trombositoz nadirdir ancak periferik vasküler ve serebrovasküler tromboz nedeni olarak literatürde belirtilmektedir. Demir eksikliği ve tromboz arasındaki olası ilişkinin mekanizması bilinmemektedir. Trombositoz sadece katkıda bulunan bir faktör olarak belirtilmektedir çünkü olguların 1/3'de trombosit sayısı normal sınırlardadır. Tromboelastografi (TEG) hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan ve konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif olan bir metodur. Bu zamana kadar TEG postoperatif hiperkoagülabilité, iskemik kalp hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği, cut-down katater kullanımı, oral kontraseptif ve non iyonik kontrast madde kullanımıyla ilişkili hiperkoagülabilitenin dökümanite edilmesinde kullanılmıştır. Biz bu çalışmada, DEA olan olgularda TEG analizi ile tromboza eğilimin belirlenip belirlenemeyeceğini test etmek istedik.

Yöntemler: Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran DEA' si (serum hemoglobin değeri <12 gr/dl ve serum ferritin düzeyi<20 ng/ ml) olan 45 hasta ve 37 sağlıklı kontrol dahil edildi. Rotasyon tromboelastografi (ROTEM) (Pentapharm GmbH, Müni, Almanya) kullanılarak CT (pıhtılaşma zamanı=sn), CFT (pıhtı oluşma zamanı=sn) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği=mm) parametreleri INTEM ve EXTEM analizi ile değerlendirildi.

Sonuçlar: EXTEM (Ex) analizinde, DEA olan olgularda MCF değeri kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0.001$), CFT değeri daha düşük ($p<0.001$) olarak saptanmıştır. Benzer şekilde INTEM (In) analizinde de DEA olan olgularda MCF değeri kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0.001$), CFT değeri daha düşük ($p<0.001$) olarak saptanmıştır (Tablo 1). Bu çalışmada trombosit ile Ex-MCF ($r=672$) ve In-MCF ($r=664$) arasında pozitif korelasyon, trombosit ile Ex-CFT ($r=-702$) ve In-CFT ($r=-610$) değerleri arasında ise negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca Hemoglobin ile In-CFT ($r=592$) ve Ex-CFT ($r=585$) arasında pozitif korelasyon, hemoglobin ile Ex-MCF ($R=-696$) ve In-MCF ($r=-713$) arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma: Çalışmamızda DEA hastalarında EXTEM ve INTEM analizlerinde saptadığımız MCF de artma ve CFT de kısılma hiperkoagülabilité lehine yorumlanmıştır. Aneminin derinleşmesi ve trombosit sayısının artması ile hiperkoagülabilitéye eğilim artmaktadır. Sonuçlarımız TEG' nin bu amaçla kullanılabileceğini ve özellikle trombotik risk faktörleri bulunan olgularda demir eksikliğinin daha ciddi olarak tedavi edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, tromboz, tromboelastografi

Tablo 1. Tromboelastografi sonuçları

	DEA (n=45) (Mean ± sd)	KONTROL (n=37) (Mean ± sd)	p
EXTEM- CT (sn)	77.42 ± 18.61	69.7 ± 12.69	0.035
EXTEM-CFT (sn)	75.88 ± 19.79	108.62 ± 25.26	<0.001
EXTEM-MCF (mm)	68.33 ± 4.29	58.75 ± 5.31	<0.001
INTEM-CT (sn)	189.04 ± 42.25	175.00 ± 26.93	<0.001
INTEM-CFT (sn)	64.73 ± 14.89	89.59 ± 20.55	0.502
INTEM-MCF (mm)	66.91 ± 4.58	57.54 ± 5.56	<0.001

Abstract:0116

[S-62]

ÇOCUKLUK ÇAĞI VON WILLEBRAND HASTALIĞI VE TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU OLGULARINDA PEDIATRİK KANAMA SKORUNUN TANISAL DEĞERİ. Fatma Burcu Belen¹, Ülker Koçak², Melek Işık², Ebru Yılmaz Keskin², Nergiz Öner², Ertan Sal², Zühre Kaya², İdil Yenicesu², Türkiz Gürsel². ¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, ²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Çocukluk çağında hafif derecedeki kanama diyatezlerinin tanısı sağlam olguların da benzer semptomlar bildirmesiyle zor olmaktadır. Bu olgularda tanıya ulaşmada ayrıntılı ve doğru bir kanama öyküsünün elde edilmesiyle standardize pediatrik kanama skoru (PKS) geliştirilmiştir. Çalışmamızın amacı PKS'nin Türk çocuklarında von Willebrand hastalığı (VWH) ve trombosit fonksiyon bozukluğu (TFB) olguları ile semptomatik olan ancak hemostatik testleri normal saptanan olguları ayırmadaki tanısallığının ve skorunun olgularımızdaki pozitiflik kesme değerinin saptanmasıdır.

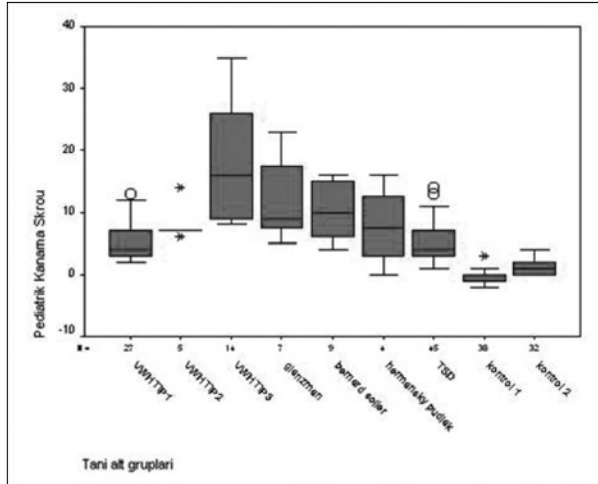
Gereç-Yöntem: Gazi Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde izlenen 18 yaş altındaki VWH ve TFB tanılı olgular, sağlam çocuk polikliniğine preoperatif değerlendirme amacıyla başvuran ve kanama şikayeti olmayan olgular (Kontrol grubu 1) ve pediatrik hematoloji polikliniğimize kanama diyatezi ön tanısıyla yönlendirilen ancak laboratuvar tetkikleri ile normal saptanan olgular (Kontrol grubu 2) çalışmaya dahil edildi. Tip 1 VWH için tanı kriteri olarak Von Willebrand Faktör Ristosein Kofaktör (VWF:RCO) ve Von Willebrand Faktör Antijeni (VWF:Ag) düzeyinin en az iki ölçümde 0.5-50 IU/ml olması, VWF:RCO/VWF:Ag oranının >0.5 olması ve VWH için pozitif aile öyküsü olması kabul edildi. TFB tanısı tam kan sayımı, periferik yayma, platelet fonksiyon analizi (PFA-100) ve trombosit aggregometre ile konuldu. Tüm hasta ve kontrol gruplarına PKS yüzüze çalışma doktoru (FBB) tarafından uygulandı.

Bulgular: VWH grubunda 46 olgu (27 VWH Tip 1, 5 VWH Tip 2, 14 VWH Tip 3), TFB grubunda 65 olgu (7 Glanzmann trombastenisi (GT), 9 Bernard Solier sendromu (BSS), 4 Hermansky Pudlak sendromu (HPS), 45 Trombosit salgı defekti (TSD)), Kontrol grubu 1 'de 38, Kontrol grubu 2'de 32 olgu mevcuttu. Tüm grupların yaş dağılımı 6 ay-18 yaş arasındaydı. Ortanca kanama skorları VWH Tip 1'de 4, VWH Tip 2'de 7, VWH Tip 3'te 16, GT'de 9, BSS'de 10, HPS'de 7.5, TSD'de 4, Kontrol grubu 1'de 0, Kontrol Grubu 2'de 1 olarak saptandı (Şekil 1). Pediatrik kanama skorunun (PKS) kesme değeri ≥ 3 olarak saptandı (AUC=0.785 %95 CI:0.718-0.852). VWH grubu ve Kontrol grubu 1'i ayırt etmede sensitivite, spesivite, Pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) sırasıyla %93,5; %97,4; %97,7; %92,5 saptandı. VWH grubu ve Kontrol grubu 2'yi ayırt etmede ise sensitivite, spesivite, PPD ve NPD sırasıyla %93,5; %87,5; %91,5; %90,3

saptandı. Sensitivite, spesivite, PPD ve NPD sırasıyla TFB ve Kontrol grubu 1'i ayırt etmede %89,2; %97,4; %98,3; %84,1; TFB ve kontrol grubu 2'yi ayırt etmede %89,2; %87,5; %93,5; %80 olarak saptandı (Tablo 1).

Sonuç: Sonuç olarak pediatrik kanama skorunun VWH ve TFB hasta grubu ile sağlam olguları ayırt etmede kullanılabilir bir yöntem olduğu ancak 'hafif kanama diyatezi' ve 'sağlam' olguların ayırımında laboratuvar testlerinin gerekli olduğu sonucuna varıldı. Türk çocuklarında skorun kesme değerinin ≥ 3 olarak alınmasının uygun olacağı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Pediatrik kanama skoru, Trombosit fonksiyon bozukluğu, Von Willebrand hastalığı



Şekil 1. Tanı alt gruplarının ortalama kanama skoru

VWH: von Willebrand hastalığı, TSD: trombosit salgı defekti

Tablo 1. Pediatrik Kanama Skorunun kesme değeri ≥ 3 için hasta gruplarıyla kontrol gruplarını ayırt etmedeki sensitivite ve spesifite oranları

Gruplar	Sensitivite	Spesivite	PPD*	NPD**	p
VWH-Kontrol 1	%93,5	%97,4	%97,7	%92,5	<0,001
VWH-Kontrol 2	%93,5	%87,5	%91,5	%90,3	<0,001
TFB-Kontrol 1	%89,2	%97,4	%98,3	%84,1	<0,001
TFB-Kontrol 2	%89,2	%87,5	%93,5	%80,0	<0,001
VWH Tip 1-Kontrol 1	%88,9	%97,4	%96,0	%92,5	<0,001
VWH Tip 1-Kontrol 2	%88,9	%87,5	%85,7	%90,3	<0,001
Salgı Defekti-Kontrol 1	%86,7	%97,4	%97,5	%86,0	<0,001
Salgı Defekti-Kontrol 2	%86,7	%87,5	%90,7	%82,4	<0,001

VWH: Von Willebrand Hastalığı, TFB: Trombosit Fonksiyon Bozukluğu, PPD:pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer

Abstract:0413

[S-63]

AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARINDA EKLEM BULGULARI İLE SERUM ANJİOGENİK VE İNFLAMATUVAR FAKTÖR DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. Tuba Hilkey Karapınar¹, Nihal Karadaş², Gülcihan Özek³, Özlem Tüfekçi¹, Berna Atabay⁴, Meral Türker⁴, Faize Yüksel⁵, Deniz Yılmaz Karapınar², Canan Vergin³, Gülersu İrken¹, Hale Ören¹. ¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, İzmir, ⁴Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Kliniği, İzmir, ⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji-Onkoloji Laboratuvarı, İzmir

Giriş-Amaç: Ağır hemofili A hastalarında erken yaşta başlanan profilaktik Faktor VIII konsantrasi replasmanına rağmen eklem içi kanamalar tam olarak onlenememekte, kalıcı eklem hasarları oluşmaya devam etmektedir. Kalıcı eklem hasarlarının azaltılması için kanamanın erken teşhis ve tedavisi önemlidir. Günümüzde, klinik bulgular ve mevcut laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile eklem içi kanamayı ilk başladığında saptamak henüz mümkün değildir. Son dönemde yapılan çalışmalarda hemofili hastalarında tekrarlayan eklem içi kanamalar sonrası sinovit gelişiminde neoanjiyogenezisin önemli rol oynadığı, hemofilik artropatide sinoviyada saptanan histolojik anormalliklerin ve neoanjiyogenezisin diğer eklem hastalıklarındakilerle benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ağır hemofili A hastalarında eklem bulguları ile plazma anjiyogenik ve inflamatuvar faktör düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya hemofili takibi yapılan dört merkezden inhibitörü negatif olan, ağır hemofili A'lı olgular alındı. Akut eklem içine kanama ile gelen ve eklem hasarı olan 10 ağır Hemofili A hastası, akut eklem kanaması olmayan (mevcut eklem hasarı olan veya olmayan) 25 ağır hemofili A hastası ve kontrol grubu olarak da 22 sağlıklı erkek çocuk alındı. Hastalar eklem hasarı olanlar ve ileri eklem hasarı olanlar olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan periferik kandan tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), serum ferritin, laktik asit ve ELISA yöntemiyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), intersellüler adezyon molekulu, trombomodulin (TM), makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) ve endostatin bakıldı. Hemofili hastalarının eklem bulguları klinik olarak Hemofilik eklem sağlığı skoru, radyolojik olarak Petterson radyolojik skorlaması ve Denver manyetik rezonans görüntüleme skorlaması ile değerlendirildi.

Bulgular: Hemofili hastalarında serum ferritin, CRP ve laktik asit düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, eklem hasarı olan hemofili hastalarında ise CRP'nin eklem hasarı olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulundu. Sadece akut eklem kanaması sırasında CRP ve MIF düzeylerinin belirgin arttığı saptandı. Serum TM ile VEGF ve MIF değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre serum CRP ve MIF düzeylerinin akut kanama sırasında yüksek olarak bulunması eklem hasarının derecesine bağlı olmadan kanama varlığını desteklemektedir. Mevcut bulgular, bu anjiyogenik faktörlerin düzeylerinin daha fazla sayıda akut eklem kanamalı ağır Hemofili A hastasında

incelenmesinin erken eklem hasarı konusunda bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: anjiyogenezis, hemartroz, hemofili

Tablo 1. Tüm hastaların laboratuvar değerleri

Belirteç	Akut kanamalı hemofili ileri eklem hasarı (n=7)	Akut kanamalı hemofili erken eklem hasarı (n=3)	Kanama olmayan hemofili ileri eklem hasarı (n=6)	Kanama olmayan hemofili erken eklem hasarı (n=3)	Kanama olmayan hemofili hasarsız (n=16)	Sağlıklı (n=22)
Lökosit (/μL)	8577	6233	8516	7500	7753	6572
Monosit (/μL)	505	500	451	500	599	500
Hemoglobin (gr/dL)	13.4	12.1	13.9	11.9	12.7	13.1
Trombosit (/μL)	240000	266000	239000	304000	253000	267000
CRP (mg/dL)	16.9	6.2	4	4.9	4.1	1.1
Ferritin (ng/mL)	48.54	47.73	86.85	92.35	51.67	26.95
Laktik asit (mmol/L)	1.11	1.27	1.33	1.16	1.59	1.07

CRP: C-reaktif protein

Tablo 2. Tüm hastaların ELISA test değerleri

Belirteç	Akut kanamalı hemofili ileri eklem hasarı (n=7)	Akut kanamalı hemofili erken eklem hasarı (n=3)	Kanama olmayan hemofili ileri eklem hasarı (n=6)	Kanama olmayan hemofili erken eklem hasarı (n=3)	Kanama olmayan hemofili hasarsız (n=16)	Sağlıklı (n=22)
VEGF (pg/mL)	113.208	114.681	70.615	71.024	148.089	111.436
TM (ng/mL)	0.42	1.18	0.45	0.8	0.97	0.72
MIF (pg/ml)	75952	34204	40542	27104	19471	17491
ICAM-1 (pg/mL)	366.125	360.228	352.061	380.809	377.01	374.289
ES (ng/mL)	27.791	26.215	29.811	24.683	25.049	27.332

VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü TM: trombomodulin MIF: makrofaj migrasyon inhibitör faktör ICAM-1: intersellüler adezyon molekülü 1 ES: endostatin

Tablo 3. Akut eklem kanaması sırasında ve bir ay sonrasında laboratuvar değerleri

	Kanama sırasında ortalama	Kanama sırasında median	1 ay sonra ortalama	1 ay sonra median	P değeri
Lökosit sayısı (/μL)	7937	6300	6850	6900	0.49
Hemoglobin (gr/dL)	13.1	12.9	13.2	13.6	0.64
CRP (mg/dL)	16.3	7.3	3.1	1.9	0.02
Ferritin (ng/mL)	50.33	39.94	39.11	38.01	0.06
Laktik asit (mmol/L)	1.13	1.11	1.18	1.16	0.35
VEGF (pg/mL)	115.689	111.883	144.542	139.127	0.48
TM (ng/mL)	0.91	0.68	0.57	0.46	0.09
MIF (pg/ml)	74801	36336	23692	12967	0.02
ICAM-1 (pg/mL)	359.496	362.242	399.759	404.929	0.01
ES (ng/mL)	28.076	25.471	26.874	27.255	0.88

CRP: C-reaktif protein VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü TM: trombomodulin MIF: makrofaj migrasyon inhibitör faktör ICAM-1: intersellüler adezyon molekülü 1 ES: endostatin

Abstract:0324

[S-64]

HEMOFİLİDE SEKONDER PROFLAKSİ İSKEMİ NEDENİ OLABİLİR Mİ?. Hasan Mücahit Özbaş¹, Ahmet Menteşe², Diler Us Altay², Mehmet Sönmez¹. ¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon

Kalıtsal bir kanama bozukluğu olan hemofili hastalarının tedavisinde kanama sıklığını azaltmak, komplikasyonları engellemek ve yaşam kalitesini artırmak için profilaktik faktör kullanılmaktadır. Kanama ataklarında etkin tedavinin sağlanması ve profilaktik tedavinin yaygınlaşması ile hemofili hastalarında yaşam süresi artmıştır. Hemofili hastalarında faktör eksikliğine bağlı hipokoagulabl durumun koruyucu etkisine bağlı olarak iskemik kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların görülme sıklığının genel popülasyona göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Kanama esnasında veya profilaktik faktör kullanımının iskemik gelişimine etkisi ise bilinmemektedir. SCUBE 1 endotel hücrelerinde ve trombositlerde bulunan protein yapıda yeni bir biyokimyasal belirteçtir. Trombositlerin a granüllerinde depo edilmekte ve trombositlerin uyarılması ile salgılanmaktadır. SCUBE 1 düzeyinin akut koroner sendrom ve iskemik serebrovasküler olaylarda arttığı gösterilmiştir. SCUBE 1 iskemisinin erken ve güçlü bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, hemofili hastalarında kanama durumunda ve profilaktik faktör kullanımının SCUBE 1 düzeyi aracılığıyla iskemik üzerine etkisinin araştırması planlandı. Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve profilaktik tedavi alan erişkin 10 hemofili A, 3 hemofili B hastası dahil edildi. Tüm hastaların profilaksi uygulamadan ve uyguladıktan bir saat sonra kan örnekleri alındı. Hastaların takiplerinde kanama geliştiğinde benzer şekilde faktör uygulamadan önce ve uyguladıktan bir saat sonra kan örnekleri alındı. Faktör kullanımında alınan kan örnekleri ortalama 1500 ünite uygulaması sonrasında gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Serum örnekleri -800 C'de saklandı ve ELİZA yöntemi SCUBE 1 düzeyleri çalışıldı. Hastaların yaş ortalaması 35±10, kontrol grubunun yaş ortalaması 34±7 idi. SCUBE 1 düzeyleri, kontrol grubunda 235.4±20.3 ng/ml, kanamalı hastaların faktör kullanımını öncesinde 258.5±23.4 ng/ml sonrasında 233.9±19.6 ng/ml, profilaksi grubunda ise faktör kullanım öncesi 235.9±16 faktör kullanım sonrasında 280±29.7 ng/ml olarak saptandı. SCUBE1 düzeyi kontrol grubuna göre kanamalı hastaların faktör kullanım öncesinde, profilaksi alan hastalarda ise faktör kullanım sonrasında yüksek bulundu (p<0.01, p<0.0001). Ancak, kanamalı hastalarda kontrol grubunda göre yüksek olan SCUBE 1 düzeyleri faktör uygulamasıyla azalırken, profilaksi alan hastalarda faktör uygulaması öncesi kontrol grubuyla farklı olmayan SCUBE 1 düzeylerinin faktör uygulaması sonrasında arttığı izlendi (p<0.01, p<0.0001). Sonuç olarak, kanamalı hastalarda izlenen hipoksi faktör uygulaması sonrası düzelirken, profilaksi alan hastalarda ise faktör kullanımı sonrası artmaktaydı. Bu durum bize profilaktik faktör kullanımının iskemiyi yol açabileceğini ve özellikle ileri yaş hastalarda dikkatli olunması gerektiğini telkin etmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemofili, Scube 1, Profilaksi

Abstract:0361

[S-65]

NADİR GÖRÜLEN HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA GEN DEĞİŞİMLERİNİN TÜRK POPULASYONUNDA BELİRLENMESİ. Didem Torun¹, Nazan Sarper², Selma Ünal³, Şule Mine Bakanay⁴, Nejat Akar⁵. ¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, Türkiye, ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, ³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye, ⁴Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, ⁵TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nadir görülen hematolojik hastalıkların genel popülasyonda görülme sıklığı 1/500000- 1/iki milyon arasında değişmektedir. Bu kanama bozukluklarından etkilenen hastalar; potansiyel olarak ciddi, yaşamı tehdit eden kanamalar ile hafif veya orta şiddette kanama eğilimi gösteren farklı klinik belirtilerden oluşan geniş spektrum gösterirler. Farklı kalıtım modeli gösteren bu hastalıkların %3-5'ini koagülasyon faktörlerinin eksikliği oluşturmaktadır.

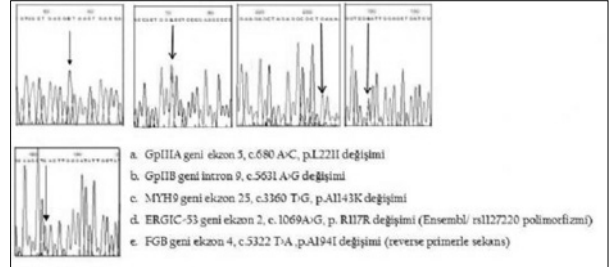
Bu çalışmada nadir görülen hastalıklar kapsamında Türk popülasyonunda afibrinogenemi, makrotrombositopeni, FV+FVIII kombine eksikliği (F5F8D) ve Glanzmann trombastenisi ile ilişkili genler olan olan sırasıyla FGB(Fibrinojen β geni), MYH9(Miyozin Ağır Zincir geni), ERGIC-53(LMAN1), GpIIB(ITGA2B) ve GpIIIA(ITGB3) gen taramaları yapılmıştır. Fibrinojenin tamamen olmaması durumu afibrinogenemi olarak bilinmektedir. Kanda normalde 150000-450000/ μ l trombosit bulunmaktadır. Trombositlerin bu orandan daha düşük sayıda olması trombositopeni olarak adlandırılır. Trombositopeniyle birlikte trombosit yaşam döngüsünün hızlı olmasıyla meydana geldiği düşünülen dev trombositlere makrotrombositopeni denilmektedir. Makrotrombositopeninin MYH9 genindeki mutasyonlar sonucu meydana geldiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. F5F8D ise otozomal resesif geçiş gösteren orta derecede kanamalara yol açan bir hastalıktır. Bu hastalık olguların çoğunda Faktör V ve Faktör VIII'in eksikliğinden çok, "Endoplazmik retikulum-Golgi intermediate compartment" (ERGIC-53) isimli hücre içi taşıyıcı proteinin eksikliği sonucu ortaya çıkar. ERGIC-53; Faktör V ve Faktör VIII koagülasyon faktörleri ve glikoproteinlerin endoplazmik retikulumdan (ER) golgiye transportunda rol oynar. Otozomal resesif kalıtım gösteren, nadir görülen bir trombosit işlev bozukluğu olan Glanzmann trombastenisi (GT) sendromunun nedeni trombosit membran glikoproteinini olan glikoprotein IIB-IIIa'nın yapısındaki nitelik ve nicelik değişimleridir. GT, GpIIB veya GpIIIA genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu trombosit membran proteinlerindeki kalitatif ya da kantitatif değişimler sonucu ortaya çıkmaktadır.

Yöntemler: Hastaların kanlarından klasik fenol/kloroform yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldıktan sonra PCR yöntemiyle genlere uygun primerlerle amplifikasyon yapılmıştır. PCR ürünleri pürifiye edildikten sonra DNA Dizi Analizi yöntemiyle taranmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız sonucunda GpIIB(ITGA2B) geninde intronik bölgede bir değişim ve GpIIIA(ITGA2B) geninde 1 missense (yanlış anlamlı) mutasyon, FGB geninde ise 1 missense (yanlış anlamlı) saptanmıştır. Bu mutasyonlar HGMD'de daha önce tanımlanmamış olup ilk kez bu çalışmayla ortaya konması ve ileride yapılacak olan çalışmalarda zaman ve maliyet açısından fayda sağlaması açısından önemlidir. MYH9

geninde saptanan 1 nonsense (anlamsız) mutasyon ve ERGIC-53 geninde bulunan 1 polimorfizm ise daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuş olup bizim çalışma grubumuzda yeralan hastalarda da saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Koagülasyon, mutasyon, polimorfizm



Şekil 1. GpIIB/IIIA, FGB, MYH9, ERGIC-53 genlerinde bulunan değişimler

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Abstract:0579

[S-66]

DİRENÇLİ KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGULARININ TEDAVİSİNDE ELTROMBOBAG: EGE BÖLGESİ DENEYİMİ. Füsün Özdemirkıran¹, Bahriye Kadriye Payzın¹, Hatice Demet Kiper², Fahri Şahin², Filiz Büyükköçer², Güray Saydam², Filiz Vural², Murat Tombuloğlu², Sibel Kabukçu³, Ali Keskin³, Oktay Bilgir⁴, Öykü Arslan⁴, Selda Kahraman⁵, Ömür Gökmen Sevinçlik⁶, Mehmet Ali Özcan⁶, İnci Alacacıoğlu⁶, Fatih Demirkan⁶, Zahit Bolaman⁶, Gürhan Kadıköylü⁷. ¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, ⁴İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir, ⁵Aydın Devlet Hastanesi, Aydın, ⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ⁷Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Amaç: Eltrombobag dirençli kronik immün trombositopeni (İTP) tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmış, oral, non-peptid bir trombopoietin reseptör agonistidir. Bu çalışmada eltrombobag tedavisi ile ilgili Ege Bölgesi deneyimi sunulmuştur.

Yöntem: Çalışmaya Ege Bölgesinde 7 ayrı merkezden refrakter kronik İTP tanısı ile eltrombobag tedavi almış toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların dermatografik verileri ilk tanı tarihleri splenektomiye kadar geçen süre, eltrombobag öncesi aldığı tedaviler ve tedaviye yanıtları, yan etkileri, tedavi sonrası izlem süreleri geriye dönük olarak tarandı ve kayıt edildi. Uluslararası yanıt kriterlerine göre trombositlerin $100 \times 10^9/l$ in üzerinde olması tam yanıt, $30-100 \times 10^9/l$ olması yada başlangıca göre 2 kat artması kısmi yanıt, $30 \times 10^9/l$ altında olması yada başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamaması, kanama bulgularının devam etmesi tedaviye yanıtsızlık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya Ege Bölgesi'nden toplam 7 merkez, 25'i kadın toplam 32 olgu dahil edildi. Tanı sırasındaki ortalama yaş: 39,8 (13-67) idi. İlk tanı sırasındaki ortalama trombosit sayısı $20 \times 10^9/l$ 'nin altında idi.

Olguların tümü ilk basamak tedavi olarak steroid almış ve steroid tedavisine dirençli hastalık nedeni ile ikinci sıra tedavi olarak 24 olguya (%75) splenektomi uygulanmıştı. 8 olguya komorbid hastalığı ve cerrahiye uygun olmadığı için splenektomi uygulanmamıştı. Eltromboglob tedavisi öncesi ortalama 3 farklı tedavi seçeneği uygulanmıştı. Eltromboglob tüm hastalara 50 mg/gün dozunda başlandı. Tedavi yanıtına ve trombosit değerlerine göre doz yeniden düzenlendi. En az 1 ay süre ile yeterli dozda eltromboglob tedavisine yanıt alınamayan 6 olguda tedavi sonlandırılmıştı. Toplam yanıt oranının tedaviden birinci ayında %81,25 oranında olduğu ve yanıt alınan vakaların büyük çoğunluğunda başlangıçta tam yanıt elde edildiği görüldü. Tedavi sırasında yanıt alınan 1 olguda ilaca bağlı bulantı, 1 olguda eritromalaji, 1 olguda venöz sinüs trombozu görüldü. Tedaviye yanıt alınan 1 olgu tedavinin 6. ayında olası akut miyokard enfarktüsüne bağlı ani ölüm ile kaybedildi. Venöz sinüs trombozu görülen olguda doz ayarlaması yapılarak tedaviye devam edildi ve herhangi bir tromboz atağı gözlenmedi. Tedaviye yanıt alınan olgularda ortalama izlem süresi 9,5 (3-24) aydı. 2 olguda trombosit sayıları $30-35.000 \times 10^9/l$ arasında olmasına rağmen kanama bulgularının kontrol altına alınması nedeni ile kısmi yanıt kabul edilerek tedaviye devam edildi.

Sonuç: Eltromboglob kullanımı öncesinde steroid, anti-D, splenektomi, IVIG, azathioprin, siklofosamid, danasol, vincristin, rituksimab gibi farklı tedavi seçeneklerinden ortalama üç farklı tedavinin uygulandığı, ancak tedaviye yanıt alınamamış 32 olgunun geriye dönük verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte, hızlı gelişen trombositemi ve tromboembolik olaylar açısından hastaların yakın izlemi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: kronik immün trombositopenik purpura, eltromboglob

Tablo 1. Eltromboglob hasta verileri

Hasta sayısı	32
Tanı sırasındaki ortalama yaş	40
Cinsiyet	
Kadın	24
Erkek	8
Eltromboglob öncesi splenektomi yapılan hasta sayısı	25
Eltromboglob öncesi ortalama tedavi sayısı (splenektomi dahil)	3,3 (2-6)
Eltromboglob öncesi ortalama trombosit sayısı	$12000 \times 10^9/l$
Eltromboglob tedavi yanıtı	
Tam yanıt	24 (%75)
Kısmi yanıt	2 (% 6,25)
Yanıtız	6 (%18,75)
Eltromboglob tedavisi sonrası ortalama izlem süresi	9,5 ay (3-24 ay)
Tedavi ilişkili toksisite, yanetki	1 olgu bulantı 1 olgu eritromalaji 1 olgu sinüs ven trombozu 1 olgu olası akut miyokard enfarktüsüne bağlı ani ölüm

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Abstract:0260

[S-67]

PRİMİDİN 5' NÜKLEOTİDAZ-1 EKSİKLİĞİNDE HİPERBİLİRUBİNEMİ VE SAFRA TAŞI OLUŞUM RİSK FAKTÖRÜ OLARAK GİLBERT SENDROMU VE GİLBERT GENOTİPİ TÜRKİYE PREVELANSI. Günay Balta¹, Yahya Büyükaşık², Emel Özyürek³, Meral Beksaç⁴, Üstün Ezer⁵, Aytemiz Gürgey¹, Fatma Gümrük¹. ¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ³Samsun Medical Park Hastanesi (Bahçeşehir Üniversitesi), Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun, ⁴Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ⁵Lösemili Çocuklar Vakfı, Ankara

Primidin 5' nükleotidaz-1 (P5N-1) eksikliği olan hastaların bir kısmında hemolitik anemilerde beklenenden çok daha belirgin hiperbilirubinemi gözlenmektedir. Yaygın enzim eksikliği Gilbert sendromu ise, kalıtsal bir non-hemolitik hiperbilirubinemi sendromudur. Bu çalışmada amaç, Türkiye Gilbert genotip prevalansını saptamak ve P5N-1 eksikliği olan hastaların bazılarında gözlenen hiperbilirubinemi ve safra taşı oluşumuyla Gilbert genotip birlikteliğinin olası ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya normal popülasyondan 131 birey (98E/33K) ve P5N-1 eksikliği tanısı almış 18 hasta (12E/6K) dahil edilmiştir. Bilirubin UDP glucuronosyl-transferase enzimini kodlayan UGT1A1 geni promotörü TATA kutusunda 6 yerine Gilbert'e neden olan 7 adet (TA) dinükleotid tekrarını [A(TA)6/7TAA] barındıran bölge PCR'da çoğaltılmış ve PCR ürünü DNA fragmentleri hazır jellerde (GeneGel HyRes Native Gels, Pharmacia Biotech) yürütülüp, gümüş boyama sonrası genotiplenmiştir. Her bir genotip sekanslanarak ayrıca doğrulanmıştır.

Normal popülasyondan çalışılan 131 bireyin 51'inin (%38,9) normal (TA)6/(TA)6, 60'ının (%45,8) heterozigot (TA)6/(TA)7 ve 20'sinin (%15,3) Gilbert (TA)7/(TA)7 genotipinde olduğu ve (TA)6 allel frekansının %61,8, (TA)7'nin %38,2 olduğu saptanmıştır. P5N-1 eksikliği olan 18 hastanın 4'ünün (%22) normal, 10'unun (%56) heterozigot, 4'ünün (%22) Gilbert genotipinde olduğu ve iki allelin frekansının eşit (%50) olduğu anlaşılmıştır. İki grubun genotip dağılımları ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayıp, her iki grupta dağılımlar "Hardy Weinberg equilibrium" dadır.

P5N-1 eksikliği olan hastalarda ortalama indirekt (ID) bilirubin düzeyleri homozigot (TA)6 olanlarda 2,09 (range:1,05-3,8), heterozigot (TA)6/(TA)7 olanlarda 5,48 (range:2,17-9,8), homozigot (TA)7 olanlarda 10,16 (range:7,1-16,05) mg/dL şeklinde, (TA)7 allel sayısı ile paralel olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermektedir (p=0,005). Gilbert genotip birlikteliği olan 4 P5N-1 hastasından 3'ü (%75), heterozigot 10 hastanın 2'si (%20) safra taşı nedeniyle kolesistektomi olurken, normal genotipteki 4 hastada böyle bir bulguya rastlanmamıştır (p=0,04).

Bu çalışmayla ülkemiz sağlıklı popülasyonun %15,3'ünün Gilbert genotipine sahip olduğu belirlenmiş, P5N-1 eksikliğinde ID bilirubin değerlerinin, normal genotipten, Gilbert genotipine doğru istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir artış gösterdiği ve Gilbert genotipi birlikteliğinin safra taşı riski oluşturduğu ilk kez

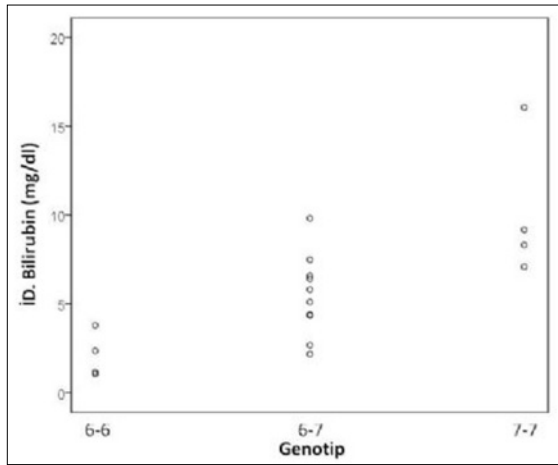
gösterilmiştir. Genotipler arasında hemoglobin/hematokrit değerleri dolayısıyla aneminin şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunmaması, ID bilirubin düzeyindeki artıştan Gilbert birlikteliğinin sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerle, özellikle kalıtsal hemolitik anemilerde doğru ayırıcı tanı yapılabilmesi, hiperbilirubinemi etiyolojisinin anlaşılabilmesi, safra taşı oluşum riskininin saptanabilmesi için Gilbert'in aklında bulundurulması ve genotiplemenin yapılmasında yarar vardır.

Anahtar kelimeler: Bilirubin düzeyleri, Gilbert sendromu, Primidine 5' nükleotidaz eksikliği

Tablo 1

Genotip	P5N-1 eksikliği olan hastalar n=18	Normal popülasyon n=131	p
(TA)6/(TA)6	4 (% 22)	51 (% 38.9)	0,36 Ki kare testi
(TA)6/(TA)7	10 (% 56)	60 (% 45.8)	
(TA)7/(TA)7	4 (% 22)	20 (% 15.3)	
(TA)6 allele	18/36 (% 50)	162/262 (% 61.8)	0,16 Mann-Whitney U testi
(TA)7 allele	18/36 (% 50)	100/262 (% 38.2)	

UGT1A1 promotoru (TA)7/(TA)7=Gilbert; (TA)6/(TA)7=Taşıyıcı; (TA)6/(TA)6=Normal genotiplerinin P5N-1 eksikliği olan hastalarda ve normal popülasyonda dağılımı.



Şekil 1. P5N-1 eksikliği olan hastalarda indirekt (ID) bilirubin düzeylerinin UGT1A1 promotoru genotiplerine göre dağılımları [7-7=(TA)7/(TA)7 Gilbert; 6-7=(TA)6/(TA)7 taşıyıcı; 6-6=(TA)6/(TA)6 normal].

Abstract:0351

[S-68]

TALASEMİ MİNÖRLÜ ÇOCUKLARDA IGF-1 VE ÇİNKO DÜZEYLERİ. Berfu Yüceer, Adalet Meral Güneş, Melike Sezgin Evim, Birol Baytan. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Bursa*

Büyüme hormonu etkisini "Insulin Like Growth Factor-1" (IGF-1) üzerinden gerçekleştirir. Talasemi majorlu çocuklarda IGF-1 sentezi; büyüme hormonu ve IGF-1 ekseninin bozulması, yetersiz beslenme ve hipermetabolizma gibi nedenlere bağlı olarak azalmıştır. Talasemi majorlu bazı çocuklarda IGF-1 düzeyinin düşük saptanması, IGF-1'in karaciğerde sentezlenmesinde önemli rolü olan çinko düzeyinin düşük olmasına bağlanmıştır. Günlük çinko desteği ile talasemi majorlu çocuklarda lineer büyüme sağlanabilmiştir Talasemi minörül çocuklarda ise IGF-1 ile büyüme arasındaki ilişkiyi inceleyen yapılmış tek çalışmada, talasemi minörül çocuklarda IGF-1 düzeyi, taşıyıcı olmayan sağlıklı çocuklara göre düşük saptanmıştır. Talasemi minörül çocuklarda çinko ile IGF-1 arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Amaç: Talasemi minörül çocuklar ile sağlıklı çocukların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması ve talasemi minörül çocuklarda IGF-1 düzeyi ile çinko arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal-Metod: Yaş ve cinsiyet dağılımı uygun 50 talasemi minörül çocukla ve 50 sağlıklı kontrol alındı. Tüm olgularda hemogram, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi çalışılmış, ayrıca vücut çinko düzeyini değerlendirmek amacıyla serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyi ölçülmüştür. Çinkonun serum düzeyinin düşük bulunmasına neden olan hipoproteinemi ve demir eksikliği, her iki grupta da serum total protein, albümin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi çalışılarak ve normal sınırlarda olduğu gösterilerek dışlanmıştır. Ayrıca olguların çinko bakımından yeterli beslenip beslenmediğini belirlemek amacıyla beslenme anketi doldurulmuş ve anket sonucuna göre günlük aldıkları çinko miktarı hesaplanmıştır.

Bulgular: Talasemi minörül çocuklar ile sağlıklı kontrol grubunda IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve çinko ölçümleri birbirine benzer bulunmuştur. Ancak IGF-1 düşük olan hasta yüzdesi, talasemi minörül grupta (%52) kontrol grubuna göre (%32) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,042). IGF-1 düzeyi düşük ve normal olan olgular karşılaştırıldığında; vücut çinko düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Ancak hem çalışma, hem kontrol grubunda beslenmesi çinkodan fakir olan tüm olguların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri, çinkodan yeterli beslenenlerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca çinkodan yetersiz beslenen olgularda vücut çinko düzeyini gösteren parametrelerden birinin de anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

Boy pikinin olduğu puberte evresinde talasemi minörül hem kız hem erkek çocukların IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve median boy değerleri, anlamlı olmasa da aynı puberte evresindeki kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, çinko eksikliğinin yaygın olduğu ülkemizde, hem sağlıklı hem talasemi minörül çocuklarda diyetin çinko içeriğinin önemli olduğu ve özellikle talasemi minörül çocuklarda çinko desteği verilmesinin boy uzamasını olumlu yönde etkileyebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: talasemi minör, çinko, çocuk

Abstract:0389

[S-69]

ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA İSKEMİK ATAKLARDA T HELPER, T SİTOTOKSİK VE NATURAL KILLER HÜCRE PROFİLİ VE KLİNİK PROGNOZLA İLİŞKİSİ. Bahriye Atmış, Yurdanur Kılınç, Anıl Atmış, Mustafa Yılmaz, Barbaros Şahin Karagün, İlgen Şaşmaz. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Balcalı, Adana*

Amaç: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen ve tedavisi yapılan 29 orak hücre anemi hastası çocukta iskemik atakta ve atak dışı dönemde T helper, sitotoksik T ve doğal öldürücü hücre düzeylerinin karşılaştırılması ile iskemik atağın immün fonksiyonlara etkisinin belirlenmesi ve klinik prognoz ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 29 orak hücre anemili hastadan ağırlı kriz ve kriz dışı dönemde, kontrol grubu olarak da aynı yaş grubunda hemoglobin AA olan 24 sağlam çocukta akım sitometri yöntemi ile toplam T lenfosit düzeyi için CD3, T helper hücreleri için CD4, sitotoksik T hücreleri için CD8, doğal öldürücü hücreler

için CD16 ve CD56 monoklonal antikor düzeyleri akım sitometri yöntemi ile tetkik edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Orak hücre anemili hastaların kriz dönemlerinde bakılan HbS ortalaması % 83,8±6,6 bulundu. Orak hücre anemili hastalarda kontrol grubuna göre hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük idi ($p<0,001$). Orak hücre anemili hastaların kriz dönemlerinde bakılan CD3 değerleri (% 62,31±7,79) aynı hastaların stabil dönemlerinde bakılan CD3 değerlerine (% 65,53±5,72) ve kontrol grubunda bakılan CD3 değerlerine (% 69,09±9,18) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,007$). Orak hücre anemili hastaların kriz dönemlerinde bakılan CD16+56 değerleri (% 13,07±7,67) aynı hastaların stabil dönemlerinde bakılan CD16+56 değerlerine (% 12,71±5,62) göre anlamlı olarak farklı bulunmaz ($p>0,05$) iken kontrol grubunda bakılan CD16+56 değerlerine (% 8,11±4,67) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Hastaların CD3, CD4, CD8 ve CD16+56 değerlerine bakıldığında bu değerlerin ile kan transfüzyonu sayısı ile anlamlı bir değişiklik göstermediği görülmüştür

Sonuç: Çalışma sonucunda kronik hemoliz ve doku hipoksisi ile seyreden orak hücre anemili hastalarda iskemik atak sırasında toplam T hücre sayısını gösteren CD3 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Hastalarda sitotoksik T ve T helper düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı saptanmadı. Orak hücre anemili hastalarda iskemik atak sırasında ve stabil dönemde doğal öldürücü hücreler kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Hastaların kriz döneminde CD16+56 değerleri ortalaması kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak bu fark çok önemliydi ($p=0,009$). Orak hücre anemili hastalarda T helper, sitotoksik T ve doğal öldürücü hücrelerin kliniğe ve prognoza etkisinin net bir biçimde belirlenebilmesi için daha geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: SCA, vazooklüzif, T hücresi

Tablo 1. OHA'lı hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		OHA'lı hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=18)
Kız	n	16	10
	%	55,2	41,7
Erkek	n	13	14
	%	44,8	58,3
Yaş	(Ortalama±SSapma)	11,62±3,56	11,7±4,3
	Medyan (Min-Maks)	11 (5-17)	13 (5-17)

Tablo 2. OHA'lı hastaların immünolojik bulgular

Değişkenler	Gruplar	Gruplar	p
	Kriz dönemi	Stabil dönem	
	Ortalama±SSapma Medyan (Min-Maks)	Ortalama±SSapma Medyan (Min-Maks)	
CD3 (%)	62,31±7,79 61,80 (44,80-81,90)	65,53±5,72 66,10 (54,70-76,10)	<0,05
CD4 (%)	36,41±8,05 37,10 (18,30-46,90)	37,68±5,68 37,10 (26,50-52,70)	>0,05
CD8 (%)	27,52±6,06 26,90 (12,10-42,90)	27,81±6,17 29,60 (15,90-40,90)	>0,05
CD16+56 (%)	13,07±7,67 11,50 (1,60-33,20)	12,71±5,62 11,40 (4,80-25,30)	<0,05

Tablo 3. OHA'lı hastaların kriz dönemi ve sağlam çocukların immünolojik bulguları

Değişkenler	Gruplar	Gruplar	p
	Kriz dönemi	Sağlam çocuklar	
	Ortalama±SSapma Medyan (Min-Maks)	Ortalama±SSapma Medyan (Min-Maks)	
CD3 (%)	62,31 ±7,79 61,8 (44,8-81,9)	69,09 ±9,18 70,3 (50,9-84,3)	<0,05
CD4 (%)	36,41 ±8,05 37,1 (18,3-46,9)	37,92 ±7,01 38,8 (22,6-48,6)	>0,05
CD8 (%)	27,52 ±6,06 26,9 (12,1-42,9)	29,76 ±4,98 29,6 (20,4-41,0)	>0,05
CD16+56 (%)	13,07 ±7,67 11,5 (1,6-33,2)	8,11 ±4,67 7,1 (2,3-20,7)	<0,05

Abstract:0570

[S-70]

HEMOGLOBİN ELEKTROFOREZLERİNİN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ.

Mehmet Sevki Uyanık¹, Muhammet Maden¹, Elif Gülüsum Ümit¹, Esma Nur Demir², Gülüsum Emel Pamuk¹, Ahmet Muzaffer Demir¹. ¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Giriş: Hemoglobinopati değişik hemoglobin tiplerinin varlığı ile beliren, klinik olarak hastalığın şiddeti ile doğru orantılı, doku hipoksisi bulgularının varlığı ile seyreden hastalıkların tümüdür. Ancak hemoglobinopati olmasına rağmen klinik bulgu vermeyen tablolar da mevcuttur. Klinik önemi olan hemoglobinopatiler özellikle tropikal ve tropikal-altı alanda doğal seçilme (seleksiyon) nedeniyle sık olarak gözlenmesinin yanında diğer bölgelerde de sporadik olarak veya göçler nedeniyle görülebilmektedir. Her coğrafi bölgede hemoglobinopati tiplerinin ve sıklığının bilinmesi toplum sağlığı açısından önemli olduğundan, toplumsal veya hastane temelli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Materyal-Metod: Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama-Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2000 tarihi ile 01/06/2013 tarihleri arasında yapılan hemoglobin elektroforezleri geriye dönük olarak tarandı. Mevcut sonuçlar tanımlayıcı istatistik çerçevesinde değerlendirildi.

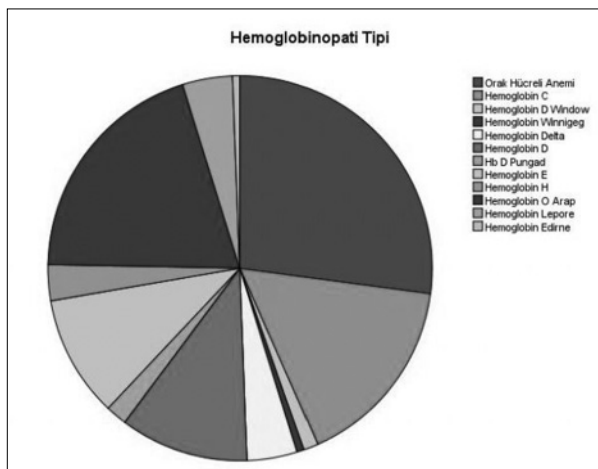
Sonuç: Bildirilen sürede toplam 4623 hemoglobin elektroforezi tarandı. Yapılan elektroforez incelemelerinin 3684'ü normaldi. Geriye kalan 1859 (%28) kişide hemoglobinopati saptandı. Hemoglobinopatiler arasında en sık saptanan hemoglobinopati taşıyıcılık da dahil edilirse 1739 kişiyle β-talasemiydi (%93). β-talasemi dışındaki hemoglobinopatilerin saptanma sıklığı sırasıyla orak hücreli anemi (%2,42), Hb O Arap (%1,77), HbC hastalığı (%1,45), HbD hastalığı (%0,96), Hb Lepore (%0,37), Hb Delta hastalığı (%0,37), Hb Pungad (%0,16), Hb D (%0,10), Hb D Winniege (%0,05) ve ilk kez kliniğimiz tarafından tanımlanan Hb Edirne (%0,05) idi. Beta talasemi haricindeki hemoglobinopatilerin sıklık grafiği şekilde gösterilmiştir. β-talasemi hastalarının ortalama HbA2 düzeyi 6,1±11,7 (3,5-84,9) idi. HbF ısrarı saptanan hastalarda ortalama HbF düzeyi 2,9±2,3 (0,6-10,2) idi. Diğer sık gözlenen hemoglobinopatilerden orak hücreli anemili hastaların ortalama HbS düzeyi 31,4±6,7 (25,7-39,2), Hb O Arap varlığında ortalama Hb O Arap düzeyi 44,9±16,4 (25,9-91,0), HbC hastalığında ortalama HbC düzeyi 44,7±20,3 (29,2-90,7), HbD hastalığında ortalama HbD

düzeyi $38,8 \pm 14,0$ (5,5-83,7), HbE hastalığında ortalama HbE düzeyi $28,4 \pm 19,9$ (3,5-80,0) olarak saptandı.

Yorum: Hemoglobinoopatilerin sıklığı ile ilgili hastane kayıtlarını içeren çalışmalar yetersizdir. Trakya bölgesindeki hemoglobinoopatilerin saptanması amacıyla yapılan çalışmamızda en sık gözlenen hemoglobinopati β -talasemiyken bunu sırasıyla HbS, HbO Arap, Hb C ve HbD hastalıkları takip etmektedir. Çalışmanın yapıldığı zaman dilimindeki test sayıları bölgemizdeki hemoglobinopati sıklığına göre az gibi görülmektedir. Sağlık Bakanlığı Hemoglobinopati tanı ve tarama merkezlerinin bölgemizde kurulması, yapılan test sayısında azalmaya yol açmıştır.

Bulgularımızda saptanan hemoglobinopati sıklığı literatürle uyumludur. Bölgesel hemoglobinopati sıklığının saptanması homozigot hastalık türlerinin önüne geçilmesini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Hemoglobinopati, Trakya bölgesi



Şekil 1. Beta talasemi haricindeki hemoglobinoopatilerin dağılımı

Abstract:0161

[S-71]

B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE OKSİDATİF STRES BOZUKLUĞU. Tekin Güneş¹, Murat Alışık², Sema Akıncı¹, Salim Neşelioğlu², İmdat Dilek¹, Özcan Ere². ¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, ²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği, Ankara

Giriş: Vitamin B12, vücutta birçok sistemi etkileyen esansiyel bir vitamindir. Eksikliğinde hematolojik, nörolojik ve psikiyatrik birçok bozukluk ortaya çıkar. Hematolojik bulguları megaloblastik anemi ile beraber nötropeni, trombositopeni ve pansitopeniye kadar değişken bir tablo sergiler. Oksidatif stres ise temel olarak pro-oksidan moleküllere karşı yetersiz antioksidan cevap olarak tanımlanır. Organizmada oksidatif/antioksidatif denge oksidatif duruma doğru kaymasının in vivo belirtirici total oksidatif durum (TOS) olarak tanımlanmıştır. Total antioksidan durum (TAS) ise, plazmadaki total antioksidanların düzeyini yansıtır. Plazmadaki pro-oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dinamik denge ise Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ile değerlendirilir. OSİ oksidatif stresin derecesini gösteren bir indikatör olup TOS seviyesinin TAS seviyesine oranının yüzdesidir. $[(TOS, \mu\text{mol total peroksit /L}) / (TAS, \text{mmol troloks ekivalan/L})] \times 100$. Bu çalışmada B12 vitamin metabolizması bozukluğu ile

total oksidatif ve antioksidatif durum arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Metod: Çalışmaya 18-80 yaş aralığında 46 B12 vitamini eksikliği olan hasta ve yaş ve cinsiyet durumu yönünden eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan 12 saatlik açlık periyodunun ardından TAS ve TOS değerlendirmek amacıyla 10 ml venöz kan alınmıştır. B12 vitamini eksikliği olan hastalara bir aylık siyalokobalamin tedavisi uygulanması ile vitamin b12 seviyeleri tekrar değerlendirilerek, normal seviyelerde olduğunun belirlenmesi sonrasında TAS ve TOS değerlendirmesi amacıyla 10 ml venöz örneklem tekrarlanmıştır. B12 vitamin düzeyi elektrokemoluminisans (ecia) yöntemiyle roche diagnostics ticari kitleri kullanılarak cobas e601 immünolojik test analizöründe çalışılmıştır. TAS ve TOS düzeyleri Erel tarafından tariflenen yöntemle çalışılmıştır.

Sonuçlar: Tedavi öncesi hastaların TAS ve TOS seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası TOS seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). TAS seviyelerinde ise tedavi sonrası grupta tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası OSİ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tartışma: B12 vitamin eksikliği olan hastalarda siyalokobalamin tedavisinin TOS değerleri üzerinde anlamlı etkisinin olmamasına karşın, TAS değerlerini anlamlı olarak yükseltmesi, tedavinin sistemik antioksidan durum üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermesi yönünden dikkat çekicidir. Ancak bu bulgunun OSİ değerlerinde anlamlı bir azalma şeklinde yansımaması, tedavi sonrasında total oksidatif durumda belirgin değişiklik saptanmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: vitamin B12, total oksidan durum, total antioksidan durum

Abstract:0259

[S-72]

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE KRONİK HASTALIK ANEMİSİ AYIRICI TANISINDA YENİ ERİTROSİT PARAMETRELERİNİN KULLANIMI. Mustafa Karagülle¹, Deniz Gören Şahin¹, Neslihan Andıcı¹, Garip Şahin², Fezan Şahin Mutlu³, Eren Gündüz¹, Olga Meltem Akay¹. ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Nefroloji Bilim Dalı, ³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA) ve kronik hastalık anemisi (KHA) en sık görülen anemi türleridir ve çoğu zaman birliktelik gösterirler. Ayırıcı tanıda kullanılan vücut demir durumunu gösteren standart testler inflamasyondan etkilenmekte olup tanısal güçlüklereden olmaktadır. Çalışmamızda, dört yeni Beckman Coulter LH 750 parametresinin; RSf (red cell size factor), MAF (microcytic anemia factor), % LHD (low hemoglobin density) ve transferrin/ log ferritin oranı DEA ve KHA ayırıcı tanısında kullanımı değerlendirildi.

Yöntemler: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD polikliniğine başvuran 115 DEA' si olan olgu, 32 KHA' si olan olgu ve 42 kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan olgu olmak üzere toplam 189 hasta

ve 165 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. RSf= $\sqrt{(MRV \times MCV)}$, MAF= $\{(Hgb \times MCV)/100\}$ ve LHD= $100 \times \sqrt{1 - \{1/(1 + e^{1.8(30-MCHC)})\}}$ formülleri ile hesaplandı. RSf; eritrosit ve retikülosit boyutunu, MAF; eritrosit boyutu ve hemoglobin içeriğini, % LHD düşük hemoglobin yoğunluğunu, transferrin/ log ferritin ise; vücut demir durumunu göstermektedir.

Sonuçlar: DEA, KHA, KBY ve kontrol grubuna ait RSf, MAF, % LHD ve transferrin/ log ferritin değerleri tabloda verilmiştir. RSf ve MAF değerleri; DEA'lı olgularda KHA ve KBY olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,001$) iken LHD ve transferrin/ log ferritin değerleri DEA'lı olgularda KHA ve KBY olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$) idi. RSf ve MAF değerleri ile hematokrit, MCV, MCH, MCHC, demir, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($P<0,001$), serum total demir bağlama kapasitesi ve transferrin düzeyi arasında negatif korelasyon ($P<0,001$) saptanırken; % LHD ve transferrin/ log ferritin değerleri ile hematokrit, MCV, MCH, MCHC, demir, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri arasında negatif korelasyon ($P<0,001$), serum total demir bağlama kapasitesi ve transferrin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($P<0,001$) saptandı.

Tartışma: Yeni eritrosit parametreleri; RSf, MAF, % LHD ve transferrin/ log ferritin oranı DEA ve KHA ayırıcı tanısında kullanılacak güvenilir parametrelerdir. İlgili parametrelere, ek maliyet ve/veya daha fazla kan örneği gerekmeden rutin kan sayım sürecinde ulaşılabilir.

Anahtar kelimeler: anemi, demir eksikliği, eritrosit