

Sözel Bildiriler

Abstract: 396

SS-001

T-HÜCRELİ AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİ HÜCRE HATLARINDA SKIL GENİ VE HSA-MİR-223 ARASINDAKİ FONKSİYONEL İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ. Özden Hatırnaz Ng¹, Yuk Yin Ng², Orçun Taşar¹, Ceren Öztunç¹, Müge Sayitoğlu¹, Uğur Özbek¹. ¹*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı*, ²*İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik ve Doğabilimleri Fakültesi, Biyomühendislik ve Genetik Bölümü, İstanbul*

Amaç: T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) hastalığı timustan kökenlenen ve T- hücrelerinin malin transformasyonu sonucu ortaya çıkan bir lösemi türüdür. Bir önceki çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz tüm genom anlatım analizleri sonunda T-ALL hastalarında bir TGF-beta sinyal ileti yolu düzenleyicisi olan SKIL geninin anlamlı düzeyde azalmış olduğunu tespit edildi. SKIL gen anlatımındaki azalmanın nedenleri arasında epigenetik düzenlemeler olabilir. Bu çalışmada, T-ALL'de yeni bir tümör baskılayıcı gen olabileceğini düşündüğümüz SKIL genini hedefleyen aday mikroRNA (miRNA)ların veri tabanlarında saptanması ve fonksiyonel validasyonu gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Yöntem: SKIL genini 3'UTR bölgesini hedefleyen miRNA'lar farklı veri tabanlarında incelendi. SKIL genini hedefleyen ve hematopoetik sistemde öne çıkan hsa-miR-223 geni aday olarak belirlendi. Pediatrik T-ALL örneklerinden izole edilen RNA'lardan, stem-loop PZR yöntemiyle eş zamanlı kantitatif PZR kullanılarak hsa-miR-223 anlatım düzeyleri belirlendi. T-ALL'yi temsil eden Molt4 ve Jurkat hücre serileri, lusiferaz geni taşıyan pmirGlo plazmidine içine yabancı ve mutasyonlu SKIL 3'UTR bölgesi klonlandı ve hsa-miR-223 ve SKIL geni arasındaki fonksiyonel ilişki araştırıldı. Yine T-ALL hücre hatlarında hsa-miR-223, antimir-LNA kullanılarak baskılandı ve SKIL gen anlatımı üzerine olan etkileri incelendi. Ardından bir anlatım vektörü yardımıyla T-ALL hücre hatlarında SKIL geni anlatımı artırıldı ve akım sitometri-si ile hücre sağ kalımı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hsa-miR-223 anlatımı SKIL geni anlatımı düşük olarak gözlenen tüm T-ALL hastalarında kontrol timositlerine göre artmış olarak bulundu. Yabancı tip SKIL 3'UTR bölgesi taşıyan pmirGLO ile muamele edilen T-ALL hücre serilerinde lusiferaz anlatım düzeyinde baskılanma, mutant 3'UTR bölgesi taşıyan vektör ile muamele edilen hücre serileri lusiferaz anlatımlarında ise artış gözlemlendi. hsa-miR-223 T-ALL hücre serilerinde baskılandığında, SKIL geni düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı belirlendi. T-ALL hücre serilerinde SKIL geni anlatımı artırıldığında ise hücrelerde apoptoz seviyesinde artış tespit edildi.

Tartışma: Çalışmamızda T-ALL hastalığında bir tümör baskılayıcı gen olabileceğini düşündüğümüz SKIL genini anlatımlarının hsa-miR-223'ün aşırı artışı ile baskılandığını belirledik. Bu baskılanma ortadan kaldırıldığında ya da SKIL geni anlatımı artırıldığında ise hücrelerin apoptozu yöneldiğini belirledik. Çalışmamızda daha önce sadece veri tabanlarında gösterilebilen hsa-miR-223 SKIL geni bu ilişkisi de ilk kez bu çalışma ile fonksiyonel olarak doğrulanmıştır. Mikro RNA tabanlı

tedavi yöntemlerinin T-ALL tedavisinde kullanımı açısından önemli olabileceğine inandığımız bu verilerin daha geniş kapsamlı çalışmalar ile geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. **Teşekkür:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje no:13107)ve TÜBİTAK (Proje No:113S484) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: T-ALL, SKIL, hsa-miR-223 ,mikro RNA

Abstract: 3

SS-002

MİR-144'ÜN BASKILANMASI HB SS'LİLERDE HB F DÜZEYİNİ YÜKSELTMEDE YENİ BİR YAKLAŞIM OLARAK KULLANILABİLİR Mİ? Figen Güzelgöl¹, Erdiñç Yalın², Nazan Z. Alparslan³, Yurdanur Kılıñç⁴, Kıymet Aksoy¹. ¹*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sarçam, Adana*, ²*Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yenişehir, Mersin*, ³*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı. Sarçam, Adana*, ⁴*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Sarçam, Adana*

Amaç: Hb SS tüm dünyada yaygın önemli bir halk sağlığı problemidir ve bu olguların tedavisinde sıklıkla Hb F düzeyini yükseltici ajanlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada gen ekspresyonunun düzenlenmesinde işlevi olan miRNA tiplerinden miR-144'ün Hb SS'li ve Hb AA'lı olgulardaki ekspresyon düzeyleri ve aynı zamanda Hb F değeri düşük ve yüksek olan Hb SS'li olgulardaki miR-144'ün ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile belirlenerek istatistiksel açıdan anlamlılığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 84 olgunun hemoglobinopati taraması yapılmıştır. Olguların lökositleri eritrosit parçalayıcı tampon ile izole edilmiştir. Lökositlerden izole edilen miRNA'lardan miR-144'ün ekspresyonu RT-PCR ile belirlenmiş ve 2^{ΔΔCt} formülüne göre hesaplanmıştır. Mann Whitney-U testinin kullanıldığı çalışmada istatistiksel olarak p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan olgulardan 44'ünün orak hücreli anemi olduğu, 40'ının ise hemoglobinopati açısından herhangi bir mutasyon içermediği gözlemlenmiştir. Bu olguların miRNA'larının ekspresyon düzeyleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde miR-144'ün ekspresyonunun Hb SS'li olgularda Hb AA'lı olgulara göre ekspresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu ve anlamlılık derecesinin p<0,000 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca miR-144'ün Hb F düzeyi üzerine etkisinin bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla Hb SS'liler Hb F düzeylerine göre gruplandırılmış ve Hb F %<3 olan 11 olgu ile Hb F %>9 olan 20 olgunun ekspresyon düzeyleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde Hb F %<3 olan olgularda miR-144'ün ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve anlamlılık derecesinin p<0,043 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Araştırmada Hb SS ve Hb AA'lı olguların lökositlerinden izole edilen miR-144'ün Hb SS'lilerde ekspresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Hb F düzeyi düşük olan gruplarda miR-144'ün düzeyinin yükseldiği belirlenmiştir. Bu görüşten hareketle miR-144'ün baskılanması Hb F düzeyinin artmasında yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceği ön görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hb F, Hb SS, miRNA

Abstract: 175

SS-003

MÜLTİPLE MYELOMA KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN VE BU HÜCRELERDEN ELDE EDİLEN UYARILMIŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRELERİN OSTEOJENİK FARKLIŞMA POTANSİYELİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ. Erdal Karaöz¹, İrem Yılmaz¹, Ayça Aksoy², Gökhan Duruksu³, Özgür Mehtap⁴. ¹Liv Hospital, Rejeneratif Tıp Kök Hücre Üretim ve Araştırma Merkezi, İstanbul, ²TÜBİTAK, TEYDEB, BİYOTEG, Ankara, ³Kocaeli Üniversitesi, Kök Hücre ve Gen Tedavileri AUM, Kocaeli, ⁴Kocaeli Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

Amaç: Multiple myeloma (MM), malignant plazma hücrelerinin kemik iliğinde çoğalmıyla karakterize bir plazma hücre neoplazisidir. MM hastalarında osteolitik kemik lezyonlarıyla sonuçlanan, kemik ağrısı ve kırıklarının gözlemlendiği yıkıcı bir kemik hastalığı görülür. Normal fizyolojik koşullar altında, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden (Kİ-MKH) osteoblast oluşumu ile farklılaşması ve osteoklastik aktivite aracılığıyla kemik yıkımı bir denge halindedir. MM hastalarında ise Kİ mikroçevresindeki plazma hücrelerinin salgıladığı çeşitli faktörler tarafından indüklenen osteoklastik aktivitenin artması ve osteoblastik aktivitenin azalması, kemik yapım-yıkım dengesini bozmaktadır. Bunun bir sonucu olarak da, tümör gelişimi arttıkça kemik lezyonları da artmaktadır.

Kİ-MKH'lerinin kendini yenileme; kemik, kıkırdak, kas ve yağ hücrelerine farklılaşma özellikleri iyi bilinmektedir. Ancak en son yapılan araştırmalarda MM hastalarından elde edilen Kİ-MKH'lerinin *in vivo* ve *in vitro* koşullarda osteojenik farklılaşma ve çoğalma anomalilerinin olduğu gösterilmiştir. MM hastalarından Kİ-MKH'lerinin osteoblastlara farklılaşma kabiliyetlerindeki bu kayıp kemik deformasyonlarının nedeni olarak açıklanabilmektedir.

Pluripotent kök hücreler kemik farklılaşması aşamasında alternatif yollar kullanmayı tercih edebilirler. Yeni yolların keşfi ile çeşitli biyoaktif moleküllerin geliştirilebilmesinin sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, sağlıklı verici ve MM hasta kaynaklı Kİ'lerinden MKH izolasyonu yapılmış ve karakterize edilmiştir. Bu hücreler kullanılarak uyarılmış pluripotent kök hücre (uPKH) hatları elde edilerek hem MKH hem de uPKH'lerin osteojenik farklılaşma süreçleri moleküler düzeyde incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında sağlıklı vericilerden ve MM hastalarından izole edilen MKH'lere Yamanaka faktörleri (Oct4, Sox2, Klf4, cMyc) transfer edilmiştir. Pluripotensiye indüklenen bu hücrelerin karakterizasyonundan sonra, osteojenik indüksiyon yapılarak hücrelerin indüksiyon öncesi ve sonrası durumları osteojenik farklılaşma için tasarlanmış olan ekspresyon panelleri kullanılarak moleküler düzeyde karşılaştırılmıştır. Alirezin Red S boyaması ile mineralizasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Analizler sonucunda MM kaynaklı uPKH'lerin farklılaşma eğilimleri başlangıçta kuvvetli iken olgun osteoblastları oluşturamadıkları gözlemlenmiştir. TGF- β ve BMP sinyal yolları normal çalışırken hedgehog ve Wnt sinyal yollarındaki bozukluk matriks proteinlerinin ifade edilmemesine yol açması nedeniyle mineralizasyon görülse de kemik dokusunu oluşturamadıkları belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının, MM hastalarında kemik hastalığının gelişiminin anlaşılmasında ve alternatif tedavi yollarının geliştirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Farklılıkların hem nitel hem de nicel olarak değerlendirilmesi bu hastalığın tedavisinde alışılmadık dışında bakış açıları yakalanmasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Multiple myeloma ,osteojenik farklılaşma

Abstract: 190

SS-004

DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİ HASTALIĞINDA UMBLİKAL KORD KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN KLİNİK ETKİNLİĞİ FAZ I/II ÇALIŞMA. Ercüment Ovalı¹, Mustafa Cengiz Yakıcıer², Burhanettin Uludağ³, Murat Aksu⁴, Şule Arslan⁴, Can Çalışkan⁵, Tayfun Dalbastı⁵, İbrahim Ünsal³, Yıldız Kaya³, Alper Kaya³, Serap Uslu³, Agageldi Annayev³, Hasan Aydın¹, Utku Seyis¹, Kaan Karahan¹, Serdar Çelik¹, Bilge Aytakin¹, Fatma Eyüboğlu Ünüvar¹. ¹Acibadem Labmed Sağlık Hizmetleri, Acibadem Labcell Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası, İstanbul ²Acibadem Labmed Sağlık Hizmetleri, Acibadem Labgen Genetik Tanı Merkezi, İstanbul ³Acibadem Üniversitesi, İstanbul, ⁴Acibadem Atakent Hastanesi, İstanbul ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Giriş: DMD, X'e bağımlı geçiş gösteren muskülodejeneratif genetik bir hastalıktır. Genetik nokta mutasyonları sonrasında ortaya çıkan distrofin gen defekti, distrofin glikoprotein kompleksinde (DGC) eksikliğe yol açar. DGC kompleksinin yetersizliği sonucunda myofiberlerde kısa sürede dejenerasyon sonucunda çizgili kaslar ile kalp kaslarında progresif yıkım 2 ile 3 dekat arasında hastaların kaybı ile sonuçlanır. Bu çalışmada allogeneik umblikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin(MKH) hastalık progresyonuna etkileri test edilmiştir.

Metod: 10-20 yaş arası DMD tanısı almış (erkek) solunum cihazı desteğine kısmi ihtiyaç gösteren 10 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, hastalara tek donörden cGMP koşullarında üretilmiş dişi umblikal MKH'ler 4 ü intra arteriyel 4 ü intravenöz olmak üzere her seferde 2 milyon hücre/kg 15 gün ara ile uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası Kas MR ve US ile EKO, SFT, EMG, kas biyopsileri, hayat kalite ve motor fonksiyon analizleri, biyokimyasal ve genetik parametreler 9 ay süre ile takip edilmiştir.

Bulgular ve Tartışma: DMD faz I/II çalışmamıza dahil edilen hastalarda, CK düzeylerinde 45. Gün %28, 90. gün saptanan %15'lik , AST düzeylerinde 90. gün saptanan %22'lik anlamlı azalma, EMG de izlenen inflamasyon paternindeki düzleme, MRI ile kas kitlesinde artış, QOL, Kas kuvvet ve motor indekslerinde düzleme umblikal kaynaklı MKH'lerin hastalığı kontrol etmede olumlu katkılarda bulunabileceğini açıkça ortaya koymaktadır. Çalışma, ortaya çıkan bu sonuçlarda üç temel mekanizmanın; MKH'lerin anti-inflamasyon özelliği, MKH'lerin rejeneratif özelliği, yeni kas yapımı ve az sayıda olguda gösterilebilen genetik transferin rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak tüm bu kazanımlarda 105. günden sonra bazı önemli kayıplar ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunun etiyolojisi için yapılan araştırmalarda sorunun implante edilen hücrelere karşı tüm deneklerde oluşan allo antikor varlığı olduğu ve %50 olguda croSS-match (CM) reaksiyonunu pozitifleştirdiği saptanmıştır. CroSS-match reaksiyonu pozitifleşen %50 (5 hasta) olgudan biri hariç tümünde CK düzeylerinin ilerleyen günler içerisinde bozularak bazal değerleri geçtiği izlenirken, CK düzeyleri düzelen ve daha sonra bozulmayan grup içerisinde ise sadece bir olguda CM'in pozitif olması, bu teorimizi destekler niteliktedir. Çalışmada gözlenen bir diğer önemli bulgu da yoğun IM uygulaması yapılan kas gruplarında düzleme belirgin olurken az yoğun uygulama yapılan veya uygulama yapılmayan kas gruplarında düzleme olmamasıdır.

Sonuç: Bu faz I/II çalışma, umblikal kökenli MKH'lerin DMD'de hastalığın progresyonunda önemli etkileri olabileceği ancak başta alloimmünizasyon olmak üzere çözülmesi gereken sorunlar olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: DMD, umblikal kord, mezenkimal kök hücre

Abstract: 215

SS-005

ANTI-MİYELOM İÇİN YENİ BİR HEDEF: PROTEAZ AKTİVE RESEPTÖR 1 (PAR1) İN MYELOM PLAZMA HÜCRELERİNDE VE İNSAN MYELOM HÜCRE DİZİLERİNDE İFADESİ VE PAR1 BAĞLAYAN YENİ MOLEKÜLLERİN İN VITRO ETKİLERİ. Pınar Ataca¹, Tuğba Ertan Bolelli², Tülin Özkan³, Klara Dalva¹, Esin Aki Yalçın², İsmail Yalçın², Meral Beksac¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, ³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Heparanaz aktivitesi multiple myelomda agresif seyirle veya Bortezomib direnciyle ilişkisi bildirilmiştir. Düşük moleküler heparinin anti-myelom etkisi tarafımızca daha önceden gösterilmiştir (Beksac et al Acta Haematol 2015). PAR1, bir trombin reseptörüdür. Miyelom hasta örneklerinde ve hücre serilerinde PAR 1 gen ve antijen ekspresyonu daha önceden gösterilmiştir (Tian et al ASH 2011). PAR 1 hücre serilerinden H929, U266, JJJN3'ten ekspresyon edilmiş, PAR1 geninin bulunduğu 5q amplifikasyonu olanlarda en yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu araştırma Ankara Üniversitesi'nde geliştirilen antikanser ilaçlar arasında PAR1 bağlayanları varsa saptamak;insan myelom hücre dizileri ile hasta kemik iliği plazma hücrelerinde *in vitro* anti-myelom etkilerini araştırmayı hedeflemektedir.

Araç ve Yöntem: Yeni tanı multiple myelom (YTMM) (n:84) ve relaps MM (RMM) (n:54) hastadan alınan kemik iliği örneklerindeki CD38+CD138+/-CD27+/- hücrelerdeki PAR1 ekspresyonu akım sitometrik (WEDE15 PE, Beckman Coulter) yöntemle analiz edilerek MM tanısı olmayan (n:43) hasta kemik iliği örneği ile karşılaştırılmıştır. Ankara Üniversitesinde grubumuz tarafından benzamid ve fenil asetamid derivelere sentezlenmiş olan moleküller arasından Silico docking analizlerde PAR1 molekülüne bağlanan 11 molekül (TD10,TD12,TD12A,TD12B,TD13,TD14,TD14B,XT2,XT2B,XT5,XT11) tespit edilmiştir. Bu moleküller 72 saat boyunca MTT yöntemiyle insan myelom hücre dizilerinde (U266, RPMI8221, H929) uygulanarak hücre ölümü araştırılmıştır.

Bulgular: PAR 1 ifadesi myelom plazma hücreleri ve trombositlerde tespit edilmiş olup ISS ile korele değildir (%0-81.9). PAR1 ekspresyonu (Sınır: >2.5%) YTMM hastalarının %35'inde, RMM %31'inde tespit edilmiştir. PAR1+CD38+138+ hücreler RMM grubunda plazma hücre oranı düşük olanlarda daha sık gözlenmiştir (2,98 ± 4,5 ile 1,93 ± 3,96, P=0.028). PAR1, hücre serilerinde yüksek oranda saptanmıştır. MTT deneyinde PAR1 bağlanan moleküllerden (XT5 ve XT2B) IC50 oranı en düşük olanlar olduğu tarafımızdan başka bir çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada hücre dizilerinde en etkili IC50 düzeyi XT5 ile sırasıyla hücre serileri H929, RPMI8221, U266 ile 66,8, 5,45, 53,8 olarak saptanmıştır (Tablo1). PAR1 ifadesi ve anti-myelom etki arası ilişki Tablo 2'de görülmektedir.

Sonuçlar: PAR 1 ekspresyonu CD138+ plazma hücrelerinde çok düşük veya çok yüksek oranda tespit edilebilir. Eş zamanlı CD27+hücrelerde (hasta örnekleri)

veya CD27- olanlarda (hücre serileri) PAR1 daha yüksek oranda saptandı. PAR1 ifadesi ile plazma hücre yüzdesi arasında ters orantı RMM hastalarında tespit edilirken YTMM'da gözlenmedi. Bu bulgu Tian ve ark. daha önce gösterdiği gibi PAR1'in plazma progenitörlerinde sentezlendiğini desteklemektedir. PAR1 ekspresyonunun hücre serilerindeki sıklığı veya yoğunluğu bu moleküllerin anti-myelom etkilerini değiştirmektedir. PAR1 bağlayan moleküllerden, özellikle XT5, *in vitro* deneylerde kuvvetli anti-myelom etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: PAR1, Anti-myelom

Tablo 1: İki molekülün üç hücre serisinde akım sitometrik analiz ile PAR 1 ekspresyonu ve IC50 değerlerinin (72 saat sonrası uM biriminde) karşılaştırılması

	H929	RPMI8221	U266
IC50 XT2B	91.0	>100	75.3
IC50 XT5	66.8	5.45	53.8
CD38+138+ (toplam%)	85 %	75 %	80 %
PAR1+ ve (MF) CD38+138- ile	83 % (13,6)	90 % (2,1)	85 % (2,1)

Tablo 2: Plazma hücreleri (CD38+138+) veya (CD38+138+27+) plazma hücreleri arasında PAR1 ifadesi sıklığı (> 2.5 %)

	Kontrol (n=43)	YTMM (n=84)	RMM (n=54)	P
CD38+138+ (%)	0,56 ± 0,66	4,48 ± 7,67	5,44 ± 12,13	0,007
PAR1+ CD38+138 (%)	6,18 ± 13,14	4,14 ± 11,00	3,42 ± 8,81	0,394
PAR1+ CD38+138+27+(%)	5,44 ± 12,13	3,42 ± 8,81	3,58 ± 8,57	0,207

Abstract: 218

SS-006

ALLOJENİK DONÖR KÖK HÜCRELERİNDEN DENDRİTİK HÜCRE ÜRETİLMESİ: TERAPÖTİK KANSER AŞISI. Ali Ünal¹, Ayşe Birekul¹, Esen Karakuş¹, Mehmet Çağrı Ünal¹. ¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kemal Dedeman Hematoloji-Onkoloji Hastanesi, Kayseri

Tümör İmmünoterapi; Kanser tedavisinde, yıllardır standart tedaviler yanında uygulanmaya başlanan bir immünoterapi yöntemidir. Kanser hücrelerine karşı T Lenfositlerin uyarılması ve güçlendirilmesi, tedavinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Tümör İmmünoterapi; Aktif İmmünoterapi, Pasif Aşılamaya ve İmmünomodülatör tedavi yöntemlerini kapsamaktadır.

Aktif İmmünoterapi: Öncelikle Otolog kök hücrelerden üretilen tümör aşısı uygulanmaya başlanmış, ancak, bu hücreler kendi kanser hücrelerine karşı yeterli immün cevabı oluşturamamıştır. Kardeş donör'ün (Allojenik) T Lenfositleri ve Dendritik hücreleri kullanılarak yapılan immünoterapi yöntemlerinin daha etkili olacağı düşünülmektedir. Biz, bu amaçla, daha önce yaptığımız Otolog Dendritik hücre uygulamalarını, Allojenik kök hücre kaynaklı olarak uygulamayı planladık.

Materyal ve Metod: Allojenik kaynaklı Dendritik hücre üretilmesi için akut lösemili hastalardan alınan kan örneklerinden lösemi kök hücreleri izole edilerek tümör lizatı hazırlandı. Allojenik Kök Hücre Nakli için Kardeş donörden aferez yöntemi ile elde edilen Kök Hücre ve Mononükleer hücreler (1x10⁶/Kg) tümör aşısı üretilmek üzere ayrıldı. Hastadan alınan lösemi kök hücre lizatı ve kardeş donörden alınan mononükleer hücrelerin bulunduğu kültür ortamına; Dendritik Hücreye dönüşüm için GM-CSF ve IL4 eklendi.

GMP Şartlarında, Kültüre edilen hücrelerden, 48, 72 ve 96 saatler de örnekler alınarak Flow Sitometri ile CD80, 83, 86 Dendritik Hücre yüzey markerları çalışıldı. Dendritik hücreye dönüşüm, İmmatür ve Matür Dendritik hücre oran ve sayıları değerlendirildi.

Bulgular: Kültür öncesi, Allojenik Hematopoetik kök hücre grubunun içerisinde yer alan %27 oranındaki Mononükleer Hücrelerin GMP şartlarında yapılan Kültür sonrası, 72, 96 ve 120. saatlerde %88'nin Dendritik Hücreye dönüştüğü tespit edildi. Kültüre edilen ürün içerisindeki Dendritik Hücre oranının %24 olduğu tespit edildi. Kültür öncesi belirlenen Mononükleer Hücrelerin, 96 saat kültür sonrası %88'nin Matür Dendritik Hücreye dönüştüğü gözlemlendi.

Sonuç Olarak; Kanserli hastalarda, standart yöntemler ile tümör yükü azaltıldıktan sonra, uygulanacak aktif tümör aşısı ile minimal rezidüel hastalık ortadan kaldırılabılır. GMP Şartlarında, +37° de CO₂ ortamda üretilecek Allojenik Dendritik Hücreler, Tümör İmmünoterapide kullanılabilir. Kanser Hücrelerinin yerine, Kanser Kök Hücrelerine karşı üretilecek Dendritik Hücrelerin kullanılması ile Tümör İmmünoterapide daha etkili bir yöntem uygulanmış olacaktır. Kanserli hastalarda, Ototolog tümör aşısı yerine, Allojenik kardeş donörden elde edilen tümör aşısının daha etkili olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Dendritik Hücre, T Lenfosit

Abstract: 666

SS-007

MEZENŞİMAL KÖK HÜCRELERİN İMMÜN MODÜLATÖR ETKİSİNİN HEMOFAGOSİTİK SENDROM KLİNİK UYGULAMALARINA TEMEL OLUŞTURMAK ÜZERE İN VİTRO MODELDE İNCELENMESİ. Handan Sevim¹, Özer Aylin Gürpınar¹, Mehmet Ali Onur¹, Duygu Uçkan Çetinkaya². ¹Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Ailevi hemofagositik sendrom 2 (FHL2), primer (ailevi) hemofagositik sendromun perforin gen hasarlı tipidir. FHL2 hastalarında perforin genindeki mutasyon nedeniyle, immün cevap oluşmamakta ve sürekli uyarılan immün sistem nedeniyle yüksek oranda sitokin salgılanmaktadır [1]. HLH tedavisinde öncelikli amaç; deksametazon, siklosporin A ve etoposid ile immün sistemin baskılanmasıdır. Ancak FHL2'de kesin tedavi hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) ile mümkün olmaktadır [2]. Klasik tedavilerde 8. haftanın sonunda tam veya çok iyi yanıt alınmayan hastalarda transplantasyona kadar geçen sürede çaresiz kalmaktadır. Mezenşimal kök hücreler (MKH), düşük MHC2 ekspresyonları ve sentezledikleri sitokinler ile immün modülatör etkiye sahiptir [3]. Bu nedenle, GVHD gibi sitokinlerin yoğun kullanıldığı otoimmün hastalıklarda immün modülatör etkileriyle klinikte kullanılmaktadır [4]. FHL2'de kullanılan immün baskılayıcı tedaviler ile GVHD'de kullanılan tedaviler göz önünde bulundurulduğunda FHL2 tedavisinde de MKH'lerin önemli bir tedavi destekleyici olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada perforin gen ifadesi baskılanmış bir insan NK hücre hattı oluşturularak FHL2 için *in vitro* model geliştirilmiş ve MKH'lerin bu hücreler üzerindeki immün modülatör etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, bir NK hücre hattı olan NK92 hücre hattı model olarak seçilmiş ve bu hücrelerde PRF1 gen ifadesinin baskılanması amacıyla DNA'daki seçilen PRF1 gen bölgesini hedefleyen CRISPR/Cas sistemi kullanılmıştır [5]. Hazırlanan vektör sistemleri ile hücreler transfekte edilmiş, hazırlanan sistemle perforin gen bölgesine puromisin direnç geni eklenmiştir. Transfeksiyon deneyleri sonrası transfekte hücrelerin puromisin antibiyotigi ile seçilimi bu şekilde yapılmıştır.

Elde edilen klonlarda perforin geninin hedeflendiği qPCR, PCR ve ELISA yöntemleri ile analiz edilmiştir. Perforin geninin hedeflendiği klonlarda perforin ifadesinin baskılandığı qPCR analizi ile gösterilmiştir. Klonların PMA/İyonomisin ile uyarılması sonucu perforin salgılamadığı ELISA yöntemi ile gösterilmiştir ve böylece FHL2 modeli klonlar oluşturulmuştur. Elde edilen klonlar MKH'lerle ko-kültür edilmiş ve ko-kültür sisteminden elde edilen süpernatantlara aynı anda 17 sitokinden ölçüm almayı sağlayan çoklu sitokin analizi yapılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Sitokin analizinde ortamdaki IL-4 ve IL-10 miktarının arttığı, ancak sistemi uyarıcı sitokinlerin (IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF, IFN γ , TNF α) miktarının azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar MKH'lerin immün modülatör etkisini *in vitro* FHL2 modeli hücre hattında gösterdiğini desteklemektedir. Bu *in vitro* sistemden elde edilen sonuçların, *in vivo* ve klinik uygulamalar için bir basamak olduğu, MKH'lerin klinikte klasik tedavilere cevapsiz hastalarda, HKHT'a kadar geçen sürede destekleyici bir tedavi olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: HKHT

Abstract: 420

SS-008

İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE GENETİK YATKINLIĞA NEDEN OLAN KOPYA SAYISI DEĞİŞİKLİK (CNV) BÖLGELERİNİN BELİRLENMESİ. Müge Sayitoğlu¹, Emrah Yücesan¹, Fırat Yılmaz², Özden Hatırnaz Ng¹, Ayşe Salihoğlu², Işıl Erdoğan Özinal², Selin Berk², Sevil Sadri², Dilek Keskin², Nurgül Özgür Yurttaş², Ahmet Emre Eşkazan², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Uğur Özbek¹, Teoman Soysal², Yıldız Aydın², Muhlis Cem Ar². ¹Istanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, ²Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

İTP (İmmün Trombositopeni), megakaryopoezin baskılanması sonucu oluşan ve trombositlerin, trombosit reaktif otoantikörler tarafından yıkımına neden olan otoimmün bir hastalıktır. Erişkin başlangıçlı İTP genellikle, genellikle tekrarlayıcı kronik bir seyir gösterir. Sıklıkla sistemik lupus eritematozis (SLE), lenfoproliferatif hastalık, yaygın değişken immün yetersizlik (CVID) ve insan immün yetersizlik virüsü enfeksiyonu (HIV) gibi diğer otoimmün veya enfeksiyon kökenli hastalıklarla ilişkilidir. İTP'nin patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalıkta görülen heterojenite ve immunosupresif tedaviye verilen yanıt, İTP oluşum mekanizmasında farklı nedenlerin etkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle İTP'de genetik predispozisyon incelenmeye değerdir. Çalışmamızda SNP array teknolojisi kullanarak, İTP hastalarındaki immün fonksiyon bozukluğunun genetik arka planını göstermeye çalıştık.

Çalışmada refrakter İTP tanılı 12 erişkin hastanın (6 erkek ve 6 kadın) periferik kan örnekleri kullanılarak, SNP array yaklaşımı ile aday genomik bölgelerin tanımlanması amaçlandı. Hastalar otoimmün hastalıklar, malignite veya enfeksiyonla ilişkili klinik ve laboratuvar bulguları bulunmayan izole bir gruptan seçildi. Tüm hastalar Illumina Human HumanCytoSNP-12 BeadChip (300K) kullanılarak genotiplendi. Tüm genom SNP genotip verisi, GenomeStudio yazılım platformu kullanılarak incelendi. Ayrıca genotip verisi, kopya sayısı değişimi (CNV) açısından ileri analizlere tabi tutuldu.

Toplamda 12 hastada 14 CNV bölgesi tespit edildi. Tüm CNV'ler otozomal kromozomlardaydı ve bunlardan

sekizi duplikasyon (kazanç 2p, 9q, 13q, 14q, 17p, 17q, 20q), altısı delesyon idi (kayıp 5q, 7p, 7q, 15q, 17q, 19q). Kromozomal yeniden düzenlenme görülen bölgelerin uzunlukları, sırasıyla 45,42 Mb ve 1,08 Mb olarak belirlendi. Beş hastada tespit edilen duplikasyonlar, mozaik yapısal genomik yeniden düzenlenmeleri içermekte idi. Bu mozaik duplikasyonlar 17q21.31 (0,2 Mb), 2p23.2 (0,34 Mb), 9q21.2 (10,89 Mb), 9q31.2 (17,77 Mb), 14q13.2 (0,37 Mb), 17p12 (1,46 Mb), 20q11.21 (14,24 Mb) kromozomal bölgelerdedi. Tespit edilen varyant bölgeler hematolojik hastalığı bulunmayan ve/veya sağlıklı kontrol grubundan toplam 30 kişilik bir grupta da incelendi ve yukarıda saptanan CNV bölgelerinden hiçbiri tespit edilemedi.

İTP'nin genetik altyapısının çok az bir kısmı bilinmektedir. Farklı kromozomal bölgelerde CNV açısından birçok kazanç/kayıp bölgesi tespit ettik. Bununla birlikte, çalışmamızın en çarpıcı bulgusu, sıklıkla kanserlerde, özellikle hematolojik kanserlerde gözlenen mozaik motifi tespit edilmesiydi. Bu mozaik motifler İTP'deki immün fonksiyon bozukluğuna neden olan T ve B hücrelerin klonal genişlemesi sonucu ile ilişkili olabilir. Belirlenen CNV bölgelerinin ve bunların B ve T hücrelerinin klonalitesi ile ilişkisi halen incelenmektedir. Bu ilk bulgular, erişkin başlangıçlı İTP'deki CNV'lerin, hastalığa yatkınlık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ITP, CNV, SNP

Abstract: 45

SS-009

TÜRK TOPLUMUNDA VİTAMİN B12 VE İLİŞKİLİ BELİRTEÇLERİN GENÇ ORTA YAŞ SAĞLIKLI BİREYLERDE REFERANS ARALIKLARININ BELİRLENMESİ. Sedat Özdemir¹, Tuba Çandar¹, Ali Kemal Oğuz², Selda Demirtaş¹, Meltem Aylı³. ¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, ²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, ³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Bu çalışmada Vitamin B12 ilişkili belirteçlerin genç orta yaş sağlıklı bireylerde normal referans aralıklarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Materyal Metod: Çalışmamızda 541 sağlıklı gönüllüde Vitamin B12 ve Folik asit, 416 gönüllüde Homosistein ve HoloTC, 404 gönüllüde plazma MMA düzeyi çalışıldı. İstatistiksel analizler SPSS 21 ile Referans aralıklar Reference Value Advisor v 2.0 ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışma sonucunda Vit B12, Folat, Homosistein, HoloTC ve plazma MMA düzeyi referans aralıkları kadın-erkek arasında anlamlı fark bulunmadı. Gönüllüler 18-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65 yaş gruplarına ayrıldı. Yaşa göre VitB12 değerleri 18-25 yaş grubunda en düşük iken 56-65 yaş arasında en yüksek bulundu. Homosistein düzeyinde tüm yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Sonuç: Araştırmamız ülkemizdeki Vitamin B12 ile ilişkili belirteçler olan Vit B12, HoloTC, Homosistein, Folat ve plazma MMA yı içeren ilk referans aralık çalışmasıdır. Saptadığımız Vit B12, Folat ve HoloTC referans aralık değerleri üretici firmanın verdiği referans aralık değerlerine göre çok daha düşük bulunmuştur. Üretici firma referans aralığıyla karşılaştırılınca Homosistein referans aralığı uyumlu, plazma MMA referans aralığı yüksek bulunmuştur. Referans aralıkları yaş gruplarına göre incelendiğinde Vit B12 ve Folat 18-25 yaş arası en

genç nüfusta en düşük iken, Homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tartışma: Vit B12 ve Folat'ın anlamlı farklılık gösterdiği yaş gruplarında Homosisteinin farklılık göstermemesi Vit B12 eksikliği düşünülen bireylerde tanısal testlere Homosistein testinin eklenmesinin gerekli olmadığını düşündürmektedir. Dünyada ve ülkemizde Vit B12 eksikliği yaşlılığın getirdiği bir problem olarak düşünülmektedir. Oysa çalışmamızda, özellikle akademik performans ve doğurganlığın en yüksek olduğu 18-25 yaş aralığında Vitamin B12 düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Vitamin B12 düzeylerinin genç bireylerde bu kadar düşük bulunmuş olması toplum sağlığı açısından, özellikle subklinik kobalamin eksikliğinin ciddiye alınması gereken bir durum olduğunu göstermektedir. Tüm testler incelendiğinde Vitamin B12 ile metabolik olarak en uyumlu testin HoloTC olduğu görülmüştür. Yaşanan coğrafik bölge, beslenme alışkanlığı, sosyo ekonomik durum Vit B12 düzeyini etkilemektedir. Ancak bizim çalıştığımız tamamen sağlıklı, anemisi, beslenme bozukluğu olmayan bireylerde Vit B12 düzeyinin ABD referans aralıklarına göre düşük olması Vit. B12 metabolizmasını kontrol eden genlerdeki irksal polimorfizmler ile açıklanabilir kanaatindeyiz. Yabancı toplumlardan elde edilen referans değerleri kullanmak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Sağlıklı değerlendirme amacıyla her popülasyon için geçerli olacak referans aralık değerlerinin tespiti gereklidir.

Anahtar Kelimeler: B12, Folat, HoloTC, plazma MMA, Homosistein

Tablo 1. Yaş gruplarına göre B12 ile ilişkili belirteçlerin Referans Aralıkları

Testler	Yaş Grupları					Toplam	
	Grup I (18-25)	Grup II (26-35)	Grup III (36-45)	Grup IV (46-55)	Grup V (56-65)		
Vitamin B12 (ng/ml)	MI	139,9-511,2	146,2-599,3	122,7-737,4	146,2-543,8	129,6-649,6	129-583,7
	MI±SD	287,7±114,8	316,3±111,6	300,3±121,9	309,6±113	340,6±117,7	300,5±117,2
	n	318	72	42	43	63	541
Folat (ng/ml)	MI	2,7-11,3	2,8-16,9	3,1-19,7	3,2-16	3,3-17,9	3-13,6
	MI±SD	5,8±2,1	6,8±3	7,8±4,1	7,5±2,6	7,8±3,5	6,5±2,8
	n	318	72	42	43	63	541
Homosistein (umol/L)	MI	5,4-22,3	5,6-17,2	5,4-19,9	4,9-16,1	6,7-20,6	5,6-17,6
	MI±SD	10,8±2,7	10,8±2,1	11±2,6	11,2±2,7	11,2±2,2	10,9±2,6
	n	214	66	38	38	60	416
HoloTC (umol/L)	MI	10,4-200,7	9,9-87,7	8,6-103,5	10,2-206,5	8,4-107,9	10,3-101,1
	MI±SD	43±26	47±21,4	49,8±24	51,1±28,9	54,1±27,9	46,6±25,9
	n	216	66	38	40	56	416
Plazma MMA (umol/L)	MI	0-0,8	0-0,6	0-0,8	0-0,8	0-0,8	0-0,8
	MI±SD	0,2±0,2	0,2±0,1	0,3±0,2	0,3±0,1	0,3±0,2	0,2±0,2
	n	211	59	37	39	58	404

Tablo 2. Parametreler Arası Korelasyon ve p Değerleri

Spearman's rho		Yaş	VitB12	Folat	Homosistein	HoloTC	MMA	
Spearman's rho	Yaş	r	1,000	0,092**	0,198**	0,163**	0,126**	-0,256**
		p		0,032	0,000	0,036	0,010	0,000
		N	541	541	541	416	416	404
	VitB12	r	0,092**	1,000	0,362**	-0,478**	0,790**	-0,263**
		p	0,032		0,000	0,000	0,000	0,000
		N	541	541	541	416	416	404
	Folat	r	0,198**	0,362**	1,000	-0,296**	0,336**	-0,184**
		p	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000
		N	541	541	541	416	416	404
	Homosistein	r	0,163**	-0,478**	-0,296**	1,000	-0,372**	-0,003
		p	0,036	0,000	0,000		0,000	0,952
		N	416	416	416	416	394	372
	HoloTC	r	0,126**	0,790**	0,336**	-0,372**	1,000	-0,198**
		p	0,010	0,000	0,000	0,000		0,000
		N	416	416	416	394	416	382
MMA	r	-0,256**	-0,263**	-0,184**	-0,003	-0,198**	1,000	
	p	0,000	0,000	0,000	0,952	0,000		
	N	404	404	404	372	382	404	

FARKLI NORMOBARİK HIPOKSİ KOŞULLARINDA KAN VİSKOZİTE DEĞİŞİKLİKLERİ. Sami Aydoğan¹, Sacide Yıldız¹, K. Erdem Başaran¹. ¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Amaç: Hipoksi, hem sağlık hem de hastalık durumunda karşılaşılan en önemli stres faktörlerinden biridir ve genellikle doku ve hücre hasarının ortak nedeni olarak görülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hipoksinin etkilerinin hipoksiye maruziyetin süresine, şiddetine ve frekansına bağlı olarak değiştiğini göstermiştir. Amacımız akut, kronik, aralıklı ve sürekli şekilde farklı hipoksi koşullarında kan viskozitesindeki değişiklikleri karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 5 aylık erkek sıçanlar kullanıldı. Her grupta 7 sıçan olmak üzere 5 deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubu; kendi kafes ortamlarında normoksik koşullarda (%21 O₂, %0.03 CO₂), sham grubu; pletismografik ortamda normoksik koşullarda, akut aralıklı hipoksi (AAH) grubu; 5 kez 5'er dakika süreyle %10'luk O₂ içeren hipoksi koşullarında, kronik aralıklı hipoksi grubu (KAH); 10 gün boyunca her gün 10 kez 15'er dakika %10'luk O₂, kronik sürekli hipoksi grubu (KSH) ise; 10 gün boyunca sürekli %10'luk O₂ içeren hipoksi koşullarında bırakıldı. Hipoksi uygulama süreçleri sonunda alınan kan örneklerinde hematolojik parametrelerden eritrosit sayısı, hematokrit değeri, hemoglobin miktarı, MCH, MCHC, MCV değerleri ile, lökosit ve trombosit sayıları test edildi. Tam kan ve plazma viskozite değerleri, Brookfield DV-II cone-plate viscometer (CP-40 spindle) cihazında üç farklı shear rate hızında (45S, 75S, 225S) ölçüldü. Gruplararası karşılaştırmalarda SPSS paket program ve Oneway Anova testi kullanıldı.

Bulgular: KSH grubunda eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin miktarı diğer dört gruba göre anlamlı derecede yüksektir. KAH grubunda ise, eritrosit sayısı ve hematokrit değeri sadece kontrol ve sham grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, hemoglobin miktarında anlamlı bir fark olmamıştır. Ancak MCV ve MCH değerleri diğer gruplara göre anlamlı oranda düşüktür. Lökosit sayılarında önemli bir değişiklik olmazken, KSH grubunda trombosit sayısında azalma olmuştur. Kan viskozitesi açısından ise; KSH grubunun tam kan viskozite değerlerinin, 45S hızında diğer tüm gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Gerek aralıklı gerekse sürekli kronik hipokside plazma viskozite değerleri, diğer üç gruba göre her üç shear rate hızında da yüksek olarak saptanmıştır.

Sonuç: Normobarik kronik hipoksi eritropoiesisi uyarmakta, eritrosit ve hematokrit değerlerinde yükselmeye neden olmaktadır. Gerek tam kan gerekse plazma viskozite değerleri de kronik hipoksi şartlarında artış göstermektedir. Akut aralıklı hipoksi şartlarında bu yönde önemli bir değişiklik olmamaktadır. Yapılacak deneysel hipoksi çalışmalarında bu durum dikkate alınması ve hipoksi modellerinin buna göre yapılması gerekir.

Çalışma ERÜ-BAP Birimi TYL-2014-5311 No'lu proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut- kronik hipoksi, kan viskozitesi

KAFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN LÖSEMI HÜCRE DİZİLERİNDEKİ İLAÇ DİRENCİNE ETKİSİ. Burcu Yücel¹, Mehmet Sönmez². ¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

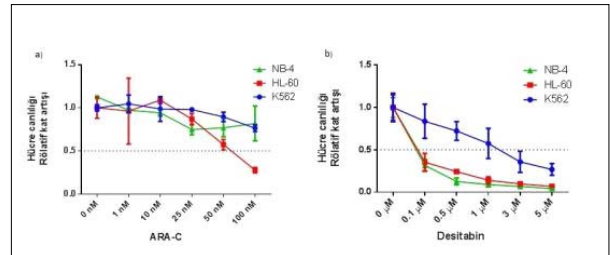
Amaç: İlaç direncine neden olan mekanizmaların araştırılması lösemilerde yeni tedavilerin geliştirilebilmesi için oldukça önemlidir. Fenolik bir bileşik olan kafeik asit fenetil ester (CAPE) bal peteklerinde arılar tarafından toplanılan doğal bir madde olan propolis'in ekstraktıdır. Farklı kanser hücrelerinde anti-oksidan, anti-proliferatif ve apoptotik etkileri halen çalışılmaktadır. Bu çalışmada lösemi tedavisinde kullanılan sitozin arabinozid (ara-C) ve desitabin direncine CAPE'in etkisinin araştırması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: K562, NB-4 ve HL-60 lösemi hücre dizileri farklı dozlarda CAPE, ara-C ve desitabin ile üç gün süreyle inkübe edildi. Takiben hücre canlılıkları CellTiter-Glo ATP assay ile kontrol edildi ve dirençli hücre dizileri tespit edildi. Aynı zamanda, çalışmada kullanılacak CAPE, ara-C ve desitabin dozları belirlendi (Şekil 1). Takiben, hücre dizileri 1 µ desitabin, 1 µ desitabin+5µM CAPE, 25nM ara-C, 25nM Ara-C +5µM CAPE ile 4 gün süreyle inkübe edildi.

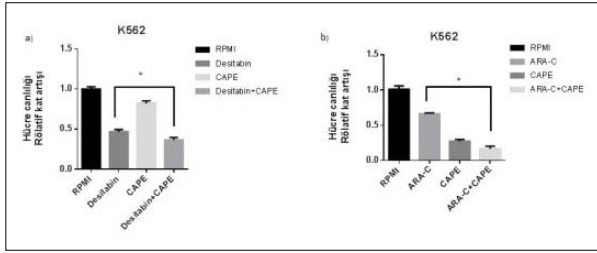
Bulgular: CAPE'in 5µM gibi düşük bir dozda tüm hücre dizilerinde hücrelerin yaklaşık %50'sini öldürdüğü gözlemlendi. Çalışmada kullanılan tüm hücre dizilerinin, kullanılan farklı ara-C dozlarına (0, 1, 10, 25, 50 ve 100 nM) dirençli oldukları bulundu. 0.1 µM gibi düşük dozlarda desitabinin, HL-60 ve NB-4 hücre hatlarında çoğalmayı önlediği, ancak K562 hücre hattının desitabin'e dirençli olduğu izlendi. Tüm ara-C dirençli hücre hatlarında 25nM ara-C ile birlikte 5µM CAPE kullanımının hücreleri tek başına ara-C kullanımına göre daha fazla öldürdüğü belirlendi (HL-60; p=0.0009, K562; p=0.0006, NB-4; p=0.043; p<0.05). Desitabine dirençli bulunan K562 hücre hattı ise 1 µM desitabin ve 5µM CAPE ile birlikte kullanıldığında tek başına desitabin kullanımına göre hücrelerin daha fazla öldüğü saptandı (p<0.05) (Şekil 2)

Sonuç: Lösemi hücre dizilerinde CAPE'in ara-C ve desitabin direncini azalttığı saptandı. Bu çalışma CAPE'in hangi mekanizmayla ilaç direncini azaldığını araştırmaya yönelik olmamakla birlikte, halka açık veri tabanlarında (CCLE) yaptığımız araştırmalarda kullandığımız hücre dizilerinin MDR1 (Multi-Drug Resistance Gene) gen ekspresyon seviyeleri farklılık göstermekteydi. Dolayısıyla, bulgular bize CAPE'in ilaç direncini azaltıcı etkisinin MDR1 gen ekspresyonundan bağımsız farklı yollar üzerinden olduğunu telkin etmekteydi.

Anahtar Kelimeler: CAPE, ilaç direnci,



Şekil 1.



Şekil 2.

Erişkin Akut Lösemiler

Abstract: 582

SS-010

YÜKSEK KINOLON DİRENCİNE SAHİP BİR MERKEZDE AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA LEVOFLOKSASİN PROFİLAKSİSİ. Sezgin Etgül¹, Pınar Zarakolu², Özgür Kara³, Sibel Aşçıoğlu Hayran², Hakan Göker¹, Yahya Büyükaşık¹, Murat Akova². ¹Hacettepe Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Hacettepe Üniversitesi, Geriatri Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Akut lösemi hastalarında kemoterapi ilişkili nötropeniye ikincil gelişen infeksiyonlar, mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. Bu komplikasyonları engellemek amacıyla merkezimizde akut lösemi hastalarına kinolon profilaksisi bu klinik çalışma ile başlandı. Antibiyotik profilaksisindeki en büyük handikap, bakterilerde gelişen antibiyotik direncinin, profilaksinin yararını azaltabilme olasılığıdır. Merkezimizde yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda kinolon dirençli *E. coli* sıklığı 2009'da yapılan bir çalışmada %40 civarında saptanmıştır. Bu çalışma ile levofloksasin profilaksisi (LP) alan nötropenik akut lösemi hastaları prospektif olarak izlenerek morbidite, mortalite, sağkalım ve dirençli gram negatif bakteriyemi yönünden, profilaksi almayan hastaların retrospektif verileri ile karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 141 Akut lösemi hastasının 600 kemoterapi ilişkili nötropenik epizodu 2 periyod halinde incelendi: Ocak 2006-Ekim 2009 (retrospektif, LP almayan, 99 hasta, 351 epizod) ve Kasım 2009-Nisan 2013 (prospektif, LP alan, 80 hasta, 249 epizod). Hastaların infeksiyon odakları, komplikasyonları, sağkalım verileri, bakteriyemi sıklığı ve kinolon direnç sıklıkları karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık (ALL, AML), komorbidite, performans durumu (ECOG), aldıkları kemoterapi rejimi, GCSF kullanımı, steroid kullanımı ve nötropenik kalma süresi yönünden benzerdi. Hastaların yatış epizodlarının median takip süresi 30 (7-126) gündü. LP alan hasta grubunda, almayan gruba göre epizodlardaki nötropenik ateş (162/249 [65.0%] & 291/351 [82.9%], p<0.001), bakteremi (29/249 [11.6%] & 80/351 [22.8%], p<0.001), idrar yolu infeksiyonu (21/249 [8.4%] & 55/351 [15.7%], p=0.01), pnömoni (12/249 [4.8%] & 37/351 [10.5%], p=0.013), tiflit (4/249 [1.6%] & 16/351 [4.6%], p=0.05) ve sepsis (3/249 [1.2%] & 22/351 [6.3%], p=0.002) sıklığı daha düşüktü. Ek olarak, hem Gram-negatif (25/249 [10.0%] & 74/351 [21.1%], p<0.001) hem Gram-pozitif (15/249 [6.0%] & 52/351 [14.8%], p=0.001) bakteremiler LP alan grupta anlamlı olarak daha az sıklıkta saptandı. Gram-negatif bakteremi sıklığı LP alan grupta daha az olmasına rağmen kinolon

direnç sıklığı *E. coli* ve *K. pneumoniae* için daha yüksek saptandı [(*E. coli*: 12/14 [85.7%] & 16/30 [54.4%], p=0.049) ve *K. pneumoniae* (3/7 [42.9%] & 1/18 [5.6%], p=0.053)]. Total mortalite LP alan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu (12.5%vs 61.6%, p<0.001).

Sonuç: Bu çalışma ile, akut lösemi hastalarında LP, yüksek kinolon dirençli bir merkezde morbidite ve mortalitede belirgin azaltma yapabildiği gösterildi. Bu yararlı etkiye rağmen, LP'ne bağlı kinolon direncindeki artışın klinik etkisi dikkatle takip edilmeli ve kar-zarar oranı gözletilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, nötropeni, levofloksasin

Abstract: 510

SS-011

PH NEGATİF ALL HASTALARINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ TEDAVİLERİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİ. Zehra Narlı Özdemir¹, Ekin Kırkalı², Pınar Ataca¹, Erden Atilla¹, Pervin Topçuoğlu¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Meral Beksaç¹, Osman İlhan¹, Taner Demirel¹, Önder Arslan¹, Günhan Gürman¹, Muhiht Özcan¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: ALL tanısıyla allojeneik kök hücre nakli uygulanan hastalarda nakil öncesi uygulanan kemoterapi (KT) sayısının nakil sonrası klinik seyri etkilediğine ilişkin çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Çalışmamızda tam remisyonda allojenik kök hücre nakil (AKHN) olan, Ph- ALL hastalarının nakil öncesi aldıkları tedaviler ve diğer değişkenlerle klinik gidişin ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 1989-2015 yılları arasında Ph- ALL tanısı ile AKHN yapılan 111 hasta geriye dönük değerlendirildi. Verileri eksik olan 17 hasta ve nakil sırasında tam remisyonda olmayan 21 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların 24'ü T-ALL (%32.9), 20'si B-ALL (%27.4), 26'sı preB-ALL (%35.6), 3'ü preT-ALL (%4.1) idi ve 8'i standart (%11), 65'i (%89) yüksek risk grubundaydı. Tedavi protokollerinde L-asparaginaz (L-asp), yüksek doz metotreksat ($\geq 3\text{gr/m}^2$) (ydmx), kranial ışınlama olup olmadığına göre klinik seyir irdelendi.

Bulgular: Tanıdan nakile kadar geçen süre ≥ 9 ay olan hastaların nakil sonrası genel sağ kalımı, <9 ay olan hastalarda anlamlı uzun saptanmıştır (61.1 ay v 29.1 ay; p=0.005). Nakil öncesinde aldıkları KT kür sayısı 3'ün üzerinde olan hastaların genel sağ kalımı, 3 ve daha az kür tedavi alanlardan anlamlı uzun bulunmuştur (60.6 v 30.3 ay; p=0.019). Ydmx alanların (n=15, %20.5) genel sağ kalımı almayanlara oranla istatistiksel anlamlı olmasa da daha uzun saptanmıştır [64.8 v 48 ay, p=0.94]. Ydmx grubunda nüks olmaksızın sağ kalım süresi ve tanıdan nakile kadar geçen süre anlamlı uzundur (sırasıyla 52.5 v 16 ay, p=0.007; 40.6 v 13.7 ay, p=0.0001). L-asp kullanımı (n=37, %50.6) genel sağ kalımda farklılık yaratmazken (52.3 v 50.6 ay, p=0.87); nüks olmaksızın sağ kalım süresi ise ilginç olarak L-asp alan hastalarda daha kısa saptanmıştır (19.2 v 44 ay, p=0.04). L-asp sayısının genel ve nüks olmaksızın sağ kalım üzerinde etkisi gözlenmemiştir (sırasıyla p=0.64; p=0.15). Kranial ışın tedavisi alan hastalarda genel sağ kalım, nüks olmaksızın sağ kalım ve tanıdan nakile kadar geçen süre istatistiksel anlamlı olmasa da, almayanlara göre daha uzun saptanmıştır [sırasıyla 59.8 v 40.8 ay, (p=0.08); 28.8 v 22 ay, (p=0.56); 22.1 v 15.5 ay, (p=0.22)].

Sonuç: Bu hasta grubunda nakil öncesi dönemde alınan tedavilerin ve tanıdan nakile kadar geçen sürenin, nakil sonrası klinik seyir üzerinde etkili olduğunu gözlemlenmiştir. Önceki bilgilerin aksine kemoterapi kür sayısının fazla oluşunun; klinik seyir üzerinde olumsuz değil, olumlu etki yaptığı bulunmuştur. Nakil sonrası klinik seyri etkileyen nakil öncesi faktörlerin daha iyi belirlenebilmesi için ileriye dönük çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ph negatif ALL, Allojenik Nakil, Tedavi

Abstract: 115

SS-012

AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA ERKEN ÖLÜMÜ ETKİLEYEN KLİNİK PARAMETRELER. Ümit Yavuz Malkan¹, Gürsel Güneş¹, Eylem Eliaçık¹, İbrahim Celalettin Haznedaroğlu¹, Okan Yayar², Sezgin Eteğül¹, Tuncay Aslan¹, Seda Aydın¹, Haluk Demiroğlu¹, Osman İlhami Özcebe¹, Nilgün Sayınalp¹, Hakan Göker¹, Salih Aksu¹, Yahya Büyükaşık¹. ¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, ²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen indüksiyon tedavisi ile ilişkili ölümler hala ciddi bir problem kaynağıdır. Bu çalışmanın amacı, AML hastalarında erken ölümü etkileyen klinik parametreleri araştırmaktır.

Olgular ve Metod: 2002 ile 2014 yılları arasında, Hacettepe Hematoloji Kliniği'nde tedavi edilen, intensif, intensif olmayan ve destek tedavisi verilerek izlenen toplam 199 AML hastası, geriye dönük olarak araştırıldı.

Sonuçlar: Bizim çalışmamızda, yaşlı hastalardaki erken ölüm hızı literatürde daha önce yapılmış çalışmalardan daha düşük bulunurken; 60 yaşın altındaki hastalarda erken ölüm hızı literatürde daha önce yapılmış çalışmalarla benzer bulunuldu. Daha iyi ECOG performans puanı (ECOG 1 ve 2) olan ve intensif olmayan tedavi alan hastalarda erken ölüm hızı daha düşük saptandı. APL tipi hastalığa sahip olanlarda ise daha yüksek erken ölüm hızı tespit edildi. Yapılan istatistiklerde, ECOG performans puanının, tedavi sonrası ilk 15 gündeki ölüm hızı ile en ilişkili bağımsız faktör olduğu saptandı (p<0.001). Bunun üzerine ECOG ile ilişkili olabilecek faktörler araştırıldı. Tanı anındaki beyaz küre sayısının, ECOG performans puanı üzerinde etkili olan tek parametre olduğu saptandı.

Tartışma: Öyle görülmektedir ki, AML hastalarının tanı anındaki beyaz küre seviyeleri, dolaylı olarak erken ölüm hızını etkilemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda, yaşlı AML hastalarının erken ölüm hızları literatürdeki eski çalışmalara göre daha düşük bulunduğu için son yıllarda yaşlı AML hastalarının erken dönem tedavisinde ilerleme olduğu ileri sürülebilir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmadaki bulgular AML'de erken ölümün tahmin edilmesinde yeni nesil genomik metodları da içeren prospektif çalışmaların yapılmasını teşvik edecektir.

Anahtar Kelimeler: akut miyeloid lösemi, erken ölüm

Tablo 1. Olguların temel verileri

Yaş (Medyan, Sınır)	54 (16-86)
Cinsiyet (K/E)	80/119
Hastalık Tipi (APL/APL dışı/MDS'ye sekonder/tedavi ilişkili)	25/145/25/4
Tedavi Tipi (İntensif Tedavi/İntensif Olmayan Tedavi/Destek Tedavi)	167/17/15
ECOG skoru (0/1/2/3/4)	35/103/27/16/18
ELN sitogenetik kategori (Olumlu/Olumlu olmayan/Bilinmiyor)	82/47/70
Charlson İndeksi (2/3/4/5/6/7/8/9/10)	74/30/32/32/14/11/2/3/1
Tanı anında hemoglobin (mg/dl) (medyan, sınır)	8.8 (4-16)
Tanı anında beyaz küre (medyan, sınır)	11 x10 ⁹ /µl (0.6-300 x10 ⁹ /µl)
Tanı anında trombosit (medyan, sınır)	40 x10 ⁹ /µl (4-478x10 ⁹ /µl)
Tanı anında LDH (U/L) (medyan, sınır)	538 (160-16170)
Tedaviden sonra 15 gün içinde ölüm (E/H)	23/176
Tedaviden sonra 21 gün içinde ölüm (E/H)	31/168
Tedaviden sonra 30 gün içinde ölüm (E/H)	43/156

Tablo 2. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametrelerin çoklu analizi (ilk 15 gündeki erken ölüm)

Değişken	Odds oranı (%95 Güven Aralığı)	P değeri
Tanı anındaki beyaz küre sayısı	1.000 (1.000-1.000)	0.271
ECOG performans puanı	2.609 (1.708-3.985)	<0.001
Charlson Puanının 6'nın altında olması	0.480 (0.115-2.003)	0.314
APL tipi hastalık	19.953 (1.972-201.910)	0.011
APL dışı AML	5.128 (0.705-37.294)	0.106
İntensif olmayan tedavi	4.423 (1.106-17.686)	0.036

Tablo 3. ECOG performans skorunu etkileyen ve tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan parametrelerin çoklu analizi

Değişken	Odds oranı (%95 Güven Aralığı)	P değeri
Yaş	1.012 (0.988-1.036)	0.337
Tanı anındaki beyaz küre sayısı	1.000 (1.000-1.000)	0.015
Tanı anındaki LDH değeri	1.000 (1000-1001)	0.114
İntensif olmayan tedavi	1.986 (0.761-5.183)	0.161
APL tipi hastalık	0.873 (0.188-4.047)	0.862
APL dışı AML	0.522 (0.198-1.376)	0.189

Abstract: 546

SS-013

YAŞLI AML DE AZASİDİN'E KARŞILIK YOĞUN SAĞALTIM: GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRME. Ali Zahit Bolaman¹, Gökhan Pektaş¹, Nihan Alkış¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Gürhan Vefki Kadıköylü¹. ¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Arkaplan: Akut miyeloid lösemili (AML) hastaların büyük bir kısmı yaşlıdır ve yaşlı AML için olumsuz bir öngörüm etmenidir. Yaşlı AML hastalarının sağaltımında görüş birliği yoktur. Bu çalışmada, yaşlı AML hastalarında sitozin arabinozid ve idarubisin tedavisine karşılık azasitidin tedavisinin sonuçlarını değerlendirdik. Birincil nesnel amaçlar tam iyileşme (Tİ), sağ kalım (HSK) ve genel sağ kalım'ın (GS) değerlendirilmesi idi.

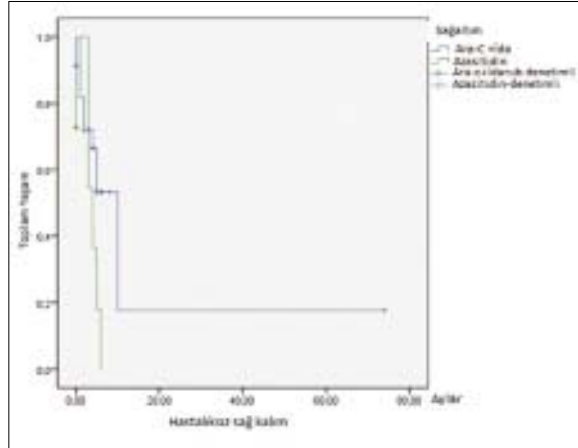
Yöntem: Kırkbeş yaşlı AML'li hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalarda sağaltım öncesi çevresel kan yayması, kemik iliği çekme ve trefin biyopsisi, bağışıklık dış görünüm tiplendirmesi ve hücre-kalıtım incelemesi, böbrek ve karaciğer testlerini içeren biyokimyasal analizler ve pıhtılaşma analizleri yapıldı. Yoğun sağaltım sitozin arabinozid 200 mg/m² 7 gün; idarubisin 12 mg//

m² 3 gün süre ile verilmesi şeklinde idi. Sağaltım sonrası kemik iliği, değerlendirmesi yoğun tedavi gurubunda 14-28 günler arasında, azasitidin tedavisi alanlarda ise 2-6. döngü arasında yapıldı. Hasta Tİ halinde ise yüksek doz sitozin arabinozid ile pekiştirme tedavisi (1-3 kez) yapıldı. Hastaların tümü ECOG≤2 idi. Sağaltım öncesi veya sonrası büyüme etmenleri kullanılmadı. Sayımlama analizinde, gruplar arasında farklılık için “Student’s t-test” ve gruplar arasında sağ kalım için “olasılık” ve “log-rank test” kullanıldı.

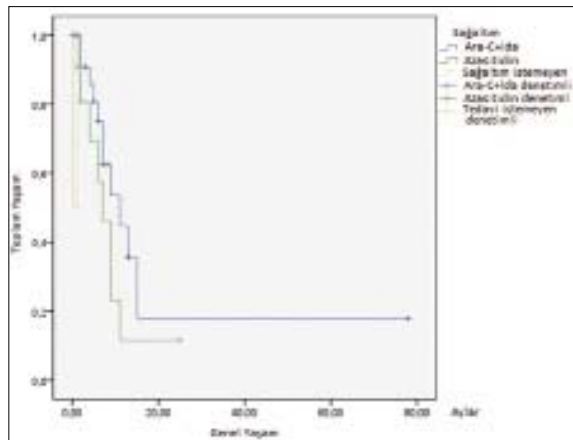
Sonuçlar: Toplam hasta sayısı 45 olup hastaların tümü 65 yaşından büyüktü. Erkek/kadın oranı 29/16 idi. Bir hasta tedaviyi kabul etmedi. Yoğun sağaltım alan grupta 26; azasitidin gurubunda 16 hastaya ait sonuçlar değerlendirildi. Bir hastada sağaltım yanıtı değerlendirilemedi. Yoğun sağaltım alan hastaların %54’ünde, azasitidin alan hastaların %11’inde Tİ elde edildi. HSK ve GS 12,1±9,4, 16,7±22,4 ay idi. Başlıca öngörüm etmenleri beyaz küre sayısı ve hemoglobin düzeyi idi.

Çıkarımlar: Bu sonuçlar ECOG≤2 olan yaşlı AML hastalarında yoğun ilaç sağaltımının Tİ, HSK ve GS üzerine azasitidine göre daha olumlu etki yaptığını göstermektedir. Yaşlı AML hastalarında yoğun tedavinin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla sayıda hastaları içeren çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, AML, sağaltım



Şekil 1.



Şekil 2.

Tablo 1.

Sağaltım kolu	Yaş	Cins E/K	Hb gr/dl	Beyaz küre	FAB (n)	MDS varlığı (n)	LDH U/L	Tam iyilik
Toplam	73±9	26/19	8.53±1,2	34.029±6870	M0:15, M1:6, M2:15, M4:4, M5:2	Evret:21 Hayır:24	276±151	15
Yoğun	72±7	18/10	6.91±2	44.176±12390	M0:6, M1:4, M2:12, M4:3, M5:1	Evret:14 Hayır:12	299±101	13
Azasitidin	74±8	8/9	8,95±1.6	31.289±4013	M0:9, M1:2, M2:3, M4:1, M5:1	Evret:7 Hayır:12	256±72	2

Abstract: 452

SS-014

ERİŞKİN AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA NÖTROPENİK ENTEROKOLİT. Sezgin Etkül¹, Yahya Büyükaşık¹, Tuncay Aslan¹, Gürsel Güneş¹, Ümit Yavuz Malkan¹, Seda Aydın¹, Pınar Zarakolu², Murat Akova². ¹Hacettepe Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, ²Hacettepe Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Nötropenik enterokolit (NEK) akut lösemi hastalarının yaklaşık %5’inde görülebilmektedir. Nötropeni dışındaki risk faktörleri sistematik olarak yeterince çalışmalara konu olmamıştır. Bu çalışma ile geniş bir hasta kohortunda nötropenik enterokolite neden olan risk faktörlerini belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 179 akut lösemi hastasının (123 akut myeloid ve 56 akut lenfoblastik, median yaş, aralık: 44, 16-77 yaş; 80 kadın, 99 erkek) Ocak 2005-Nisan 2013 arasındaki 600 kemoterapi ilişkili nötropenik epizodu incelendi. NEK tanısı Gorschlüter, ve ark (Eur J Haematol 2005 ;75:1) tarafından tanımlanan klinik ve radyolojik kriterlere göre koyuldu. NEK’i etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi için, kategorik ve sürekli değişkenler için sırasıyla ki-kare testi ve independent samples t-test kullanıldı. NEK ile ilişkili bulunan risk faktörler (p< ,1) ikili lojistik regresyon analizi ile bağımsız risk faktörü olmaları yönünden değerlendirildi.

Bulgular: NEK 600 nötropenik epizodun 33’ünde (%5.5) görüldü. Tek değişkenli analizlerde profilaktik kinolon grubu antibiyotik kullanımı (p= .015), aldıkları kemoterapi rejimi (indüksiyon, konsolidasyon ve kök hücre transplantasyonu hazırlık rejimi) (p< ,01), nötropeni süresi (p< .01) ve hipertansiyon üyküsünün olması (p= ,054) NEK ile ilişkili saptandı. Çok değişkenli analizde sadece nötropeni süresi (odds oranı: 1,045; %95 güven aralığı: 1,008-1,083, p= 0,017) ve levofloksasin profilaksisi (odds oranı: 0,372; %95 güven aralığı: 0,153-0,906, p= 0,030) bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Artan her nötropeni günü NEK için ortalama %4,5 risk artışına neden olduğu gösterildi. Altta yatan lösemnin tipi, yaş, cinsiyet, mukozit varlığı, kortikosteroid kullanımı ve hipertansiyon dışındaki komorbiditeler tek değişkenli analizde NEK ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışma ile akut lösemi hastalarında uzamış nötropenin NEK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve levofloksasin kullanımının bu komplikasyonu engelleyebileceğini göstermiş olduk.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, nötropenik enterokolit

Abstract: 502

SS-015

40 YAŞ ALTI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMI HASTALARINDA DANA FARBER VE HYPERCVAD PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. Murat Çınarsoy¹, İtir Demiriz⁴, Mehmet Özen², Ali İrfan Emre Tekgündüz³, Fevzi Altuntaş³. ¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, ²Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kütahya, ³Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, ⁴Gaziantep Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Gaziantep

Amaç: Akut lenfoblastik lösemide(ALL) 40 yaş altı hastalarda erişkin ve çocuk ALL tedavi rejimlerinin etkinliğini karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2009 ve 2013 tarihleri arasında Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesine ALL tanısı ile başvuran ve 40 yaş altında olan hastalardan DANA FARBER kemoterapi protokolü ile HyperCVAD kemoterapi protokolü uygulanan hastaların , indüksiyon tedavisine yanıtları retrospektif olarak incelendi.

Sonuç: Toplam 70 hastadan 42 hasta 40 yaş altında olup, 21 hasta HyperCVAD protokolü ve 21 hasta DANA FARBER indüksiyon rejimi uygulandığı tespit edildi. DANA FARBER rejimi uygulanan hastaların ortalama yaşı 26 iken , HyperCVAD rejimi uygulanan hastaların ortalama yaşı 24 olarak bulundu. 24 hasta prekürsör B hücreli(pre-B) ALL ,18 hasta ise prekürsör T hücreli ALL(pre-T) olarak tespit edildi. DANA FARBER rejimi uygulanan hastalardan 10 hasta standart riske ve 11 hasta yüksek riske sahip iken, HyperCVAD uygulanan hastalardan standart riske sahip olanlar 11 hasta,yüksek risk sahip olanlar 10 hastadan oluşuyordu. DANA FARBER rejimi uygulanan hastaların yanıt durumu;16 hastada(%76) tam remisyon ,1 hasta (%4) yanıtızsız iken HyperCVAD rejimine yanıt ise 14 hastada (%66) tam remisyon ve 6 hasta (%28) yanıtızsız olarak tespit edilmiştir. Mortalite açısından değerlendirildiğinde DANA FARBER rejimi ile 4 hastanın(%19) ölümü indüksiyon esnasında gerçekleşmiş olup , bu oran HyperCVAD rejiminde 3 hastada(%14) olarak gerçekleşmiştir.

Tartışma: Hücre alt tipine göre değerlendirildiğinde pre-B ALL ve pre-T ALL hastaları arasında hyperCVAD rejimi uygulandığında tam yanıt ve refrakterlik açısından fark saptanmadı. DANA FARBER rejimi uygulanan hastalarda ise tam yanıt oranı pre-B ALL vakalarında yanıt belirgin olarak daha iyi olup , hastalardan hiçbirinde refrakterlik gözlenmedi.Alt grup değerlendirmesinde Pre-B ALL hastalarında iki tedavi rejimini karşılaştırdığımızda DANA FARBER kemoterapi rejimi ile refrakterlik saptanmazken , buna ek olarak hyperCVAD rejimine göre tam remisyon elde etme oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu saptandı. HyperCVAD rejimi uygulanan hasta grubunda göze çarpan farklılık ,yüksek riskli hasta grubunun standart riskli hasta grubuna göre daha fazla olmasıdır. Bu farklılık nedeniyle DANA FARBER rejiminin yüksek riskin tedaviye yanıtta ortaya çıkardığı olumsuz etkiyi azalttığı, ayrıca yüksek riskli hastalarda hyperCVAD rejimi yerine genç protokollerinin daha etkili olduğu sonucuna varılabilir. Pre-T ALL hastalarında ise her iki rejim arasında tam remisyon elde edilmesi ,refrakterlik ve mortalite oranı açısından fark saptanmazken , yüksek riskli pre-T ALL hastalarında DANA FARBER rejimi daha

etkin gözükmekte olup bu hastada grubunda seçilmesi gereken tedavi rejimi olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: lösemi,kemoterapi

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik Ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

Abstract: 165

SS-016

AKUT MİYELOSİTER LÖSEMI HASTALARINDA 'PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE EDİCİ RESEPTÖR-GAMA' GENİNİN EPİGENETİK DÜZENLENMESİ. Deniz Gören Şahin¹, Buket Yurteri², Ahmet Yeşilyurt², Eren Gündüz¹, Olga Meltem Akay¹. ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, ²Sağlık Bakanlığı Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) gama, hücrel büyüme, farklılaşma ve apoptozisi düzenleyen nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Normal kemik iliğinde ve periferik CD34+ hücrelerde PPAR gama ifadesi mevcuttur. Akut miyelositer lösemi'de (AML) bu ifadenin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Ancak bu azalmanın transkripsiyonel mi yoksa epigenetik mi olduğuna dair çalışma yoktur. Hipotezimiz AML hastalarında PPAR gama ifadesinin azalmasının bu gen bölgesinin aşırı metilasyonu sonucu olduğudur. Bu amaca yönelik olarak AML ve sağlıklı kontrol grubunda PPAR gama geninin ifadesi ve metilasyon düzeylerini araştırdık.

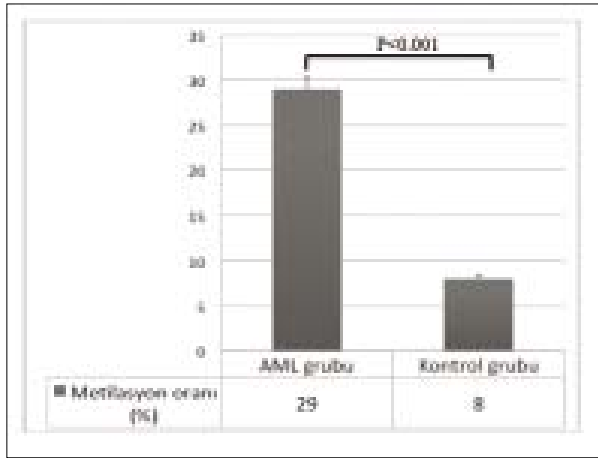
Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yeni tanı konulmuş 31 AML olgusu ve herhangi bir sistemik hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan 25 sağlıklı birey dahil edildi. Akut miyelositer lösemili olgulardan alınan kemik iliği aspirasyonu ve periferik kan örnekleri ile kontrol grubundan alınan periferik kan örneklerinden RNA ve DNA ayrıştırıldı ve çalışmaya kadar -80 derecede saklandı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki PPAR gama gen ifadesinin farklılığına RT-PCR tekniği ile bakıldı. İnternal referans olarak GAPDH geni kullanıldı. Delta delta CT hesaplama yöntemi kullanılarak rölatif gen ifade düzeyleri arasındaki fark ortaya konuldu. Aynı olgularda Epitect bisülfid protokolü uygulanarak metilasyon spesifik PCR yapıldı. Kısaca; öncelikle PPAR gama gen bölgesinde aşırı metilasyon olabilecek promotör bölgesine uygun primerler dizayn edildi (Tablo1). Ardından termal cycler ile bisülfid DNA dönüşümü yapıldı. Epitect HRM PCR protokolü ile PPAR gama genindeki metilasyon düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan AML ve sağlıklı kontrol olgularının yaş ortalaması sırası ile 43.2 ve 40.9 idi. RT-PCR sonucunda AML olgularında PPAR gama gen ifadesinin sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1.5 kat kadar azaldığı tespit edildi. PPAR gama ifadesinin azaldığı gösterilen olgularda metilasyon spesifik PCR ile PPAR gama geni promotör bölgesinin metilasyon durumu incelendiğinde, AML olgularında aday gen bölgesinde metilasyonun anlamlı olarak arttığı (AML olgularında %29 ve kontrol grubunda %8, p<0.001) tespit edildi (Şekil 1).

Sonuç: Çalışmamızda kemik iliğindeki hematopoetik süreci düzenleyen genlerden biri olan PPAR gama geninin ifadesinin AML hastalarında anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir. Bunun yanısıra bu gen ifadesinin baskılanmasından, genin promotör bölgesinin aşırı metilasyonunun sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Hücre bölünmesi ve farklılaşması üzerinde rol oynayan PPAR gama geni gibi

diğer genlerin epigenetik düzenlenmesinin aydınlatılması, gelecekte farklı tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesini sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, Epigenetik, PPAR-gama



Şekil 1. PPAR gama ifadesinin azaldığı gösterilen AML olgularında genin promotor bölgesinin metilasyon yüzdesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Tablo 1. Metilasyon spesifik PCR ve RT-PCR için kullanılan primerler

Primer Sekansı				
Primer	Forward	Reverse	Boyut (kb)	Annealing ısısı (°C)
CpG-1 M	TATTTTGTGGAGGAGGAGGTTTC	GACTAAAACTCACTACGCGCT	218	54.4
CpG-2 U	TATTTTGTGGAGGAGGAGGTTTT	TACAACAAAAATCCTAACAACACT	221	54.5
RT-PCR	TTGTCCAGGAAATCACTGCG	CGCCCGTAATATTCTTAAACC	171	60.0

M: metilasyon spesifik primer **U:** unmetilasyon spesifik primer **RT-PCR:** Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler

Abstract: 78

SS-017

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ (KLL) HASTALARDA GÖZLENEN DELESYONLARIN ARAŞTIRILMASI. Metin Yusuf Gelmez¹, Ender Coşkunpınar², Günnur Deniz¹, Melih Aktan³. ¹*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı,* ²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,* ³*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık gözlenen lösemi tipidir. Hastaların %30-50'sinde 17p13, 11q22.3, 13q34 ve 13q14 bölgelerinde delesyonlar görülmektedir. Bu delesyonların oluşum mekanizmaları henüz net olarak ortaya konulmamıştır. Aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz (AID) B hücrelerinde immünooglobülin (Ig) genlerinde nokta mutasyonları oluşturarak somatik hipermutasyon ve Ig sabit bölgelerinde kırılma noktaları oluşturarak izotip dönüşümü mekanizmalarında rol oynamaktadır. AID'in çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarda görülen IgH/myc ve bcr/abl translokasyonlarından sorumlu olduğunu destekler nitelikte bulgular, mikroRNA aktifleşme sürecinde rol oynayan Dicer ve Drosha'nın aynı zamanda çift zincir DNA kırıklarının

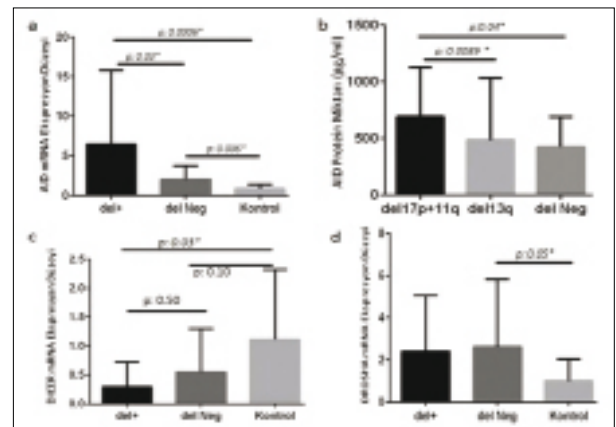
tamir mekanizmaları ile birlikte işlev gördüğünü ve kanser hastalarında ekspresyon düzeylerinde değişim olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada KLL'li hastalarda gözlenen delesyonlarda AID, Drosha ve Dicer moleküllerinin rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD'nda tanısı konulmuş 66 hasta ve 26 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Gönüllülerden alınan periferik kan örneklerinden RNAeasy Mini Kit (Qiagen, ABD) kullanılarak total RNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen total RNA örneklerinin konsantrasyonları NanoDrop 2.0 spektrofotometre ile ölçüldü. Reverse transkriptaz enzimi (Fermentes) kullanılarak cDNA sentez edildi. Hedef genler (AID, Drosha ve Dicer) ve referans gene (HPRT1) ait primer ve probler kullanılarak Light Cycler 480 cihazı (Roche) ile QRT-PCR yapıldı. Elde edilen veriler 2^{-ΔΔC_T} metodu kullanılarak analiz edildi. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrollerden elde edilen hücre lizatlarında ELISA kiti (Cusabio, Çin) kullanılarak AID protein düzeyleri tespit edildi.

Sonuçlar: Delesyonu olan hastalarda (n:28) AID ekspresyonunun hem kontrol grubuna (n:26), hem de delesyonu olmayan hasta grubuna (n:38) göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Prognozun daha kötü olduğu 17p ve 11q delesyonlu hastalarda AID protein düzeyinin hem diğer hastalara hem de sağlıklı kontrollere göre arttığı gözlenmiştir. Delesyonu olan hastalarda Dicer ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Buna karşın delesyonu olmayan hastalarda Drosha ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir.

Tartışma: Bu çalışma sonucunda çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarda görülen translokasyon-AID ilişkisi dışında, AID'in sadece Ig genlerinde değil non-Ig genlerinde de kırıklar yaratarak delesyonların oluşumunda rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca delesyonu olan hastalarda Dicer ekspresyonunun azalması bu hastalarda gözlenen çift zincir DNA kırıklarının tamir mekanizmasında bir bozulmanın olduğunu ve delesyonların oluşumunda rol oynayabileceği izlenimini vermektedir. Delesyonu olmayan hastalarda Drosha ekspresyonunun yüksek olarak bulunması bu hastalarda çift zincir DNA kırıklarının tamirinde Drosha'nın koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: AID, Dicer, Drosha, Kronik Lenfositik Lösemi



Şekil 1. (A) KLL'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında AID mRNA ekspresyon düzeyleri **(B)** KLL'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında hücre lizat AID protein düzeyleri **(C)** KLL'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında Dicer mRNA ekspresyon düzeyleri **(D)** KLL'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında Drosha mRNA ekspresyon düzeyleri

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

Abstract: 178

SS-018

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İKİNCİL NEOPLAZİLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ. Selin Berk¹, Dilek Keskin¹, Nurgül Özgür Yurttaş¹, Sevil Sadri¹, Işıl Erdoğan Özünel¹, Fevzi Fırat Yılmaz¹, Tuğrul Elverdi², Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Muhlis Cem Ar¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Yıldız Aydın¹, Teoman Soysal¹. ¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,* ²*Van Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Hematoloji Bölümü, Van*

Giriş: Tedavideki gelişmeler sayesinde hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası uzayan sağkalım, geç dönem sorunlarla karşılaşma sıklığını artırmıştır. Bunlardan biri de ikincil neoplazilerdir. Birincil hastalık, erkek cinsiyet, genç nakil yaşı, nakil öncesi tedaviler ve hazırlık rejimi gibi faktörlerin neoplazi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Solid tümörler başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıklar da ikincil neoplaziler arasında yer almaktadır. Ağız boşluğu ve cilt yerleşimli yassı epitel hücreli kanserlerdeki artış kronik graft-versus-host-hastalığı (GvHH) ve immünsüpresif tedavilerle ilişkilendirilmiştir.

Amaç ve Yöntem: Merkezimizdeki HKHN sonrası gelişen ikincil neoplazilerin sıklığını, dağılımını ve olası etkili faktörleri ortaya koymak amaçlanmıştır. 1994-2014 yılları arasında HKHN yapılmış 476 hastanın kayıtları geriye dönük incelendi. Epidemiyolojik, klinik, patolojik özellikler, birincil tanı ve tedavi, HKHN zamanı, GvHH ve immünsüpresif tedavi, HKHN ile neoplazi gelişimi arasında geçen süre, neoplazi yeri ve histopatolojisi ile hastaların son durumu kaydedildi.

Bulgular: Yirmi iki ikincil neoplazi olgusu gözlemlendi (%4,6). Kadın:erkek oranı 1:1 idi. Ortanca tanı ve nakil yaşı 44 ve 47; ortanca takip süresi 117 aydı (32-304). En sık birincil tanı Hodgkin Lenfoma (HL) idi. Onbeş olguya otolog, 6 olguya allojeneik, otolog HKHN sonrası nüks eden 1 olguya allojeneik HKHN yapılmıştı. Sadece 1 olgu akraba dışı HLA tam uyumlu vericiden nakil olmuştu. En sık kullanılan hazırlık rejimi BEAM'di. En sık gözlenen ikincil neoplazi deri kanserleriydi. Bir olguda hematolojik ikincil neoplazi saptandı. Üç hastada selim neoplazilerden fibroadenom, molar gebelik, hibernom; 2 hastada ise prekanseröz lezyonlardan vulvanın intraepitelial neoplazisi ve dilde yassı epitel hücreli papillom tespit edildi. Kronik GvHH gelişen olguların tümünde deri ve göz tutulumu, ek olarak 1 olguda ağız mukozası, 1 olguda ise ağız mukozası, akciğer ve karaciğer tutulumu saptandı. İkincil kanserlerin yerleşimi, kronik GvHH olgularında tutulum yeriyle paraleldi. HKHN ile ikincil neoplazi gelişimi arası ortanca süre 62 aydı (5-190). Biri hastalık ilerlemesi, biri kolorektal kanser sebebiyle olmak üzere 2 olgu kaybedildi. Olguların %90,9'u hayatta olup hematolojik ve onkolojik olarak hastalıksızdı. Detaylar Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Sonuç: HKHN olmuş hastalar yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde artmış ikincil neoplazi gelişim riski

taşımaktadır. Birincil tanı, nakil yaşı, nakil öncesi tedaviler, hazırlık rejimi, kronik GvHH ve immünsüpresif tedaviler bilinen risk faktörleridir. Bu çalışma olası risk faktörlerini değerlendirmek için yeterli büyüklükte bir olgu grubuna sahip değildir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da HKHN sonrası en sık görülen ikincil neoplaziler cilt kanserleridir. Selim ve prekanseröz lezyonların varlığı, HKHN sonrası uzayan sağkalım ve özellikle genç hastalarda artmış ikincil neoplazi riski nedeni ile yaşam boyu tarama akılcıdır.

Anahtar Kelimeler: kök hücre nakli, ikincil neoplazi

Tablo 1. HKHN sonrası ikincil neoplazi gelişen vakaların özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Kadın	11 (50)
Erkek	11 (50)
Birincil tanılar	
Akut myeloid lösemi	1 (4,5)
Akut lenfoid lösemi	3 (13,6)
Kronik myeloid lösemi	3 (13,6)
Multiple miyelom	5 (22,7)
Hodgkin lenfoma	6 (27,2)
Hodgkin dışı lenfoma	4 (18,1)
HKHN öncesindeki tedaviler	
Kemoterapi	9 (40,9)
Kemoimmünoterapi	4 (18,1)
Kemoradyoterapi	5 (22,7)
Kombine tedavi	3 (13,6)
HKHN ve verici tipi	
Allojeneik	6 (27,2)
Akraba	5
Akraba dışı	1
Otolog	15 (68,1)
Allojeneik + otolog	1 (4,5)
Hazırlık rejimi	
Tüm vücut ışınlama + Siklofosamid	3 (13,6)
BEAM	9 (40,9)
Melfelan	6 (27,2)
Busulfan + Siklofosamid	4 (18,1)
AKUT GvHH	0
Kronik GvHH	3 (13,6)
Deri	3
Ağız boşluğu	2
Göz	3
Akciğer	1
Gastrointestinal	0
Karaciğer	1
Akut GvHH Profilaksisi	7 (31,8)
Metotreksat	0
Siklosporin A	1
Metotreksat + Siklosporin A	6
Kronik GvHH Tedavisi	3 (13,6)
Steroid + Siklosporin A	2
Siklosporin A	1

Tablo 2. HKHN sonrası habis ikincil neoplazilerin risk faktörlerine göre dağılımı

Risk Faktörleri	Meme (N=2)	Deri (N=6)	Gis (N=3)	Ürogenital (N=3)	Akciğer (N=2)	Lenfoma (N=1)
Cinsiyet						
Kadın	2	2	3	1	0	0
Erkek	0	4	0	2	2	1
HKHN Öncesindeki Tedaviler						
Kemoterapi	0	4	0	2	1	0
Kemoimmünoterapi	1	2	1	1	0	0
Kemoradyoterapi	1	0	0	0	1	1
Kombine tedavi	0	1	1	0	0	0
HKHN ve verici Tipi						
Allojeneik	1	4	0	4	0	0
Akraba	1	3	0	1	0	0
Akraba dışı	0	1	0	0	0	0
Otolog	1	3	3	2	2	1
Hazırlık Rejimi						
Tüm vücut ışınlama + Siklofosfamid	0	1	0	0	0	0
BEAM	1	2	2	0	1	1
Melfelan	0	1	1	2	1	0
Busulfan + Siklofosfamid	1	2	0	1	0	0
Kronik GVHH	0	2	0	0	0	0

Abstract: 324

SS-019

HEPATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN VE YAPILMAYAN TALASEMİ MAJORLU ÇOCUKLARDA KEMİK METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Dilek Gürlek Gökçebay¹, Fatih Azık¹, Arzu Yazal Erdem¹, Zekai Avcı¹, Pamir Işık¹, Neşe Yaralı¹, Fatma Demirel², Bahattin Tunç¹, Namık Özbek¹.

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji, ²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, Ankara

Giriş: Talasemi majorda görülen iskelet komplikasyonları inefektif eritropoeze bağlı kemik ekspansiyonu, ağrı, spinal deformiteler ve kemik mineral dansitesinde (KMD) azalma ile karakterizedir. Kemik kitlesinin azalmasına katkıda bulunan diğer faktörler; D vitamini yetersizliği, tiroid, paratiroid, büyüme ve cinsiyet hormonlarında azalma ve karaciğerde demir birikimidir. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında ise sitotoksik ve immunosupresif ilaçların kullanımı, fiziksel inaktivite, güneş maruziyetinin azalması, D vitamini eksikliği ve vücut kitlesinde azalma yine kemik kitlesinde azalmaya yol açar. Yapılan çalışmalarda KMD'nin nakil sonrası 1. yıldan itibaren arttığı gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışma HKHN yapılan ve yapılmayan talasemi majorlu hastalarda nakil öncesi ve 1 yıl sonrasında lomber bölge KMD ve 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla planlandı.

Sonuçlar: Nisan 2010- Temmuz 2013 tarihleri arasında hastanemizde prepubertal dönemde HKHN yapılmış, ortalama yaşı 3,79 (aralık, 1-13) olan 20 talasemi majör hastası ile yaş ve cinsiyetleri benzer olan nakil yapılmamış 20 talasemi majör hastası geriye dönük olarak karşılaştırıldı. HKHN yapılan hastaların tamamında HLA tam uyumlu akraba donör ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldı. Hazırlama rejiminde 9 hastada busulfan-siklofosfamid, 5 hastada busulfan-siklofosfamid-antitimosit globulin, 6 hastada Pesaro protokol 26 kullanıldı. İlk

değerlendirmede 8/26 hastada (%30,7) KMD Z skor <-2 (osteoporoz), 11/26 hastada (%42,3) ise KMD Z skor -2,-1 (osteopeni) saptandı. İkinci değerlendirilmede HKHN yapılan 5/20 hastada (%25) osteoporoz, 10/20 hastada (%50) osteopeni saptandı. Yine ilk değerlendirilmede tüm hastaların %67,8'inde, ikinci değerlendirilmede ise %46,8'inde D vitamini yetersiz saptandı. HKHN yapılan talasemi hastalarının nakil öncesi KMD Z skoru yapılmayanlara göre daha düşük bulunurken (p=0,029), 25-OH vitamin D düzeyleri nakil yapılmayanlarda ilk değerlendirilmede daha düşük bulundu (p=0,039). Tüm hastalara oral D vitamini desteği verildi. HKHN yapılan ve yapılmayan talasemililer arasında nakil sonrası 1 yıllık izlemlerinde KMD Z skoru ve 25-OH vitamin D düzeyleri farklı bulunmadı (Tablo). Nakil yapılan talasemi hastalarında nakil öncesi ve sonrası KMD ve 25-OH vitamin D değerleri arasında anlamlı değişim saptanmadı. Nakil yapılan hastalarda steroid kullanımı veya kronik graft-versus-host hastalığının (GVHH) osteoporozla ilişkisi saptanmadı.

Tartışma: HKHN uygun donörü bulunan talasemililerde kür sağlayan bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda HKHN sonrası kemik kitlesini etkileyen faktörler arasında kronik GVHH gelişimi ve evresi, steroid kullanım süresi ve dozu, siklosporin kullanım süresi ile serum 25-OH D vitamini düşüklüğü yer almaktadır. Ancak çalışmamızda bu faktörler ile KMD veya 25-OH vitamin D düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın daha büyük hasta gruplarında yapılması daha kesin sonuçlar elde etmemizi sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre nakli, talasemi, kemik kitlesi

Tablo 1. Kök hücre nakli yapılan ve yapılmayan talasemi hastalarında KMD ve 25-OH vitamin D düzeylerinin dağılımı

	HKHN yapılan (n=20) Nakil öncesi	HKHN yapılan (n=20) Nakil sonrası	H KHN yapılmayan (n=20) İlk değerlendirilme	H KHN yapılmayan (n=20) 1. yıl
KMD Z skor (ortalanca, aralık)	-1,95 (-4,1, -0,5)	-1,7 (-4,3, 0,4)	-1,22 (-3,5, 0,7)	-1,8 (-1,95, -1,49)
25-OH vitamin D (ng/dL) (ortalanca, aralık)	15,8 (8-81)	21 (14-36,7)	11 (6-26)	17,6 (11-35)

Abstract: 346

SS-020

ERİŞKİN HASTALARDA HAPLOİDENTİK VE HLA EŞ ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARIN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. Demet Çekdemir¹, Cengiz Bal², İmran Dora¹, Bekir Koşan¹, Eda Er¹, Banu Sarıtaş¹, Neslihan Meriç¹, Emel Gücyener¹, Nurdan Kara¹, Türkan Özdaş¹, Serap Kural¹, Neslihan Tiryaki¹, Besire Virdil¹, Meral Şengezer¹, Zafer Gülbaş¹.

¹Anadolu Sağlık Merkezi, Kemik İliği Nakil Merkezi, Kocaeli, ²Osmangazi Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

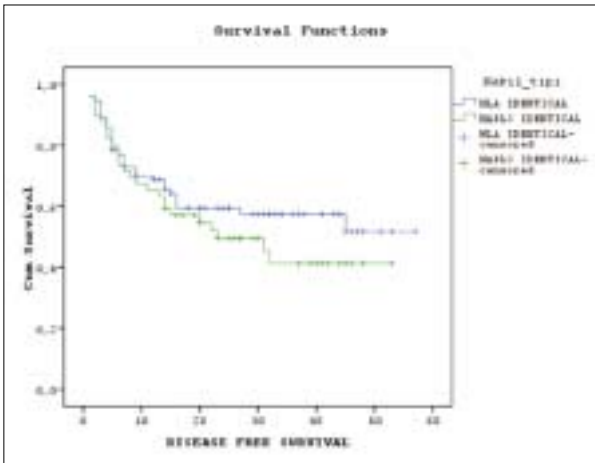
Giriş: Birçok hematolojik malignite için HLA eş akraba donörden allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılması yaygın şekilde kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. Ancak olguların yalnızca %30-50'si HLA eş akraba donöre sahiptir. Bu nedenle tam uyumlu donörü olmayanlara akraba dışı donörden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

Materyal-Metod: Temmuz 2010 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında remisyonunda olan, allojeneik HKHN yapılan 123 akut lösemi tanılı hastanın verileri analiz edildi. T hücre depresyonu yapılmadı. Hastalara ait karakteristik özellikler Tablo 1'dedir.

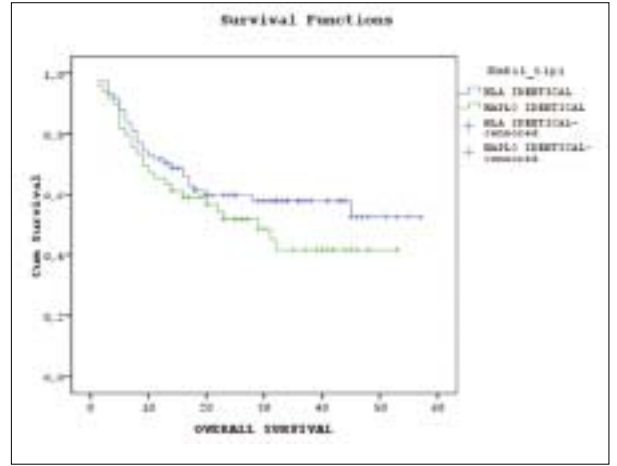
Bulgular: Gruplardaki hastaların karakteristik özellikleri benzerdi (Tablo 1). Ortanca takip süresi Haploidentik HKHN grubu için 20 (7.5-33.5) ay HLA eş HKHN grubu için 20 (9-36.3) aydı. Hastaların %96.7'sinde engraftman gerçekleşti. Ortanca nötrofil ve trombosit engraftman süreleri haploidentik grupta HLA-eş gruba göre daha uzundu. Haploidentik grupta, HLA-eş gruba oranla dökümanite edilmiş viral enfeksiyon sıklığı daha fazla idi (sırasıyla %81.6 vs %45.9, $p<0.001$). Ortanca yatış süresi haploidentik grup için 35 gün iken HLA-eş grupta 28 gün idi ($p<0.001$). Grupların relaps ve mortalite (100 günlük, 1 yıllık, 2 yıllık ve 3 yıllık) oranları benzerdi. Haploidentik HKHN ve HLA Eş HKHN grupları arasında, Hastaliksız Yaşam ($p=0.65$) ve Tüm Yaşam ($p=0.43$) açısından fark bulunmamıştır. Klinik sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

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

Anahtar Kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli



Şekil 1.



Şekil 2.

Tablo 1. Hastaların genel karakteristik özellikleri

Değişkenler	Haploidentik (n=49)	HLA-Eş (n=74)	p değeri
Yaş ¹	36.3±12.2	38.2±11.3	0.40
Cins (K/E)	18/31	34/40	0.41
Tanı (AML/ ALL)	39 (%79.6)/ 10 (%20.4)	48 (%64.9)/ 26 (%35.1)	0.12
Kök hücre ² (miü/kg)	7.7 (6.2-9.5)	6.1 (5.1-7.8)	<0.01

¹; ortalama, ²; ortanca (%25-%75)

Tablo 2. Klinik sonuçlar

Değişkenler	Haploidentik (n=49)	HLA-Eş (n=74)	p değeri
Nötrofil engraftman süresi, gün (range) ¹	18 (16.75-21)	16 (14-19)	0.001
Trombosit engraftman süresi, gün (range) ¹	17 (15-24.5)	15 (13-19)	0.006
Yatış süresi, gün (range) ¹	35 (28-50.5)	28 (24-33.25)	<0.001
Dökümanite Bakteriyel enfeksiyon	15 (%30.6)	22 (%30)	1
Dökümanite Viral enfeksiyon	40 (%81.6)	34 (%45.9)	<0.001
CMV Virüs	37 (%75.5)	26 (%35.1)	<0.001
BK Virüs	18 (%36.7)	15 (%20.3)	0.07
Akut GVHD	42 (%85.7)	52 (%70.3)	0.08
Akut GVHD ≥2	33 (%67.3)	24 (%32.4)	<0.001
Akut GVHD 3-4	1 (%2.0)	4 (%5.4)	0.65
Kronik GVHD	29 (%64.4)	23 (%33.3)	0.002
Fotoferez gereken GVHD	11 (%22.4)	6 (%8.1)	0.05
Veno-oklüzyon hastalık	2 (%4.1)	1 (%1.4)	0.56
Relaps	16 (%32.7)	28 (%37.8)	0.69
Mortalite (100 gün)	4/49 (%4)	6/74 (%8.1)	1
Mortalite (1 yıl)	17/49 (%34.7)	20/74 (%27)	0.48
Mortalite (2 yıl)	21/41 (%51.2)	21/56 (%37.5)	0.254
Mortalite (3 yıl)	8/19 (%42.1)	13/33 (%39.4)	1
Hastaliksız Yaşam (Ay) ²	28.9±3.2	35.4±2.9	0.31
Tüm Yaşam (Ay) ²	29.7±3.1	36.5±2.8	0.25

¹; ortanca (%25-%75), ²; ortalama

Abstract: 617

SS-021

ÇOCUKLUK ÇAĞI KML OLGULARINDA KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: TÜRK PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÇALIŞMA GRUBU SONUÇLARI.

Serap Aksoylar¹, Volkan Hazar², Elif Unal Ince³, Savas Kansoy¹, Alphan Kupesiz², Gulyuz Ozturk⁴, Taha Ileri², Buket Erer¹, Orhan Gursel⁵, Vedat Uygun⁶, Gulsun Karasu², Fatih Erbey⁴, Mehmet Ertem³, Musa Karakukcu⁷, Emin Kurekci⁵, Akif Yesilpek⁶. ¹Ege Üniversitesi, ²Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Akdeniz Üniversitesi, ⁴Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Antalya, ⁵Ankara Üniversitesi, ⁶Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, ⁷Medikal Park Bahçelievler Hastanesi, ⁸Pediyatrik KHT Ünitesi, İstanbul, ⁹GATA, ¹⁰Pediyatrik KHT Ünitesi, Ankara, ¹¹Bahcesehir Üniversitesi, ¹²Pediyatrik KHT Ünitesi, Antalya, ¹³Erciyes Üniversitesi, ¹⁴Pediyatrik KHT Ünitesi, Kayseri

Amaç: Erişkin yaş Kronik Myelositer Lösemi (KML) olgularında Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin (TKI) tedaviye girmesinin ardından allojenik kök hücre transplantasyonunun (KHT) tedavideki öncelikli yeri değişmiştir. Çocukluk yaş grubunda ise, allojenik kök hücre transplantasyonu halen öncelikli bir tedavi yöntemidir ve olası erken ve geç yan etkileri, uzun süreli prognoz ve yaşam kalitesi üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bu çok merkezli ve geriye dönük çalışmada; ülkemizde KML tanısıyla allojenik KHT yapılan olguların; transplantasyon özellikleri, hastalık durumları, uzun süreli prognoz ve yaşam kalitesini etkileyecek komplikasyonların oranını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: KML tanısı ile allojenik KHT yapılmış 18 yaş altı olguların demografik özellikleri, transplantasyon bilgileri, KHT öncesi hastalık durumları, tanıdan sonra geçen zaman ile gelişen akut ve kronik komplikasyonlar, transplantla ilgili ölümler, yaşam oranları ve son remisyon durumları geriye dönük olarak araştırıldı.

Bulgular: Ocak 2000-Agustos 2014 arası 42 KML tanılı çocuğa (19 kız-23 erkek- ortalanca yaş 13 (2- 21 yas), tanıdan ortalanca 15 ay (4 ay-5.5 yıl) sonra 7 farklı pediyatrik merkezde KHT uygulandı. KHT öncesi olguların %95'i ortalanca 12 ay TKI kullanmıştı ve %76'sı (34 olgu) ilk kronik fazda, 8 olgu ise 2. kronik fazda idi. Transplant öncesi olguların %50'sinde tam veya majör moleküler yanıt mevcuttu. Donör 20 olguda kardeş (MSD), 18 olguda akraba dışı (MUD) ve 4 olguda akraba idi. Kök hücre kaynağı %64 olguda kemik iliği, %34 olguda periferik kan ve 1 olguda (%2) kordon kanı idi. Hazırlama rejimi olarak 31 olguda "busulfan+siklofosamid+Etoposid", 8 olguda "busulfan+fludarabin" ve 3 olguda TBI kullanıldı. GVHH profilaksisinde siklosporin tek veya kısa süreli metotreksat veya MMF ile birlikte kullanıldı. İki olgu dışında tüm olgularda donör engraftmanı ve ilk kronik fazda transplant yapılan olguların %80'inde tam moleküler remisyon sağlandı. Engraftman sağlanamayan 2 olguya 2. kez aynı donörden KHT yapıldı. Grade III/IV akut GVHH %19, "extensive" kronik GVHD %14 olguda gözlemlendi. Sekiz olguda (%19) transplantla ilişkili ölümü 4 olguda relaps gelişti. Tüm olgularda uzun süreli (5-10 yıl) yaşam oranı (OS) %66 ve olaysız yaşam oranı (EFS) %60 olarak bulundu. Transplant zamanı (ilk kronik faz %80 -2. kronik faz%50) ile donör (MFD %79-MUD %58) EFS'i anlamlı etkiledi.

Sonuç olarak; Çocukluk çağında KML'de KHT ile hastalık prognozunun iyi, ancak transplantla ilişkili mortalite ve özellikle GVHH oranlarının yüksek olduğu görüldü.

Çocuklarda endikasyon tartışırken; TKI ile izlenen olguların hastalık ve TKI yan etkileri açısından uzun süreli prognozların bilinmesi ve aynı zamanda transplantla ilişkili sorunların azaltılmasını hedefleyen ortak protokollerin oluşturulması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: KML, Çocuk, kök hücre transplantasyonu

Abstract: 143

SS-022

928 ALLOJENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYON HASTASINDA KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.

Erden Atilla¹, Pınar Ataca¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Taner Demirel¹, Hamdi Akan¹, Önder Arslan¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meral Beksaç¹, Osman İlhan¹, Muhit Özcan¹, Günhan Gürman¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Hematolojik hastalıklarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) küratif bir tedavi yöntemidir. Tedavinin etkisi hazırlık rejimiyle birlikte immün aracıklı graft-versus lösemi (GVL) etkisindedir. Donör T hücreler GVL etkisinden ve akut ile kronik graft versus host hastalığından sorumludur (GVHH). Bu çalışmamızda allojenik nakil hastalarında graft versus host hastalığının sağkalm ve nüks ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 1989 ile 2015 yılları arasında nakil ünitemizde takip edilen 928 allojenik nakil hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ki-kare testi ve student's t testi karşılaştırmalarda kullanılmıştır. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: 551 hasta erkek (%59) ve 377 hasta (%41) kadındır. Grubun ortalanca yaşı 34'tür (aralık, 15-71). Tam uyumlu (%66) akraba donörlerden (%85) nakil sıklığıdır. Kök hücre kaynağı olarak 645 alıcıda (%70) periferik kan tercih edilirken, kemik iliği %28 hastada kullanılmıştır. 75 hasta benign hematolojik hastalıklar nedeniyle nakil olmuşlardır. En sık malign hematolojik hastalık tanı konan 366 hastadaki (%39) akut myeloid lösemidir. Nakil öncesi %80 hastaya myeloablatif hazırlık rejimi verilmiştir. %43 hasta akut GVHH, %45 hasta ise kronik GVHH tanısı almıştır. 798 hasta (%86) nakil sonrası engraftman olmuştur: ortalanca nötrofil engraftman günü 16, trombosit engraftman günü 14'tür. Nüks %6 hastada tespit edilmiştir. Genel sağkalm 59 ay ve progresyonsuz sağkalm 33 aydır. Akut GVHH hastalığının genel sağkalm, progresyonsuz sağkalm veya nüks sıklığı ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Kronik GVHH gelişenlerde genel sağkalm gelişmeyenlerden anlamlı olarak uzundur (68.8 ile 56.9, P=0.009). Kronik GVHH gelişenlerde düşük nüks riski ve uzun progresyonsuz sağkalm mevcut iken, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuç: GVHH nakil sonrası önemli bir morbidite nedenidir. Kronik GVHH düşük nüks sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik GVHH gelişenlerde genel sağkalmı iyileşme sağlanmıştır. GVL etkisinin uzamış genel sağkalmıdan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allojenik Kök hücre nakli, graft versus host

Abstract: 323

SS-023

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA KEMİK METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Dilek

Gürlek Gökçebay¹, Fatih Azık¹, Cengiz Bayram¹, Arzu Yazal Erdem¹, Zekai Avcı¹, Pamir Işık¹, Neşe Yaralı¹, Fatma Demirel², Bahattin Tunç¹, Namık Özbek¹. ¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji, Ankara, ²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, Ankara

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) öncesinde kullanılan sitotoksik ilaçlar, total vücut ışınlaması (TVI), nakil sonrasında ise immunosupresif ilaçların kullanımını, fiziksel inaktivite, güneş maruziyetinin azalması, D vitamini eksikliği ve vücut kitlesinde azalmaya gibi faktörler kemik kitlesinde azalmaya yol açarlar. Çocukluk çağı total kemik kitlesinin %95'inin kazanıldığı dönemdir. Ancak HKHN öncesindeki dönemde de hasta çocuklarda büyüme-gelişme geriliği ve beslenme yetersizliğinin sık olması nedeniyle kemik metabolizması değişiklikleri önem kazanmaktadır.

Amaç: Bu çalışma çocuklarda HKHN'nin kemik metabolizması üzerine olan geç yan etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

Sonuçlar: Nisan 2010- Temmuz 2015 tarihleri arasında hastanemizde HLA uyumlu akraba donörden HKHN yapıldıktan sonra 2 yılını tamamlamış 77 hastanın, nakil öncesi ve sonrası yaşa göre lomber bölge kemik mineral dansitometri (KMD) ve 25-OH vitamin D değerleri geriye dönük olarak incelendi. Nakillerin 6'sı otolog (%7), 71'i (%93) allojeneikti. Hasta demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hastaların nakil öncesi KMD Z skorları ile nakil sonrası 6. ay ve 1. yılda Z skorları arasında fark saptanmazken, nakil öncesine göre nakil sonrası 2. yılda KMD Z skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla, ortalama -1,6±0,9 ve -1,17±1,23, p=0,003) (Tablo 2). Nakil öncesi ile sonrası D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Akut veya kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimi, hipotiroidi veya steroid kullanımı ile nakil sonrası 25-OH vitamin D düşüklüğü veya osteoporoz sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak nakil sırasında yaş>10 olanlarda ve erkeklerde 1. yılda KMD Z skorunun daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, p=0,001 ve p= 0,026). Ayrıca hipogonadizmlili hastalarda 2. yılda, hazırlık rejiminde TVI kullanılan hastalarda ise 6. ayda 25-OH vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla, p>0,001 ve p=0,002).

Tartışma: HKHN öncesinde çocuklarda yaşa göre KMD düşüklüğü sıklığı %16, 25-OH vitamin D düşüklüğü ise %66 oranında bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kemik kitlesindeki düşüşün nakil sonrasında en fazla 6. ayda olduğu belirlenmiştir. Patogenezi meyeloblastik tedavinin kemik iliğindeki osteoprogenitör hücrelere zarar vermesi sonucu artmış kemik rezorbsiyonundan bahsedilmektedir. Ayrıca GVHH gelişimi ve evresi, steroid kullanım süresi ve dozu, siklosporin kullanım süresi ile serum 25-OH D vitamini düşüklüğünün de kemik kitlesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Nakil sonrası 1. yıldan itibaren kemik kitlesinde artış başlamaktadır. Çocuklarda HKHN sonrası kemik kitlesi değişiminde besinlerle D vitamini ve kalsiyum alımının da rolünün araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre nakli, çocuk, kemik dansitesi

Tablo 1. Kök hücre nakli yapılan hastaların demografik özellikleri

Yaş (ortalama yıl, aralık)	8,8 (0,5-19)
Kız/erkek	31/46
Tanı	
Malign	30 (%40)
Non-malign	47 (%60)
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	64 (%83)
Periferik kan	11 (%14)
Kemik iliği-kordon kanı	2 (%3)
Hazırlama rejimi	
Busulfan içeren	55 (%71)
TVI içeren	9 (%11)
Verilen üründeki CD34+ hücre sayısı (ortalama, 106/kg)	3,76 (0,6-12,7)
Verilen üründeki çekirdekli hücre sayısı (ortalama, 108/kg)	4,6 (0,7-12)
Nötrofil engraftmanı (ortalama gün, aralık)	15 (9-42)
Platelet engraftmanı (ortalama gün, aralık)	23 (9-65)

Tablo 2. Nakil öncesi ve sonrasında ortalama KMD Z skor ve 25-OH D vitamini düzeyleri

	Nakil öncesi	6. ay	12. ay	24. ay
KMD Z skor (ortalama±SD)	-1,8±1,08	-1,7±1,2	-1,6±1,3	-1,19±1,18
25-OH vitamin D (ng/dL) (ortalama±SD)	24,1±25,9	19,7±9,9	21,6±10,5	26,9±17,4

Tablo 3. Nakil öncesi ve sonrasında KMD Z skorlarına göre hasta sayılarının dağılımı

KMD Z skor	Nakil öncesi n=58 (%)	6. ay n=38 (%)	12. ay n=63 (%)	24. ay n=57 (%)
<-2 SD (osteoporoz)	26 (44,8)	12 (31,5)	21 (33,3)	8 (14)
-2 -1 SD (ostopeni)	21 (36,2)	9 (23,6)	22 (34,9)	24 (42,1)
>-1 SD	11 (61)	17 (44,9)	20 (31,8)	25 (43,9)

Abstract: 665

SS-024

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU (HKHT) ENGRAFTMAN DÖNEMİNE KADAR OLAN SÜREÇTE GÖRÜLEN GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ: KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME.

Safiye Koçulu¹, Fehmi Hindilerden², Hasan Sami Göksoy², Serkan Güvenç³, Esin Çevik¹, Mehtap Üçer⁴, Tülay Özçelik², Mutlu Arat¹. ¹Istanbul Bilim Üniversitesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul, ²Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesi, İstanbul, ³Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ⁴Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Febril nötropeniden sorumlu başlıca etkenler gram pozitif olarak koagulaz-negatif Staphylococcus, Staphylococcus aureus ve enterococcus spp; gram negatif olarak ise Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp, Pseudomonas aeruginosa'dır. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) öncesi uygulanan miyelo-ablatif yüksek doz tedavinin sonucu gelişen mukozit bakteriyemi riski artmaktadır. Kinolon profilaksisine rağmen kemoterapiye sekonder mukozal hasar oluşan gastrointestinal sistem kökenli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar ön plana çıkmaya başlamıştır.

Amaç: Tek merkezde HKHT sırasında gelişen gram negatif bakteriyemilerin geriye dönük analizi, üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılığı, ve direnç özelliklerinin karşılaştırılması.

Hastalar: Hastanemiz HKHT Ünitesi'nde 01.08.2010 tarihi ile 01.03.2015 arasında 475 hastaya HKHT yapılmıştır. Yetmiş yedi hastada (nakil yapılan 475 hastanın %16,2'si) toplam 84 gram negatif bakteriyemi atağı saptanmıştır. Kan kültüründe üreme olan hastaların 40'ü otolog, 24 allojenik, 10'u akraba dışı ve 3'ü haploidentik nakil idi. Kan kültüründe üreme zamanı nakil sonrası ortalama 7,6±6,8. (1-37) günlerde olmuştur. En sık üreyen ilk üç bakteri *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*'dır (Tablo 1).

Tüm üreyen gram negatif bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) (+) oranı %35,7 (n:30) Karbapenamaz (KP) (+) %7,1 (n:6) antibiyotik duyarlılığı; İmipenem, meropenem %85,7 (n:72) siprofloksasin %44 (n:37), *E.coli*'de GSBL(+) oranı %54,3, KP (+) %0 iken *K.pneumoniae*'de GSBL(+) oranı 43,5, KP (+) %8,7 dir. En sık üreyen ilk üç bakterinin antibiyotik duyarlılık oranı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma: HITIT-II çalışmasında *E.coli* GSBL(+) %42 *K.pneumoniae* GSBL(+) %41 *P.aeruginosa* imipenem %70, piperasilin-tazobaktam %82 duyarlı bulunmuştur. GSBL (+) Enterobacteriaceae üyelerine bağlı infeksiyonların oranının artması sonucunda karbapenemler tedavi için daha sık tercih edilmeye başlamıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemler kolleral hasar yaparak dirençli suşların seleksiyonuna neden olmaktadır. Genel insidansa göre GSBL(+) lik oranımızın daha yüksek olması ve karbapenamları daha sık kullandığımızdan *P. aeruginosa* suşlarında karbapenam direnci hastanemizde daha fazla saptanmıştır. bizim insidansın belirtilmesi, Gram-negatif bakteriyemileri halen önemli bir komorbidite oluşturmaktadır. Hastaneden taburcu edilen hastaların %50'sinde 3 ay boyunca KPC-Üreten *K.pneumoniae* taşıyıcılığının devam ettiği biliniyor. Karbapenamaz yapan suşların artması, buna bağlı elimizde son seçenek olarak bulunan kolistin sık kullanımı ve direnç gelişimi kaçınılmazdır. Elimizde yeni antibiyotiklerinde bulunmadığı göz önüne alınırsa karbapenam kullanımından kaçınılmalı, hastane florasının saptanması için düzenli sürveyans çalışmaları yapılmalı, akılcı ilaç kullanımı ile uygun empirik tedaviler başlanmalı, kültür sonuçlarına göre deeskalasyon yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre nakli, gram negatif bakteriyemi

Tablo 1.

	n	%
<i>Escherichia coli</i>	35	41,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	27,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	17,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	3,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,2
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,2
Diğer	2	2,4

Tablo 2.

	<i>E. coli</i> %(n:35)	<i>K.pneumoniae</i> %(n:23)	<i>P. aeruginosa</i> %(n:15)
Ampisilin-sulbaktam	17,1	21,7	
Amoksisilin-Klavulonat	20	21,7	
Sefuroksim-NA	34,3	39,1	
Seftriakson	42,9	47,8	
Seftazidim	42,9	47,8	100
Sefepim	62,9	43,5	46,7
Sefaperazon-sulbaktam	60	56,5	40
Piperasilin-tazobaktam	60	43,5	46,7
Ertapenem	100	87	
İmipenem	100	91,3	40
Amikasin	80	87	60
Gentamisin	71,4	60,9	46,7
Siprofloksasin	22,9	56,5	46,7
Trimetoprim-Sulfometaksazol	8,6	26,1	
Tigesiklin	100	100	
Kolistin	100	100	86,7

Abstract: 574

SS-025

DONDURULMUŞ KORDON KANI İLE YAPILAN NAKİLLERDE HÜCRESEL CANLILIK VE KAYIP ORANLARI. Gülsün Karasu¹, Vedat Uygun², Mediha Kazık Akcan³, Suar Çakı Kılıç¹, Hayriye Daloğlu², Seda Öztürkmen², Alphan Küpesiz³, Zeynep Dinçer², Kübra Uzun¹, Pınar Kurt Hoş³, Volkan Hazar³, Akif Yeşilipek¹. ¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Medicalpark Hastanesi, ²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Medicalpark Hastanesi, Antalya, ³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

Amaç: Kök hücre kaynağı olarak kordon kanının (KK) kullanıldığı hematopoetik kök hücre nakillerinde (HKHT), diğer bilinen faktörlere ek olarak, başarıyı etkileyen önemli bir faktör de dondurulmuş hücrelerin eritildikten sonraki sayısı ve canlılığıdır. Bu çalışmada; akraba dışı KK nakli yapılan olgularda kullanılan ürünlerdeki, eritme sonrası hücre kayıpları ve canlılık oranlarının belirlenmesi ve canlılık oranlarının saklanma süreleri yönünden karşılaştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2005-Mart 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Mart 2011- Ağustos 2015 Tarihleri arasında Göztepe ve Antalya Medicalpark Hastaneleri Pediatrik kemik İliği Nakil Merkezlerinde ekibimiz tarafından gerçekleştirilen akraba dışı KK nakillerinde kullanılan 107 akraba dışı KK ünitesi retrospektif olarak değerlendirildi. 107 ünite 106 transplantta kullanıldı, 1 hastaya çift KK ile transplant yapıldı.

Sonuçlar: Ürünlerin saklanması ile kullanılması arasında geçen süre median 42 ay (aralık 2-130ay) olarak bulundu. Kordon kanı bankalarından bildirilen median toplam çekirdekli hücre (TNC) sayısı 18,3 (aralık: 2,4-69,0) x10⁷/kg iken transfüzyon öncesi değerlendirmede hesaplanan median TNC sayısı 11,8 (aralık: 1,5-50,2) x10⁷/kg olarak bulundu. Median canlılık oranı %86 (aralık: 15-100) idi. Toplam çekirdekli hücrelerdeki kayıplar açısından

uygulanmasının hipotiroidi görülme sıklığı üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Dislipidemi nakil öncesinde 26 hastada saptandı (%33,7), HKHN sonrası 3. ayda 35'e (%45,5) yükseldiği; kolesterol ve trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,046$). Kolesterol düzeyinin 6 ve 12. aylarda nakil öncesine göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,014$, $p=0,015$) (Tablo 2). Nakil sonrası trigliserid, kolesterol yüksekliği veya dislipidemi ile kronik GVHH, steroid kullanımı, hazırlama rejiminde busulfan veya TVI kullanılması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Glukoz metabolizması değişiklikleri incelendiğinde 1 hastada nakil sırasında akut GVHH nedeni steroid kullanımına bağlı diabet gelişmesi nedeniyle insulin kullanıldı. Nakil sonrası 12 (%15,5) hastada bozulmuş glukoz toleransı saptanarak endokrinoloji takibine alındı. Bozulmuş glukoz toleransı ile kronik GVHH, steroid kullanımı, hazırlama rejiminde busulfan veya TVI kullanılması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nakil sonrası ortanca 1. yılda kızların 9'unda (%29) ovaryan yetmezlik saptanarak hormon replasman tedavisi başlandı. Ovaryan yetmezlik hazırlama rejiminde TVI, busulfan veya siklofosfamid kullanımı arasında ilişki saptanmazken, nakil yaşı >10 olan kızlarda ovaryan yetmezlik sıklığının arttığı saptandı ($p=0,003$).

Tartışma: Yapılan çalışmalarda çocuklarda HKHN sonrası hipotiroidi riski %30, glukoz ve lipid metabolizma değişiklikleri %23,1, puberte gecikmesi %57 oranında bildirilmiştir. Çocukluk çağında HKHN sonrası endokrinolojik komplikasyonlar hakkında yapılan az sayıda çalışma vardır. Büyümenin devamı nedeniyle çocukların geç yan etkiler açısından düzenli multidisipliner takibi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre nakli, çocuk, endokrin komplikasyon

Tablo 1. Kök hücre nakli yapılan hastaların demografik özellikleri

Yaş (ortalama yıl, aralık)	8,8 (0,5-19)
Kız/erkek	31/46
Tanı	
Malign	30 (%40)
Non-malign	47 (%60)
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	64 (%83)
Periferik kan	11 (%14)
Kemik iliği-kordon kanı	2 (%3)
Hazırlama rejimi	
Busulfan içeren	55 (%71)
TVI içeren	9 (%11)
Verilen üründeki CD34+ hücre sayısı (ortanca, 106/kg)	3,76 (0,6-12,7)
Verilen üründeki çekirdekli hücre sayısı (ortanca, 108/kg)	4,6 (0,7-12)
Nötrofil engraftmanı (ortanca/gün)	15 (9-42)
Platelet engraftmanı (ortanca/gün)	23 (9-65)

Tablo 2. Nakil öncesi ve sonrasında lipid metabolizması değişiklikleri saptanan hastaların dağılımı

	Hiperkolesterolemi n (%)	Hipertrigliseridemi n (%)	HDL düşüklüğü n (%)	Dislipidemi n (%)
HKHN öncesi	5 (6)	13 (16,8)	16 (20,7)	26 (33,7)
3. ay	4 (5)	27 (35)	18 (23,3)	35 (45,5)
6. ay	9 (11,6)	12 (15,5)	5 (6)	17 (22)
9. ay	5 (6)	8 (10,3)	4 (5,1)	9 (11,6)
12. ay	10 (12,9)	7 (9)	3 (3,8)	13 (16,8)

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

Abstract: 368

SS-028

NON-SELEKTİF COX İNHİBİTÖRÜ İNDOMETAZİN İLE SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRÜ NS-398'İN BORTEZOMİB İLE KOMBİNASYONUN U266 MYELOMA HÜCRE HATTI ÜZERİNE OLAN SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İN VİTRO KARŞILAŞTIRILMASI. Ahmet Kerim TÜRESİN¹, Hatice Terzi², Ahmet Altun³, Muhammet Mücahit Çiçek³, Füsün Gültekin¹, Serdal Korkmaz⁴, Mehmet Şencan². ¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, ³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas, ⁴Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri

Amaç: Multipl Myeloma (MM), yeni ajanlarla yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli gibi tedavi modalitelerine rağmen tamamen kür sağlanamayan bir malignitedir. Birçok solid tümörde Cyclooxygenase 2 (COX-2) nin, kanser büyümesini aktif olarak desteklediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. MM'da COX-2 ekspresyonu oranı hakkında veriler değişken olmakla birlikte, COX-2 eksprese eden myeloma hücrelerinin terapötik hedef olma ihtimali yüksektir. Biz de çalışmamızı non-selektif COX İnhibitörü indometazin ile selektif COX-2 inhibitörü NS-398'in borteozomib ile kombinasyonun Myeloma hücre hattı üzerine olan sitotoksik etkilerinin in-vitro karşılaştırılmasını amaçladık.

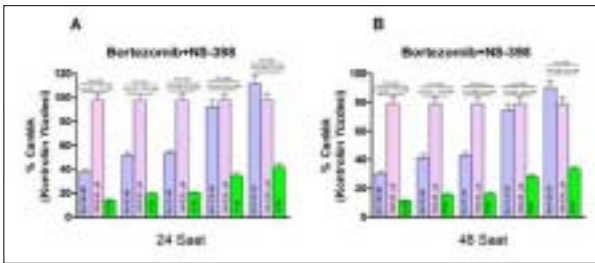
Materyal ve metod: Çalışmada ATTC (American Type Cell Collection)'dan temin edilen sağlıklı hücreler Myelom (U266) hücre hatları kullanılmıştır. U266 myelom hücreleri ise RPMI 1640 medium içerisine %10 FBS (Fetal Bovine Serum) ve %1 de penisilin streptomisin katılması ile elde edilen hücre kültürü medium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

Bulgular: Çalışmamızda hem selektif COX-2 inhibitörü olan NS-398 in hem de non selektif COX inhibitörü olan indometazinin konsantrasyona bağımlı olarak *in vitro* ortamda U 266 myelom hücre hattında sitotoksik etkilerini gözlemledik. İndometazinin sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu fakat selektif cox-2 inhibitörü NS-398 ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını saptadık. Borteozomib de beklenildiği üzere, COX inhibitörlerine benzer şekilde, konsantrasyonuna bağlı bir şekilde MM hücre hattında sitotoksik etki meydana getirdi. Borteozomibin hem NS 398 hemde indometazin ile yapılan kombinasyonları, bu ajanların tek başlarına

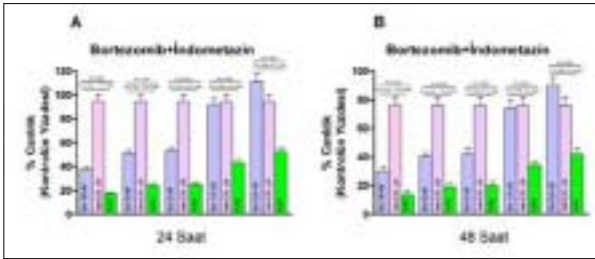
meydana getirdikleri sitotoksik etkiden daha güçlü bir sitotoksik etki meydana getirmiştir. İndometazin, etkisiz olduğu konsantrasyonlarda, bortezomib ile kombine edildiği takdirde, bortezomibin tek başına olan sitotoksik etkisini 4 kat artırdığı gözlenmiştir. Hem bortezomib hem de COX inhibitörlerinin düşük konsantrasyonları kombine edildiğinde, tek başlarına sitotoksik etki meydana getirmeyen bu kombinasyonların, birlikte güçlü bir sitotoksik etkinlik meydana getirdikleri görülmüştür.

Sonuç: Multipl Myeloma tedavisinde yeni ajanlara ihtiyaç olduğu bir gerçektir. COX-2 ekspresyonu myeloma hastarında prognozu negatif olarak etkilemektedir. Bizde çalışmamızda, COX-2 inhibitörlerinin, bortezomib gibi konvansiyonel tedavide kullanılan ilaçların etkinliklerini anlamlı şekilde artırabildiğini ve bu ilaçların klinik pratikte daha düşük dozlarda uygulanarak yine de klinik etkinlik sağlanabileceğini gösterdik. Bu durum ajanların yan etkilerini de azaltacaktır. Çalışmamızda gösterdiğimiz kombinasyon ve benzer kombinasyonlar Myelom tedavisinin geleceğini şekillendiren umut verici yaklaşımlardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Myeloma, COX, Sitotoksisite



Şekil 1.



Şekil 2.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

Abstract: 269

SS-029

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALI KLİNİĞİNDEKİ VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYONU VE İLİŞKİLİ ETMENLER: 2015 YILI GÜNCELLEMESİ. Elif Gülsüm Ümit¹, Figen Kuloglu², Ahmet Muzaffer Demir¹. ¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Giriş: Vankomisin dirençli enterokok (VRE), sıklığı giderek artan ve tedavisi güç olan hastane kökenli infeksiyon etkenlerindedir. Hastanede yatmak, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve immüno-supresyon varlığı VRE kolonizasyonu için majör risk faktörlerindedir.

Amaç: Çalışmamızda VRE kolonizasyonu için önemli olabilecek risk faktörü ve hastaların özellikleri ile kolonizasyon arasındaki ilişkileri değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Ağustos 2012 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında fakültemiz Hematoloji kliniğinde yatan ve VRE anal kolonizasyonu saptanan 66 hasta çalışmaya alındı. VRE açısından düzenli surveyans yapılmakta olduğundan VRE pozitifliği saptanan hastaların demografik verileri ve birincil hastalıklarına ilişkin veriler dosyalarından kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 28'i kadın, 38'i erkek idi. Yaş ortalaması 58.7 (19-85) idi. Akut myeloid lösemi (AML), Lenfoma ve multipl myelomlu hastalarda daha sıklıkla VRE kolonizasyonu olduğu gözlemlendi. Hastaların %42.4'ünde önceye ait gastrointestinal şikayetler mevcuttu. Hastaların 27'sinde (%40.9) nekrotizan enterokolit gözlemlendi. Hastaların 46'sında (%69.7) hipogamaglobulinemi mevcuttu. Hastaneye yatış sayısı ele alındığında hastaların %48.5'inde ilk yatışta VRE kolonizasyonu saptanırken bu sıklığın yatış sayısı ile ilişkili olmadığı gözlemlendi. Performans durumu değerlendirildiğinde 7 hasta ECOG 1 (%10.6), 13 hasta 2 (%19.7), 46 hasta ise ECOG 3-4 idi (%69.7). 16 hastanın (%24.2) Karnofsky performans skoru %50 ve üzeri iken, 28 hastanın (%42.4) 20 ve altı idi. Hastaların %69.7'sinin remisyonunda olmadığı gözlemlendi.

Sonuçlar: VRE kolonizasyonu, hematoloji/onkoloji kliniklerinde hızlı yayılan ve kontrol altına alınması güç bir problemdir. Hastaneye yatış sayısından ziyade, tanı sırasında hipogamaglobulinemi bulunması, performansın düşük olması ve remisyonla girmemek kolonize olmaya ilişkin risk faktörüdür. Hematolojik maliniteler ve tedavileri seyrinde nötropenik enterokolit ve diyare gibi ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonlar VRE kolonize olan hastalarda daha sıklıkla gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: VRE, Hematolojik malinite

Abstract: 293

SS-030

MULTİPL MİYELOM HASTASINDA STRONGİLOİDES STERCORALIS PULMONER ENFEKSİYONU. Tuba Soysal¹, Birgül Öneç², Emel Çalışkan³, Yusuf Aydın⁴, Tansu Sav⁵, Elif Nisa Ünlü⁶. ¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, ²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Düzce, ³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, ⁴Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Düzce, ⁵Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Düzce, ⁶Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Düzce

Giriş: Strongyloides stercoralis (S. stercoralis) tropikal iklim kuşağında endemik olarak, Türkiye gibi ılıman ülkelerde ise yalnız immüno-suprese hastalarda sporadik olgular şeklinde görülen intestinal bir nematoddur. İmmüno-suprese kişilerde ölüme yol açabilen en önemli helmint enfeksiyonudur. Burada multipl miyelom (MM) tanısıyla tedavi görmekte olan hastada erken tanınarak ciddi seyretmeksizin tedavi edilebilen S. Stercoralise bağlı pnömoni olgusu sunulmuştur.

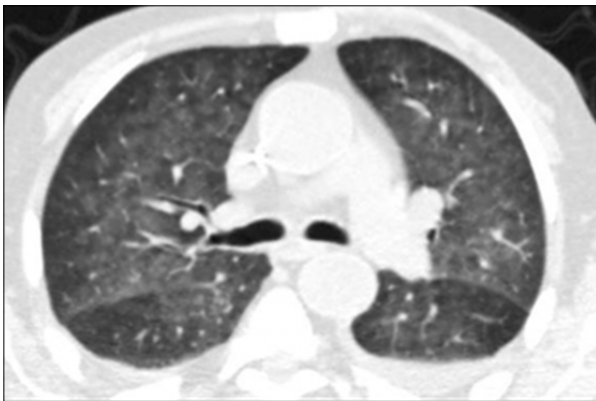
Olgu Sunumu: Refrakter MM tanısı ile 3 yıldır tedavi gören ve üçüncü basamak tedavi olarak lenalidomid + deksametazon (LD) tedavisi almakta olan 78 yaşında erkek hasta, iştahsızlık, yoğun ve koyu kahverengi renkli balgam, hemoptizi şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sol akciğer alt zonda

belirgin olmak üzere bilateral solunum sesleri azalmıştı ve vücudun çeşitli yerlerinde kaşıntıya sekonder eksskorasyon mevcuttu. Pnömoni öntanısı ile yatırılan hastanın İmmunglobulin düzeyleri düşük ve kemoterapi almakta olduğu için immunsupresif kabul edilerek ampirik antibiyotik tedavisi (levofloksasin) başlandı. Balgamda gram ve giemsa boyamayla çoğu polimorfonükleer karakterde yoğun lökositler ve *S. stercoralis* larvaları (Şekil 1) görüldü. Larvalar gaitada saptanmazken kültürlerde patojen balteri üremedi. Akciğer grafisinde belirgin infiltratif görüntü olmamasına rağmen, kontrastsız bilgisayarlı tomografide (BT, Şekil 2) her iki akciğerde subpleval alanların nisbeten korunduğu, alt zonlara doğru azalan yaygın buzlu cam yoğunluk alanlarını ortaya koydu. Strongiloidiaz ilişkili akciğer enfeksiyonu kabul edilerek, albendazol 3 gün 1x400mg, sonrasında 1x200mg dozunda 21 gün ve sekonder immun yetmezlik nedeniyle insan immun globülin (IVIg) tedavisi (400 mg/kg, tek gün) planlandı. Tedavi ile ilk haftanın sonunda hastanın kliniğinde belirgin iyileşme gözlemlendi ve balgam incelemelerinde larvaların tamamen kaybolduğu görüldü.

Tartışma: Strongiloidiyaz, *S. stercoralis*in yol açtığı, erişkin şeklinin insan ince bağırsak çeperinde, larvalarının çeşitli organlarda parazitliği ile ortaya çıkan bir nematod enfeksiyonudur. Enfeksiyon insanda, topraktaki filariform larvanın deriden girmesiyle başlar ancak cilt bulguları genel olarak minördür. Dissemine hastalık gelişiminde humoral immun yetmezliğin önemli rolü olduğu düşünülmektedir ve öksürük, balgam, hemoptizi, dispne gibi semptomlarla kendini gösteren akciğer tutulumu dissemine hastalığın en önemli parçasıdır. Erken müdahale edilmediğinde hastada ciddi pulmoner hemoraji ve solunum yetmezliği gelişebilir. Literatürde multipl miyelom hastalarında 6 strongiloidiyaz bildirilmiştir ve tamamı yoğun bakım ihtiyacı oluşturan ya da fatal seyreden olgulardır.

Sonuç: Strongiloidiyaz immünsuprese kişilerde ölüme yol açabilen en önemli helmint enfeksiyonudur. Bizim olgumuzda erken dönemde balgamda larvaların gösterilmesi ile başlanan hızlı tedavi yanında IVIG tedavisi de hastalığın hafif atlatılmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Strongyloides stercoralis, miyelom



Şekil 1.



Şekil 2.

Abstract: 105

SS-031

FEBRİL NÖTROPENİDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU.
Gönül Aydoğan¹, Gonca Keskindemirci¹, Deniz Tuğcu¹, Ferhan Akıcı¹, Zafer Şalcıoğlu¹, Arzu Akçay¹, Hülya Şen¹, Müge Gökçe¹, Cengiz Bayram¹, Ali Ayçiçek¹, Nuray Aktay Ayaz¹. ¹S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Amaç: Son 30 yılda pediatrik onkoloji hastalarının kür oranlarında önemli ölçüde düzelme olmuştur. Tedavi yoğunlaştıkça enfeksiyöz komplikasyonlar daha önemli hale gelmektedir. <500 nötrofil/mm³ olarak tanımlanan nötropeni, çocukluk çağı kanser tedavisinin en sık ve ciddi yan etkilerinden biridir. Ateşli tüm nötropenik hastaların %12-17'sinde kanıtlanmış bir bakteriyemi veya fungemi mevcuttur. Enfeksiyonlar nedeniyle pediatrik onkoloji hastasında morbidite %30, mortalite ise %1 görülmektedir. Granülosit transfüzyonu (GTX) uzayan nötropenide koruyucu veya tedavi edici olarak potansiyel etkili bir çözüm gibi görünmekte olup morbiditeyle ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalar GTX'in myeloablatif tedaviyi takiben gelişen nötropenik periyodu sınırlandırdığını ve nötropeni komplikasyonlarını, max. CRP seviyesini ve antibiyotik kullanımını azalttığını göstermektedir.

Gereçler ve Yöntem: Kanuni Sultan Süleyman EAH Pediatrik Hematoloji-Onkoloji servisinde 23 hastanın 37 yüksek riskli febril nötropeni atağında yapılan 170 kez granülosit transfüzyonu retrospektif olarak değerlendirildi. Granülosit transfüzyonu hastaların genel durumları, fizik muayene bulguları ve kültür üremeleri göz önüne alınarak mutlak nötrofil sayıları 0-300/mm³ arasında iken yapıldı. Kan grubuna uygun donör bir gece önce çağrılarak onamı alındıktan sonra 8 mg dexametazon i.m. ve 480 mcg G-CSF s.c. uygulandı. 12 saat sonra donörden intermittan akım tekniği ile granülosit ayrılarak hastaya i.v. yolla verildi. Hastaların nötropeniden çıkış süreleri, ateşli gün sayıları, gözlenen yan etkiler değerlendirildi.

Bulgular: Granülosit transfüzyonu yüksek riskli febril nötropenili 23 hastada atak başına 1-27 arasında değişen sayılarda olmak üzere toplam 37 atakta 170 kez yapıldı. Hastaların 8'i kız 15'i erkek idi. Yaşları 6 ay ile 16 yaş arasında değişiyordu. Ürün kalitesi ort. 1.41x10¹⁰;

2,14x10¹⁰/m² bulundu. Hastalarda ortalama ateş düşme zamanı: 6.54 gün ortalama nötropeniden çıkış zamanı 8.15 gün olarak saptandı. Üç hasta yapılan tüm destek tedavilere rağmen eksitus oldu. Bu hastalardan ikisinde enfeksiyonun yanı sıra kontrol altına alınamayan progresif primer hastalık mevcuttu. Bir hasta ise antibiyotik, antifungal ve destek tedavilerine rağmen enfeksiyon nedeni ile kaybedildi. Donörlerde 3 hastada hafif gripal semptom dışında yan etki gözlenmedi. Granülosit transfüzyonu esnasında bir hastada allerjik reaksiyon nedeni ile transfüzyon sonlandırıldı. Başka bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Yapılan çalışmalar granülosit transfüzyonunun myeloablatif tedaviyi takiben gelişen nötropenik periyodu sınırladığını ve nötropeni komplikasyonlarını max. CRP seviyesini ve antibiyotik kullanımını azalttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu bilgiyi desteklemektedir. Bununla birlikte daha büyük çapta kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, granülosit transfüzyonu

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Abstract: 418

OS-032

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ FARKINDALIĞI. Hatice Karpiş Duman¹, Ozan Salim², Orhan Kemal Yücel², Melike Ulubahşi², Hediye Soltekin², Merve Ayçiçek², Erdal Kurtoğlu³, Levent Ündar². ¹Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, ²Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, ³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

Giriş: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) yaşamı tehdit eden, ilerleyici, edinsel genetik bozukluk sonucu oluşan klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Klinik başvuru şekli oldukça çeşitli, tanısı ve tedavisi ise oldukça spesifiktir. Morbidite ve mortalitenin önlenmesi için erken tanı önemlidir.

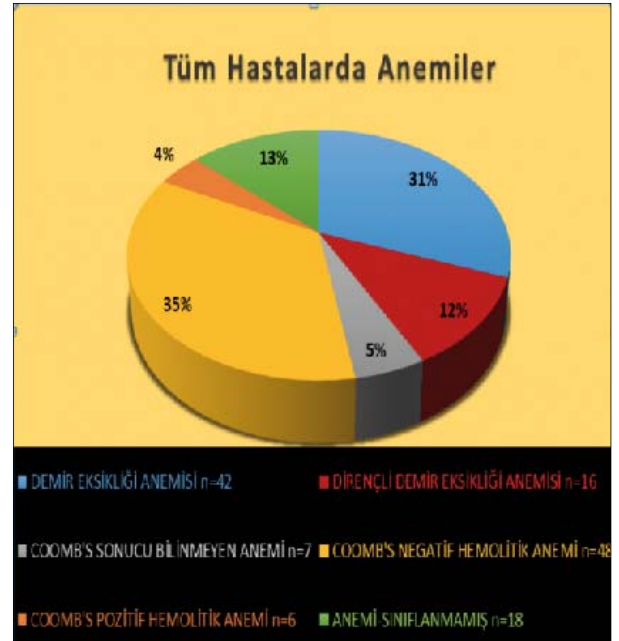
Amaç: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Özel Hematoloji laboratuvarında Floresan Aerolisın (FLAER) kullanılarak akım sitometri yöntemi ile PNH testi çalışılmış hastaların PNH testi istenen klinikler ile olası istem sebeplerinin (semptomlar, klinik ve laboratuvar bulguları) incelenmesi amaçlanmıştır. Çok ender görülen bu hastalığın farklı klinik başvuru şekilleri açısından hekim farkındalığı ve hangi klinikte ne düzeyde farkındalık olduğu değerlendirilecektir. Ayrıca kesin tanı almış olguların sınıflaması ve klinik dökümü yapılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1-94 yaş arası (median yaş 47), 178 erkek (%45,9), 210 kadın (%54,1) toplam 388 hasta alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Özel Hematoloji laboratuvarı akım sitometri (FLAER) sonuçlarına ulaşıldı.

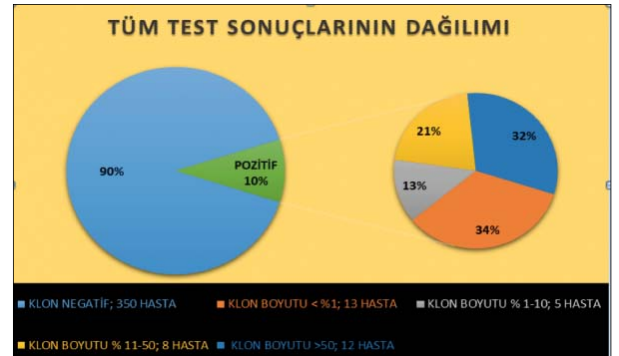
Bulgular: PNH testi istenen klinikler hematoloji (%85), iç hastalıkları (%13) ve diğerleri (genel pediatri, romatoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları ve nöroloji) (%2) şeklindeydi. Tüm hastalar içerisinde %35.3'ünde anemi (şekil 1), %30.7'sinde PNH ile ilişkili semptom, %29.6'sında tromboz, %28.3'ünde kemik iliği yetmezliği, %24.2'sinde anemi dışı sitopeniler ve %5.7'sinde ise renal yetmezlik olduğu görüldü ve olası istem nedenleri olarak yorumlandı. 388 hastanın 38 (9.8)'inde klon pozitifliği bulundu (şekil 2).

Sonuç: İç hastalıkları dışı kliniklerinde, PNH'nin farklı klinik başvuru şekillerine ve endikasyon dışı istemlerin önlenmesine yönelik PNH farkındalık eğitimi, iç hastalıkları kliniklerinde ise bilinç düzeylerine yönelik eğitimler gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: PNH, farkındalık



Şekil 1.



Şekil 2.

Abstract: 498

SS-033

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ İLE PREZENTE OLAN HAX 1 MUTASYONU POZİTİF OLGULAR.

Tuba Hilkay Karapınar¹, Deniz Yılmaz Karapınar², Yeşim Oymak¹, Yılmaz Ay¹, Bengü Demirağ¹, Ayça Aykut³, Hüseyin Onay³, Filiz Hazan³, Yeşim Aydınok², Ferda Özkinay³, Canan Vergin¹. ¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Bölümü, İzmir

Hemofagositik lenfohistiositoz (HLH); sitotoksik T-lenfosit ve natural killer hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma sonucu makrofajların ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerde aşırı artış ve bunlara bağlı ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, tipik biyokimyasal değişiklikler ve kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz görülmesi ile karakterizedir. Ailevi veya edinsel olabilir. Ailevi HLH perforin geni veya sitotoksik granüllerin ekzositozu için önemli genlerde oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada, hastaneye ilk başvurusu HLH atağı ile olan, sonraki izlemlerinde Kostman sendromu tanısı alan 3 hastada izlenen 4 HLH atağı ve HLH atağı ile gelen olası Kostman sendromu tanılı 1 hasta olmak üzere 4 hasta sunulmuştur.

Hastalar ve Yöntem: İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Klinikleri tarafından izlenmekte olan konjenital nötropeni tanılı hastaların retrospektif değerlendirmesi ile çalışma yapılmıştır.

Bulgular:

Kostman sendromu tanılı hastalar: Hastaların hastaneye ilk gelişleri HLH atağı ile olup primer HLH için istenen sintaksin, perforin mutasyonları hepsinde negatifti. UNC13D mutasyon analizi bir hasta hariç tüm hastalarda negatifti. Bir hastada UNC13D geninde (2 numaralı hasta) IVS2 c.154-19 G>A (homozigot) ve IVS21 c.1992+5G>A (homozigot) varyasyonları saptandı. Her iki varyasyon da daha önce bilgi bankalarında kayıtlı polimorfizmdi. Hastaların atak sırasındaki bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Tüm hastalar ataklar sırasında 20 aylıktan küçüktü. Ataklardan sonra izole nötropeninin persiste etmesi üzerine konjenital nötropeni açısından yapılan tetkiklerinde tüm hastalarda homozigot HAX1 mutasyonu (c.130-131 ins A) saptandı. G-CSF tedavisi başlandıktan sonra HLH atağı izlenmedi.

Olası Kostman sendromu tanılı hasta: Bu hasta aynı zamanda 2 numaralı hastanın kardeşiydi ve HLH tedavisinin 7. gününde kaybedildi. Dokuz aylıkken HLH atağı ile hastaneye yattığında kardeşinde daha önceden tespit edilmiş olan UNC13D varyasyonları bu hastada negatif olarak bulundu. Hastanın HLH ile bize başvurmadan önce 2 kez akciğer enfeksiyonu nedeniyle başka birimlerde tedavi edildiği öğrenildi ve o dönemdeki tam kan sayımları incelendiğinde hepsinde nötropeni olduğu görüldü. Kardeşinde homozigot HAX1 mutasyonu da olduğundan bu hastanın eldeki mevcut kan yayma preparatlarından HAX1 mutasyonu çalışılması planlandı ancak örneklerin hiçbirinden genetik analiz çalışılacak şekilde optimal DNA elde edilemedi.

Sonuç: Ailevi HLH otozomal resesif geçişli olup halen daha genetik temeli açıklanamamış vakalar vardır. Literatürde HAX1 mutasyonu ile HLH arasındaki ilişkiye yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. HLH atağı sonrasında izole nötropeninin devam ettiği olgularda erken G-CSF tedavisine başlanmalı ve Kostman Sendromu olasılığı açısından HAX1 mutasyonu çalışılması düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: HAX 1, hemofagositik lenfohistiositoz

Tablo 1. Hastaların HLH atak sırasındaki bulguları

HLH tanı kriterleri	Atak 1 Hasta 1	Atak 2 Hasta 1	Atak 3 Hasta 2	Atak 4 Hasta 3	Atak 5 Hasta Olası Kostman sendromu	
Ateş	+	+	+	+	+	
Splenomegali	+	+	+	+	+	
Sitopeni						
Hemoglobin (g/L)	<90	8.2	7.6	7.5	6.4	6.7
Trombosit (x10 ⁹ /L)	<100	76	80	175	78.9	130
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	<1.0	0.12	0.09	0.08	0.01	0.28
Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi						
Trigliserit (mg/dL)	≥265	357	365	261	310	220
Fibrinojen (mg/dL)	≤150	134	126	90	201	112
Ferritin (μ/L)	≥500	503	697	1296	878	1593
NK hücre aktivite düşüklüğü	+	çalışılmadı	çalışılmadı	çalışılmadı	çalışılmadı	çalışılmadı
Soluble CD25 (U/mL)	≥2400	çalışılmadı	çalışılmadı	çalışılmadı	çalışılmadı	çalışılmadı
Kemik iliğinde hemofaositöz varlığı	+	+	+	+	+	+
Enfeksiyon		Akut EBV	Suçiçeği	Akut CMV	-	S. sapro

HLH: Hemofagositik lenfohistiositoz EBV: Epstein-Barr virus CMV: Sitomegalovirus S. sapro: Staphylococcus saprophyticus

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Abstract: 599

SS-034

BETA TALASEMİ HASTALARINDA KARDİYAK VE HEPATİK MR GÖRÜNTÜLEMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ŞELAYON TEDAVİSİ İLE KORELASYONU.

Zeynep Karakaş¹, Yasin Yılmaz¹, Selime Aydoğdu¹, Serap Karaman¹, Memduh Dursun². ¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Beta talasemi hastalarında demir birikimi açısından kardiyak ve hepatik manyetik rezonans (MR) görüntülemesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, talasemi major ve intermedia tanılı çocuk hastalarda kardiyak ve hepatik MR görüntüleri ile serum ferritin seviyeleri ve şelasyon durumları arasındaki ilişkiyi ele almaktır.

Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinden takipli talasemi major (n=90) ve talasemi intermedia (n=24) tanılı toplam 114 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kardiyak ve hepatik MR görüntülemeleri uzman radyolog tarafından değerlendirildi ve T2* ile R2* değerleri hesaplandı. Hastaların şelasyon

tedavi durumları ile splenektomi durumları kaydedildi. Hastalar, kardiyak T2* bulgularına göre 3 gruba ayrıldı: yüksek riskli grup (T2* MRI <10 ms), orta riskli grup (T2* MRI 10–20 ms) ve düşük riskli grup (T2* MRI >20 ms). MR görüntüleme bulguları ile şelasyon tedavi durumları SPSS ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 24,77±9,87 yıl, ortalama hastalık süresi 21,36±10,11 yıl saptandı. 40 hasta splenektomili idi. Ellidört hasta deferasiroks (DFX), 13 hasta deferiprone (DFP), 6 hasta DFO (deferoksamin), 2 hasta DFO ve DFX, ve bir hasta DFX ve DFP almaktaydı. Ortalama serum ferritin seviyesi 2093 ±1,97 ng/ml idi. Serum ferritin seviyesi ile MR parametreleri karşılaştırıldı ve şu sonuçlar bulundu: Kardiyak T2* değerleri ile zayıf negatif korelasyon (p=0,00, r=-0,35), hepatik T2* değerleri ile orta güçte negatif korelasyon (p=0,00, r=-0,43), hepatik R2* değerleri ve karaciğer demir konsantrasyonu ile güçlü pozitif korelasyon (p=0,00, r=0,61; p=0,00, r=0,77) saptandı. Serum ferritin seviyeleri ile ALT ve AST değerleri arasında da zayıf pozitif korelasyon saptandı (p=0,00, r=0,39; p=0,00, r=0,36). Hepatik T2* değerleri kırk çocuklarda daha yüksek (7,2 vs 4,0 ms; p=0,00), ancak hepatik R2* (296,7 vs 495,8 Hz; p=0,00) ve karaciğer demir konsantrasyonu (9,6 vs 15,8 mg/g; p=0,00) daha düşük saptandı. Serum ferritin (2291 vs 1262 ng/ml; p=0,00) ve karaciğer demir konsantrasyonu (13,8 vs 8,7 mg/g; p=0,00) talasemi major hastalarında daha yüksek bulundu. Şelasyon tedavi durumlarına göre analiz edildiğinde, hepatik T2 değerleri DFX alan hastalarda DFP alanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (6,7 vs 3,9 ms; p=0,04). Serum ferritin seviyesi kardiyak T2* gruplamasına göre orta riskten düşük risk grubuna doğru anlamlı şekilde azalmış bulundu (4038 vs 1758 ng/ml; p=0,00). Karaciğer demir konsantrasyonu yüksek risk gruptan düşük risk gruba doğru anlamlı şekilde azalmış olarak tespit edildi (21 vs 19 ve 11 mg/g; p=0,03 ve p=0,02).

Sonuç: Kardiyak T2* ve Hepatik R2 değerleri serum ferritin ile korele bulundu. Serum ferritin seviyesinin kardiyak T2* değeri ile negatif korelasyonu da göz önüne alındığında, şelasyon tedavisinin tercihi ve planlaması kardiyak T2* ve hepatik R2* bulgularıyla birlikte yapılabileceği öne sürülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: talasemi, kardiyak mrg, hepatik MRG, şelasyon

Abstract: 473

SS-035

ÇOCUKLUK ÇAĞI HEREDİTER SFEROSİTOZ TANISI ALAN OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ. Ali Güngör¹, Neşe Yaralı¹, Ali Fettah¹, İkbâl Ok Bozkaya¹, Abdurrahman Kara¹, Namık Yaşar Özbek¹, Bahattin Tunç¹. ¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Giriş: Hereditör sferositoz (HS) 1/2000-5000 arasında değişen görülme sıklığı ile beyaz ırkta en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir ve kan yaymasında sferositlerin görülmesi ve eritrositlerin artmış ozmotik frajilitesi ile karakterizedir. Bu çalışmada hastanemiz hematoloji bölümünde 2008-2013 yılları arasında takip edilen HS tanılı hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonların incelenmesi planlanmıştır.

Metod: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH Çocuk Hematoloji Bölümüne başvuran ve HS tanısı alan 65 hasta dahil edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı 4,3±4,4 yılı. Kız/erkek oranı 1,09 idi. Tanı yaşı ortalaması hafif ve orta HS'li hastalarda 5-6 yaş iken, ağır HS'li hastalarda 1,5 yaş idi. Hastaların 47'sinde (%72,3) aile öyküsü pozitif saptandı, bunların 45'inde (%95,7) hastalık birinci derece akrabada idi. En sık başvuru şikayeti %73,8 ile sarılıktı. Hastaların başvuru sırasında yapılan fizik muayenelerinde 54 (%83,1) hastada ikter, 46 (%70,8) hastada ise dalak palpabl bulundu. Hastalar laboratuvar verilerine göre sınıflandırıldığında 13'ü (%20) hafif HS, 36'sı (%55,4) orta HS, 16'sı (%24,6) ise ağır HS olarak değerlendirildi (Tablo1). Sınıflama ile hastaların ortalama hemoglobin, retikülosit, Hb/MCHC oranı ve Hb/RDW oranı arasında hafif HS ile orta ve ağır HS arasında anlamlı ilişki saptandı ancak orta HS ile ağır HS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 2). Hastaların takibinde 9 (%13,8) hastada aplastik kriz gelişti. Hiçbir hastada megaloblastik kriz görülmedi. Hastaların 20'sinde (%30,8) safra kesesinde taş saptandı. Hastaların 39'unun (%60) en az 1 kez eritrosit transfüzyonu alma öyküsü vardı 26 hasta hiç eritrosit transfüzyonu almamıştı. Eritrosit transfüzyonu sıklığı ile sınıflama arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,210). Hastaların 13'üne (%20) splenektomi yapılmıştı ve splenektomi yaşı ortancası 8,3 yaş idi. En küçük splenektomi yaşı 5 yaş idi. Splenektomi yapılan tüm hastalara öncesinde kapsüllü bakteri aşılı yapılmıştı. Splenektomi sonrası tüm hastalar penisilin profilaksisine alınmıştı. Hiçbir hastada splenektomi sonrası sepsis veya tromboz görülmemişti.

Sonuç: HS beyaz ırkta en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir. Anemi, sarılık, splenomegali saptanan hastalarda HS akılda tutulmalıdır ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. En sık görülen komplikasyon safra kesesi taşıdır ve bizim hastalarımızın da %30,8'inde safra kesesinde taş oluşmuştu. Bu sebeple HS hastaları özellikle safra taşı oluşumu açısından aralıklı olarak abdominal USG ile takip edilmelidir. Çalışmamızda hastalarımızda HS'ye neden olan eksik membran proteinleri ve bunlara yönelik genetik çalışmalar teknik yetersizlikler nedeniyle araştırılmamıştır. Ülkemizde de sık görüldüğü düşünülen bu hastalıkla ilgili hem tanısal hem de genetik yönden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sferositoz, çocuk, sarılık, splenomegali

Tablo 1. Hereditör sferositozda hastalığın sınıflandırılması

	Hafif	Orta	Ağır
Hemoglobin(g/dl)	11.5-15	8-11.4	6-7.9
Retikülosit (%)	3-6	>6	>10
Bilirubin(mg/dl)	1-2	2-2.5	>2.5
Eritrosit başına spektrin miktan (%)	80-100	50-80	40-60
Splenektomi	Genellikle gerekmez	Ergenlikten önce gerekli	Gerekli- mümkünse 6 yaşa kadar ertelenmeli

Tablo 2. Sınıflamaya göre hastaların laboratuvar değerleri

	Hb (gr/dl) Ortalama ±SD	MCHC (gr/dl) Ortalama ±SD	RET (%) Ortalama ±SD	TB (mg/dl) Ortalama ±SD
Hafif HS	11,07±2,41	36,12±0,77	5,94±2,83	2,59±1,6
Orta HS	8,86±1,94	35,74±1,23	11,3±5,56	3,94±3,51
Ağır HS	7,55±1,78	35,11±1,83	12,37±8,85	5,78±5,01

Abstract: 547

SS-036

BEKLENMEYEN MOLEKÜLER PATOLOJİ GÖSTEREN ÜÇ BETA TALASEMİ OLGUSU: DELESYONEL MUTASYONLAR. Zeynep Karakaş¹, Begüm Şirin Koç¹, Güven Toksoy¹, Serap Karaman¹, Hülya Kayserili¹, Oya Uyguner¹. ¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, ²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul*

Talasemi sendromları en sık görülen monogenik hastalıklardır, hemoglobin zincirlerindeki sentez kusuru sonucu meydana gelirler. Beta talasemi, beta globin zincirinin sentez azlığı veya yokluğu sonucu oluşur. Beta talasemi vakalarının çoğunda saptanan moleküler patoloji nokta mutasyonlardır. Alfa talasemilerde ise delesyonel mutasyonlar görülür. Anemi ve/veya beta talasemi minör klinik bulguları gösteren, DNA dizi analizi ile HBB gen mutasyonları, strip assay ile 21 alfa talasemi mutasyonları saptanmayan 22 pediatri hastası, HBB gen bölgesinde delesyon/duplikasyon açısından araştırıldı. 22 hastanın 3 ünde çeşitli heterozigot mutasyonlar saptandı.

Çeşitli heterozigot delesyonlar gösteren, beta talasemi minör tanısı olan üç olgu sunuyoruz.

Olgu 1: 8 yaşında erkek hasta, demir tedavisine yanıt vermeyen hipkromik mikrositer anemi ile genel pediatri polikliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Laboratuvar bulguları Hb: 10 g/dl, MCV:59 fL, RBC: $5.13 \times 10^6 / \text{mm}^3$, ferritin: 63 ng/ml, HbA2: %3.1 idi. Tartı ve boy 3.persantilin altındaydı. Alfa ve beta talasemi mutasyonu saptanmadı. MLPA tekniği ile genetik olarak yeniden değerlendirildi. DNA dizi analizi ile beta talasemi açısından normal saptanırken, MLPA ile heterozigot delesyon saptandı.

Olgu 2: 2 yaşında erkek hasta, epilepsi nedeniyle takipli olduğu nöroloji polikliniğinden anemi nedeniyle (Hb: 9.8 g/dl, MCV:59 fL, RBC: $5.17 \times 10^6 / \text{mm}^3$) tarafımıza yönlendirildi. Ferritin düzeyi 4.6 ng/ml kadar düşük idi. Demir replasman tedavisi sonrası Hb: 12.1 g/dl, MCV:67 fL, RBC: $5.7 \times 10^6 / \text{mm}^3$, HbF %18.5, HbA2 %2.3, HbA %79.2 saptandı. Alfa talasemi mutasyonu saptanmadı. HBB analizi normal idi, MLPA metodu ile heterozigot delesyon(Gy(AyBo β)0) saptandı.

Olgu 3: 4 yaşında erkek hasta hipokrom mikrositer anemi ile başvurdu. Laboratuvar bulguları Hb: 11.1 g/dl, MCV:63.1 fL, RBC: $5.41 \times 10^6 / \text{mm}^3$, ferritin: 83 ng/ml, HbA %80, HbA2: %3.4, HbF %9.1, HbP2 %3.5, HbP3 %3.7 idi. MLPA metodu ile heterozigot delesyon (Gy(AyBw β)0) saptandı.

Nadir görülen mutasyonların saptanması beta talasemi tarama, genetik danışmanlık ve prenatal tanısı için önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: BetaTalasemi, mutasyon

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

Abstract: 321

SS-037

HEMOFİLİK ARTROPATİ VARLIĞI AZALMIŞ KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ AÇISINDAN BİR RİSK FAKTÖRÜDÜR. Serdar Şahin², Muhlis Cem Ar¹, Sevil Sadri¹, Işıl Erdoğan¹, Ayşe Salihoğlu¹, Tuğrul Elverdi¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören¹, Teoman Soysal¹, Yıldız Aydın¹, Zafer Başlar¹. ¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, İstanbul*

Giriş: Yakın zamanlarda yayınlanan çalışmalar hemofili hastalarının kemik yoğunluğu açısından riskli grupta olduğuna işaret etmektedir. Bu durum azalmış fiziksel aktivite ve karaciğer hastalığı ile ilişkili bozulan D vitamini metabolizmasına bağlanmıştır. Burada erişkin hemofili hastalarında kemik sağlığını etkileyen faktörlerin araştırıldığı devam etmekte olan bir çalışmanın ön sonuçları sunulacaktır.

Araç ve Yöntem: Çalışmaya 29 ağır, 7 orta dereceli Hemofili A ve B hastası dahil edildi. Hasta özellikleri Tablo-1'de verilmiştir. Kanadıkça tedavi alan 2 hasta dışında tüm hastalar profilaktik tedavi alıyordu ve hepsinin 1 veya daha fazla eklemde hemofilik artropati mevcuttu. Hastaların hiç birinde dekompanse karaciğer sirozu yoktu. 11 hastada eklem girişimi öyküsü vardı (RAS veya eklem replasmanı) Hastaların hiç biri vitamin D takviyesi kullanmamaktaydı. Çalışmaya kabul edilen her hastada kemik yoğunluğunu görmek için DEXA ile tarama, biyokimya, vitamin D (25hidroksi vitamin D) kalسيوم, parathormon, alkali fosfataz bakıldı.

Bulgular: Osteoporoz ve/veya osteopeni hastaların 2/3'ünde saptandı. Yirmiyedi hastada (%72) D vitamini düzeyleri 20ng/ml'nin altında idi bu hastaların yarısında ise 10ng/ml'den daha düşüktü. Medyan lomber ve femur T skorları osteopeni düzeyinde (-1.2 and -2.2) idi. Osteoporoz ve vitamin D düzeyleri arasında orta ve ağır hemofili grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak ağır hemofilik hastalarda lomber T skorları düşüktü (p=0.048) Eklem girişimi geçiren hastalarda ise D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.005).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızın ön sonuçları güncel literatürü destekler nitelikte erişkin hemofili hastalarında osteopeni ve osteoporoz sıklığının artmış olduğunu göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen nispeten genç hemofili kohortunun kemik yoğunluğu ve D vitamini düzeyleri yaş uyumlu sağlıklı popülasyondan anlamlı olarak düşüktür. Bu durumun Türkiye gibi çok güneş ışığı alan bir bölgede gözleniyor olması ilginçtir. Eldaki veriler bozulmuş eklem hareket kabiliyeti ile düşük kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir. Azalmış kemik mineral yoğunluğuna yolaçtığı düşünülen en önemli durum hemofilik artropati ile ilişkili azalmış fiziksel aktivitedir. Diğer neden güneşe azalmış maruziyet olabilir. Bu durum hemofilik artropati nedeniyle bu hastaların eve bağımlı hale gelmesi ile açıklanabilir. Bu çalışmada hasta alımı kapanmamıştır. Çalışmanın sonlanması ve hastaların fiziksel, radyolojik ve yaşam kalitesi ile ilişkili sonuçlarının da ortaya çıkması ile hemofilerde kemik sağlığını etkileyen faktörler aydınlatılmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: hemofilik artropati, kemik yoğunluğu, vitamin D

Table 1. Hasta özellikleri (n=36)

Yaş (medyan [aralık])	35 [20 – 55]
Hemofili Tipi (A/B), n	32/4
Genotip (şiddetli/orta), n	29/7
Faktör aktivite düzeyi, % (medyan [aralık])	0.4 [0.1 – 4.2]
Tedavi şekli (profilaksi/talep üzerine)	34/2
Yıllık kanama oranları (medyan [aralık])	4 [1 – 12]
Eklem replasmanı, hasta sayısı (%)	7 (19)
Radyoaktif sinoviektomi, hasta sayısı (%)	7 (19)
Ekleme herhangi bir müdahale, hasta sayısı (%)	11 (30.5)
Lomber T skorları (medyan [aralık])	-1.2 [-5.2 – 1]
Femur T skorları (medyan [aralık])	-2.2 [-3.9 – 0.6]
Vit. D, ng/mL (medyan [aralık])	10.5 [1.3 – 45]
Kalsiyum, mg/dL (medyan [aralık])	9.6 [8.9 – 10.2]
Alkalen fosfat, U/L (medyan [aralık])	91.5 [53 – 177]
Parathormon, pg/mL (medyan [aralık])	39 [20 – 179]
Hemoglobin, g/dL (medyan [aralık])	14.75 [8.9 – 16]
Osteopeni, hasta sayısı (%)	12 (33)
Osteoporoz, hasta sayısı (%)	12 (33)
HBV/HCV/HIV, n	1/11/0

Abstract: 653

SS-038

VALPROİK ASİT TEDAVİSİ ALAN EPİLEPSİ HASTASI ÇOCUKLARDA PROKOAGULAN AKTİVİTE HASTALIĞI. Ozan Koç³, Sebahattin Vurucu¹, İbrahim Eker², Mutluay Arslan¹, Mehmet Saldır³, Oğuzhan Babacan², Orhan Gürsel², Bülent Ünay¹, Faysal Gök³. ¹Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, ²Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, ³Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Valproik asit (VPA) tedavisinin, plateletler ve hemostatik proteinler üzerinde hem pıhtılaşma bozukluğu, hem de pıhtılaşmada artış şeklinde koagülasyon bozukluklarına yol açabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda bu değişikliklerin hemostaz üzerine global etkisini, fonksiyonel ve in vivo hemostazın *in vitro* olarak değerlendirilmesinde halihazırdaki testler arasında en uygun test olan trombin jenerasyon testi ile değerlendirerek, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya genetik epilepsili, sadece valproik asit tedavisi alan, yaşları 1-18 arasında değişen, koagülasyon parametrelerini etkileyecek kronik bir hastalığı olmayan 58 epilepsili hasta çocuğu dahil ettik. Benzer özellikleri taşıyan 50 sağlıklı çocuktan da kontrol grubu oluşturduk. Çalışma ve kontrol gruplarındaki çocukların hemogram (hemoglobin, beyaz küre, trombosit), serum aspartat transaminaz, alanin transaminaz, üre, kreatinin, aktif parsiyel tromplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), international normalized ratio, fibrinojen düzeyi ve trombin jenerasyon testleri çalışıldı. Çalışma grubunda ayrıca serum valproik asit düzeyi çalışıldı. Hemogram, biyokimya, koagülasyon ve serum valproik asit ölçümü testleri hemen, trombin jenerasyon testi için hazırlanan örnekler daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede saklanmak koşulu ile çalışıldı. Çalışma grubunun aPTT (28.3 ± 2,97 sn) ve PT (12.7 ± 1.2) değerleri,

kontrol grubuna göre (aPTT: 31.1 ± 5.7 PT: 13.2 ± 0.89) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p<0.0001, p=0.001, sırasıyla). Çalışma grubunun endojen trombin potansiyeli değeri (1708 ± 420 nM.dk), gecikme zamanı (lag time) (4,23 ± 0.87 dk) ve tepe yüksekliği (peak height) değeri (262 ± 72 nM), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (1260 ± 267 nM.dk, 3.3 ± 0.57 dakika, 237.5 ± 64.8 nM, sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak saptandı (p<0,0001, p<0,0001, p=0,02, sırasıyla). Çalışmamızda elde edilen bu veriler, valproik asit kullanımının hastalarda, genel olarak kabul gören ve özellikle bu tedaviyi almakta olan hastaların cerrahi işlemlerinde endişelere yol açan kanamaya eğilimin aksine, prokoagulan bir eğilim oluşturduğunu göstermiştir. Valproik asitin antikoagulan faktörlerin üretimini azaltıp, koagülasyon faktörlerin üretimini artırarak, aynı zamanda da endotel disfonksiyonu ve homosistein metabolizma bozukluğu oluşturarak prokoagulan eğilim oluşturduğu düşünülmektedir. Bu etkiler, valproik asidin bilinen kanamaya eğilimi artırıcı yönündeki hemostatik değişiklikleri dengeleyerek, net hemostatik etkinin prokoagulan yönde olmasına yol açıyor olabilir. Konu ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit, epilepsi, hemostatik etki

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Abstract: 206

SS-039

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ. Gültekin Pekcan¹, Erden Atilla¹, Pınar Ataca¹, Önder Arslan¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL) en sık görülen erişkin lösemidir. Tedavi seçeneği kısıtlı kötü prognozu olan hastalarda Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) tedavi alternatifidir. EBMT Allojeneik nakli; yanıtız veya pürin analogları sonrasında erken nüks (12 aydan kısa), pürin analogları veya olog kök hücre nakli ile yanıtı ulaşmış hastalarda 24 ay içinde nüks gelişirse veya p53 anomalisi olanlarda önermektedir. Bu çalışmamızda KLL tanısı ile allojeneik nakil yapılan hastalarımızı sunacağız.

Araç ve Yöntem: 2007'den günümüze kadar ünitemizde Allojeneik Kök Hücre Nakli yapılmış 7 KLL (5 E/2K) hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta özellikleri tabloda verilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 47'dir (aralık,40-56). Tanıdan AKHN'ne kadar geçecek süre 46 aydır (aralık, 7-82). AKHN öncesi 7 hastadan 2'si (%59) kemorefrakter, 5 hasta ise (%71) tam remisyonudadır. Bir hasta dışında tüm hastalar indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi almışlardır. 6/7 hasta (%86) tam uyumlu akraba donörlerden kök hücre alırken bir hasta HLA 1 uyumsuz akrabadışı donörden nakil olmuştur. AKHN sırasındaki ortanca CD34 sayısı 5,38x10⁶/kg'dur. Periferik kan hastaların 6/7'sinde (%86) kök hücre kaynağıdır. Hastalara Graft versus Host Hastalığı profilaksisi için siklosporin ve metotreksat verilmiştir. Hastalarda engraftman süresi ortalama 16 gündür (aralık, 6-28). Hastalık yanıtları sırasıyla; 4/7 (%57) tam remisyon, 3/7 (%43) yanıtız, 2/7 (%29) hastada akut graft versus host hastalığı görülürken 3/7 (%43) hasta kronik graft versus host hastalığı tanısı almıştır. Hastaların 4'ü AKHN sonrası ex olmuştur. 3

hasta ise nüks ettikten sonra farklı tedavi modaliteleriyle stabil durumdadır (1 hasta yüksek doz metilprednizolon ve rituksimab, 1 hasta ibrutinib, 1 hasta rituksimab ve bendamustin almıştır). Genel sağkalm 69 aydır (aralık, 19-121).

Sonuç: Yüksek riskli KLL hastalarında AKHN ile uzun süreli ve sürdürülebilir yanıt oranlarına ulaşılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Allojeneik Nakil

Tablo 1. Hasta özellikleri

Yaş (yaş)	Yaş (yaş)	Tanı Tarihi	İlk Tanı	İkinci Sıra Tanı	Üçüncü Sıra Tanı	Dördüncü Sıra Tanı	Beşinci Sıra Tanı	Altıncı Sıra Tanı	Yedi Sıra Tanı	Yaşam Süresi (ay)
1	41	YY	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	49
2	40	K	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	116
3	53	YY	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	57
4	50	K	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	79
5	44	YY	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	69
6	46	YY	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	65
7	52	YY	İB+T1	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	Tanımsız	121

YY: Yaşam Süresi, CY: Siklofosfamid, PL: Fludarabin, RCD: Richter Hastalığı, G: Genel Sağkalm, T1: Total Vücut Işınlama, Y: Yaşam

Abstract: 275

SS-040

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VE SAF ERİTROID DİZİ APLAZİLİ ALTI OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZİN DENEYİMİ. *İşıl Erdoğan Özunal¹, Nurgül Özgür Yurttaş¹, Dilek Keskin¹, Sevil Sadri¹, Selin Berk¹, Fevzi Fırat Yalnız¹, Tuğrul Elverdi¹, Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Muhlis Cem Ar¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Yıldız Aydın¹, Teoman Soysal¹.* *¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Giriş ve Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL), erişkinlerde en sık görülen lösemidir. Saf eritroid dizi aplazisi ise (SEA), doğuştan veya kazanılmış olabilen bir kemik iliği yetmezliğidir. Kazanılmış SEA hematolojik bir hastalık olabilir veya başka bir hastalığa ikincil olarak gelişebilir. Çalışmamızın amacı KLL tanısı ile izlediğimiz ve SEA gelişen hastaların tedaviye yanıtlarını ve sağkalmalarını değerlendirmektir.

Yöntem: Kliniğimizde 2002-2014 arasında KLL tanısı alan ve izlemede SEA gelişen 6 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

Sonuç: Hastaların 4'ü (%67) erkek, ortalama yaş 55'ti (49-76). Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. SEA tanısı tüm hastalarda otoimmün hemolitik anemi (OİHA) dışlanarak ve kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile doğrulanmıştı. KLL tanısından SEA gelişimine kadar geçen ortalama süre 45,5 ay (2-56 ay)'dı. SEA saptandıktan sonra 5 hastaya metilprednizolon (MP) (1 hastaya 0.5 mg/kg, diğer 4 hastaya 1 mg/kg), 1 hastaya MP (1 mg/kg) ile birlikte rituksimab (MP+R) verilmiş ve 4'ü MP, 1'i MP+R alan 5 hastada (%83) yanıt alınmıştı. Bu 5 hastadan 2'si halen tedavisiz izlenmektedir. Diğer 3 hastada izlemede SEA'ya bağlı anemi tekrarlamış ve 2'sine MP verilirken 1 hastaya sık akciğer enfeksiyonu ve hipogamaglobulinemi olduğundan IVIG verilmiş, ardından KLL'de ilerleme nedeniyle FCR verilmiştir. MP alan 2 hastada yanıt elde edilmiştir, IVIG ve FCR alan hastada anemide belirgin derinleşme olmuş, MP+R verilmiş ve yanıt elde edilmiştir. İlk seçenek olarak MP'ye yanıt olmayan hastada IVIG ve siklosporin ile de yanıt olmamış ve izlemede Richter dönüşümü gelişmiştir. Hem Richter'e hem SEA'ya yönelik uygulanan CHOP, RCD, MP+R, İÇE tedavilerine de her iki komplikasyon açısından kalıcı yanıt alınamamış ve hasta duodenal perforasyonu izleyen sepsis ile kaybedilmiştir.

İkinci sıra kortikosteroide yanıt alınan 2 hastadan 1'inde SEA açısından yanıt kalıcı olmuş ancak KLL'de ilerleme nedeniyle FCR başlanmıştır. Diğer olgu ise düşük doz MP (4 mg/gün) ile izlenirken sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle IVIG ve ardından da hastalıkta ilerleme nedeniyle FCR başlanmıştır. Bu hasta dahil olmak üzere çalışmaya alınan 4 hasta sepsis nedeniyle kaybedilmişken 2 hasta tedavisiz izlenmektedir. Tüm hastaların ortalama sağkalmı 82 aydır (9-92).

Tartışma: KLL seyrinde herhangi bir zamanda SEA gelişebilir. SEA tanılı kendi olgu grubumuzda R uygulananmış olgu sayısı azdır. Buna karşılık kortikosteroid içeren rejimlerin daha sık kullanıldığı ve etkili oldukları görülmektedir. Genel prognoz, hastalığın hızlı ilerlemesi veya enfeksiyonlar gibi KLL'ye ikincil diğer komplikasyonlara bağlı olarak değişebilmektedir. Kortikosteroide yanıtız vakalarda IVIG, monoklonal antikorlar ve siklosporin kullanılabilir. KLL'de otoimmün hastalıkların sık görülmesi nedeniyle SEA tanısı konmadan önce OİHA ve ilaç veya enfeksiyonlara bağlı anemi dışlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: KLL, saf eritroid dizi aplazisi

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Özellik/Hasta No	1	2	3	4	5	6
Yaş	49	57	76	53	64	49
Cinsiyet	K	E	E	E	K	E
Tanı sırasındaki evre (Rai/Binet)	I/B	II/B	0/A	II/A	I/A	I/B
Lenfosit (x10 ⁹ /L) (ilk tanı sırasında)	27.9	700	80	12.2	37.1	6.5
Hemoglobin (g/dl) (ilk tanı sırasında)	12.1	11.3	14	14.3	12.4	14.6
Trombosit (x10 ⁹ /L) (ilk tanı sırasında)	167	160	306	176	153	219
Coombs	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Hipogamaglobulinemi	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
del17p	(-)	(-)	(-)	bilinmiyor	(-)	(-)
SEA gelişme zamanı (tanıdan itibaren, ay)	49	20	43	48	2	56
Hemoglobin (g/dl) (SEA tanısı sırasında)	5.5	4.9	4.8	8.3	5.7	8.9
SEA ilk tedavisi	MP	MP	MP+R	MP	MP	MP
İlk tedaviye yanıt/yanıt süresi (ay)	(-)	(+)/51	(+)/9	(+)/27	(+)/6	(+)/9
İkinci sıra tedavi rejimi	IVIG	MP	Tedavisiz	MP	Tedavisiz	IVIG
Üçüncü sıra tedavi rejimi	MP+R(3)	-*	-	IVIG	-	MP+R(6)
Dördüncü sıra tedavi rejimi	Cyc-A	-	-	**	-	R-Benda(2)
Beşinci sıra tedavi rejimi	CHOP(2)/RCD(5)	-	-	-	-	RCD(4)
Richter dönüşümü	var	yok	yok	yok	yok	yok
TS (ay) ve son durumu	83 (Ö)	81 (Ö)	50 (Y)	90 (Ö)	9 (Y)	92 (Ö)
Ölüm nedeni	Sepsis	Fungal pnömoni	-	Sepsis	-	Sepsis

SEA: Saf eritroid dizi aplazisi, **FC/FCR:** Fludarabin-Siklofosfamid/Fludarabin-Siklofosfamid-Ritüksimab, **ChI:** Klorambusil, **MP:** Metilprednizolon, **R:** Ritüksimab,

IVIG: intravenöz immunglobulin, **Cyc-A:** Siklosporin, **R-Benda:** Ritüksimab-Bendamustin,

CHOP: Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednizolon, **RCD:** Ritüksimab-Siklofosfamid-

Deksametazon, **TS:** Toplam Sağkalm, **Y:** Yaşayıyor, **Ö:** Ölü

*Bu hastada KLL'de ilerleme nedeniyle 3. sıra tedavi olarak 4 kurs FCR verilmiş ancak ardından fungal pnömoni nedeniyle hasta kaybedilmiştir.

**Bu hastada KLL'de ilerleme nedeniyle 4. sıra tedavi olarak 6 kurs FCR verilmiştir.

Abstract: 464

SS-041

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA GÖRÜLEN OTOİMMÜN FENOMENLER İLE PLAZMA CCL3/MIP1-ALFA İLİŞKİSİ. Dilek Keskin¹, Sinem Nihal Esatoğlu², Müge Kutnu³, Nurgül Özgür Yurttaş¹, Sevil Sadri¹, Selin Berk¹, Işıl Erdoğan Özunal¹, Fırat Fevzi Yalnız¹, Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Muhlis Cem Ar¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Yıldız Aydın¹, Nükhet Tüzüner⁴, Hafize Uzun³, Teoman Soysal¹. ¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*, ²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*, ³*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul*, ⁴*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında otoimmün komplikasyonlar sıkça görülmektedir. Yakın zamanda, C-C motif ligand 3/Makrofaq inflamatuvar proteini 1- alfa (CCL3/MIP1-alfa) sitokininin KLL prognozuyla ilişkisi gösterilmiş, KLL hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan mikroçevre elemanlarından biri olduğu tespit edilmiştir. Fakat CCL3/MIP1-alfa'nın otoimmün fenomenlerle (OİF) ilişkisinin olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir.

Amaç ve Yöntemler: Çalışmamızda, KLL hastalarında plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyi ile OİF'ler arasında ilişki olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır. OİF gelişen olgular hematolojik ve hematolojik olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Hematolojik OİF'ler; saf eritroid dizi aplazisi (SEDA), otoimmün nötropeni (ON), immün trombositopeni (İTP) ve otoimmün hemolitik anemi (OİHA) olarak sınıflandırıldı. Hematolojik olmayanlar OİF'ler için alt grup oluşturulmadı. Plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Olgular parametrik ve türdeş dağılımı için t-test ve Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Mayıs 2011-Şubat 2013 tarihleri arasında merkezimize başvuran ardışık 94 KLL olgusu çalışmaya alındı. 31 (%32) olguda otoimmün fenomen tespit edildi. OİF gelişen hastalarda K:E oranı 10:21, ortanca yaş 64 idi (47-86). OİF gelişenlerde plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyi gelişmeyenlerden daha yüksekti fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi (82,7±49,1 vs 69,6± 42) (p=0,2). OİF gelişen vakaların 3 (%9,6)'ü öncesinde pürin analogu almıştı. Ancak pürin analogu alan ve almayan gruplar arasında fark görülmedi (74,3±14,6 vs 83,6±51,5) (p=0,7). Hematolojik OİF saptanan vakaların özellikleri ve CCL3/MIP1-alfa düzeyi Tablo 1'de sunulmuştur. Yedi (%7) vakada hematolojik olmayan fenomen mevcuttu; bunlar romatoid artrit (RA) (4), pernisiyöz anemi (2) ve dermatomyozitti (1). Ayrıca 1 vakada RA ve paraneoplastik pemfigus beraberliği görüldü. Hematolojik olmayan OİF olgularının plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyi OİF olmayanlardan farklı değildi (57,4±21,2 vs 75,2±45,1) (p=0,08). OİF varlığı ile plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Ancak plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyi ile; İTP arasında aynı yönde zayıf bir ilişki (r=0,282, p=0,006), OİHA arasında da aynı yönde zayıf bir ilişki olduğu görüldü (r=0,236, p=0,022). Diğer otoimmün sitopenilerle ilişki saptanmadı.

Sonuç: KLL patogenezinde mikroçevrenin immün oluşumlara katkısı henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda OİF bulunan KLL hastalarının plazma

CCL3/MIP1-alfa düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Pürin analoglarının otoimmün oluşumlara yol açtığı bilinmektedir. Fakat, pürin analogu alan ve almayanlar arasında plazma CCL3/MIP1-alfa düzeyleri farklı saptanmamıştır. İTP ve OİHA ile plazma CCL3/MIP1-alfa arasındaki saptadığımız ilişki dikkat çekicidir. Sonuç olarak CCL3/MIP1-alfa sitokininin KLL ve otoimmün komplikasyonlarına etkisini ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: KLL, CCL3/MIP1-alfa, otoimmün fenomen

Tablo 1. KLL'de otoimmün fenomenler ile CCL3/ MIP1-alfa ilişkisi

Otoimmün fenomen	n (%)	ortalama	p
Saf eritroid dizi aplazisi			
var	3 (3)	65,3±24,6	0,6
yok	91 (96)	74,2±44,5	
İmmün trombositopeni			
var	19 (20)	19,9±52,9	0,02
yok	75 (79)	67,7±39,5	
Otoimmün hemolitik anemi			
var	12 (13)	101±57,9	0,09
yok	81 (86)	70,0±40,5	
Otoimmün nötropeni			
var	4 (4)	81,7±32,1	0,2
yok	90 (95)	73,5±44,8	

Abstract: 592

SS-042

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE MİNİMAL KALINTI HASTALIĞI: PROSPEKTİF ANALİZ. Atakan Tekinalp¹, Alpay Yeşilaltay¹, Burhan Turgut¹, Sinem Buluş¹. ¹*Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ*

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL) yanıt değerlendirmesi ve takibinde, pratikte halen klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular önemli bir yer tutmaktadır. Moleküler yöntemler ve akım sitometrideki gelişmeler akut lösemilerde olduğu gibi KLL'de de minimal kalıntı hastalık (MKH) kavramının gündeme gelmesine neden olmuştur. Tam yanıt elde edilen olgularda, MKH'nin negatif olması yada çok düşük oranda olmasının olaysız sağ kalım ve total sağ kalım ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Bu sunumumuzda 9 renk kullanılarak akım sitometrisi ile MKH analizi yaptığımız, rituxmab-fludarabin-siklofosamid (RFC) almış, KLL hastalarımızın sonuçları irdelenmiştir.

Metot: Çalışmaya en az 4 kür RFC uygulanmış KLL hastalarımız alınmıştır. Kriterlere uyan 24 hasta belirlenmiştir. Hastaların 14 inde kriterlerine göre tam remisyona olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda CD43FITC, CD79bPE, CD19ECD, CD5PCS, CD22PC7, CD3APC, CD38A750, CD20PB, CD45KO paneli uygulanarak Beckman Coulter Navios 10 renkli flow cytometry cihazı ile MKH analizi yapılmıştır. MRD negatifliği için eşik değer 10000'de 1 (10⁻⁴) olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Tablo 1'de hastaların klinik özellikleri, tablo 2'de laboratuvar ve sağkalım analizleri verilmiştir. Tam remisyona saptanmış hastaların hiçbirinde MKH negatif olarak saptanmamıştır. En düşük MKH değeri %0,02 idi. Klinik ve laboratuvar parametreleri ile MKH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Yine hastaliksız yaşam ve total yaşam ile MKH arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma: Bazı çalışmalarda KLL'de MKH negatifliği-nin bağımsız iyi bir prognostik faktör olduğu belirlenmiş ve uzun hastaliksız ve total sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda belirlenen eşik değere göre MKH negatifliği hiçbir hastada saptanmadı. En düşük değer %0,02 idi. MKH düzeyi ile hastaliksız yaşam ve total yaşam arasında ilişki bulunamamıştır. Bu durum olgu sayısının azlığı ve bazı olguların takip süresinin kısıllığı ile açıklanmıştır. Bunu destekler şekilde 2 yıllık hastaliksız yaşam %80, total yaşam %100 idi. Sonuç MKH prognostik değerinin belirlenmesi için olgu serisinin genişletilmesi ve takip süresinin arttırılması gereği vardır.

Anahtar Kelimeler: KLL, Minimal Kalıntı Hastalığı

Tablo 1. Tüm hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde
Hasta	24	100
Erkek	11	45,8
Kadın	13	54,2
Semptom		
var	11	45,8
yok	13	54,2
Evre (RAİ)		
1	11	45,8
2	6	25
3	5	20,8
4	2	8,4
Yanıt (IWCLL)		
CR	14	58,3
PR	10	41,7

Tablo 2. Tanıda laboratuvar bulguları, sağkalım ve MKH analizi

Hb (g/dL) (Ortalama±St.sapma)	11,5±2,1
WBC (103 x µL) (Ortalama±St.sapma)	67,0±51,3
Lenfosit (103 x µL) (Ortalama±St.sapma)	63,0±60,7
PLT(103 x µL) (Ortalama±St.sapma)	178,6±57,2
MKH (%) (Ortanca, En düşük-En yüksek)	0,06 (0,02 - 3,36)
Hastaliksız Sağkalım (Ay) (Ortanca, En düşük-En yüksek)	18,5 (1-78)
Toplam Sağkalım (Ay) (Ortanca, En düşük-En yüksek)	33 (8-79)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/ Biyolojisi

Abstract: 602

SS-043

HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARIN AKCİĞER TUTULUMLARI VE AKCİĞER TUTULUMUNUN HASTALIK GİDİŞATINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Ömür Gökmen Sevindik¹, Sema Çapkinoğlu², Kemal Can Tertemiz³, Mehmet Ali Özcan¹. ¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Giriş: Lenfomalar; sıklıkla mediasten, hilus ve akciğer parankimi tutulumu gösterirler. Lenfoma evrelemesinde BT, Manyetik Rezonans(MR) ya da ultrasonografi ile LAP tanımlaması sadece "boyut" kriterine göre yapılmaktadır.

Küçük boyutta ancak metastatik lenf nodları ile inflamasyon olan lenf nodlarında ve önceden tedavi görmüş lezyonlarda viabl hücrelerin saptanmasında kısıtlılıkları mevcuttur. PET BT bu konuda önemli katkıda bulunarak evrelemeye yeni bir boyut kazandırmıştır. Torakal lezyonların ileri tetkiki genellikle önemsenmemekte ve bu lezyonların lenfoma dışı patolojilerinin hastalık gidişatına etkisi bilinmemektedir.

Amaç: Çalışmamızda, merkezimizde takip edilen HL ve NHL tanılı hastaların tanı anındaki torakal bölge lezyonları ve bu lezyonlara yönelik olarak yapılan girişimsel işlemler değerlendirilerek, gidişata etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli, 2000 yılından günümüze kadar tanı konulmuş 247 HL ve NHL hastası dahil edildi ve tanı anında ve tedavi sonrasında toraks BT ve/veya PET BT bulguları incelendi. Torakal bölgede bulgu saptanan olgularda girişimsel bir işlem (bronkoskopi, mediastinoskopi, akciğer biyopsisi vs) yapıp yapılmadığı hastanemiz kayıtlarından araştırıldı. Bu işlemlerdeki patoloji sonuçları değerlendirilerek tanı ve tedavi sonrası toraks BT ve/veya PET BT leri karşılaştırılarak bu verilerin sağkalım süresine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Bulgular: Hastaların 53'üne girişim uygulanmıştı (%21.5). 30 hastaya FOB (%12.2), 8 hastaya transtoraksik ince iğne biyopsisi (%3.3), 2 hastaya açık akciğer biyopsisi (%0.8), 26 hastaya mediastinoskopi (%10.6), 6 hastaya torasentez yapılmıştı (%2.4). Hastaların girişim tanısı sonrası 30'unda tanı lenfoma ile uyumlu olarak saptanmıştı (%57.7). HL'da, 5 yıllık sağkalım %91,8 ve 10 yıllık sağkalım %89 ve NHL'da 5 yıllık sağkalım %88,5 ve 10 yıllık sağkalım %83,4 saptandı. Girişim tanısı lenfoma dışı olanların 5 yıllık sağkalımı %85,4 ve 10 yıllık sağkalımı %73,2ydi. Girişim tanısı lenfoma olanların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımı %95,5'tu. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,118). PET-BT toraks lezyonları toplu olarak değerlendirildiğinde en yüksek suvmax'ı 12'nin altında olanların 5 yıllık sağkalımı %92,2 ve en yüksek suvmax'ı 12 ve üzerinde olanların 5 yıllık sağkalımı %57,1 saptanmıştır. Bu iki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur (p=0,003).

Tartışma ve Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların torakal görüntüleme bulgularından yola çıkılarak elde edilen tanılarının lenfoma veya lenfoma dışı bir patoloji olarak saptanmasının genel sağkalımı etkilemediği ancak PET-SUVmax değerlerinin genel sağkalım açısından öngördürücü değeri olduğu saptandı. Literatürde SUVmax değeri için net bir kesim noktası tanımlanmadığından çalışmamızın bu noktada literatüre katkısı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: lenfoma, toraks, lezyon, pet-bt, suvmax

Abstract: 330

SS-044

YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA IPI VE NCCN-IPI RİSK SINIFLAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI.

Erman Öztürk¹, Murat Özbalak², Selin Berk³, Işıl Erdoğan³, Emin Avşar⁶, Anıl Dolgun⁷, Mustafa Çetiner⁴, Nil Molinas Mandel⁵, Fevzi Fırat Yılmaz³, Tuğrul Elverdi³, Ayşe Salihoğlu³, Ahmet Emre Eşkazan³, Muhlis Cem Ar³, Şeniz Öngören³, Zafer Başlar³, Yıldız Aydın³, Teoman Soysal³, Burhan Ferhanoglu⁴.

¹Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği, İstanbul, ²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, ³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, ⁵Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Kliniği, ⁶Amerikan Hastanesi Onkoloji Kliniği, İstanbul, ⁷Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Departmanı, Ankara

Giriş: Uluslararası prognostik indeks (IPI), yaygın büyük B hücreli lenfomada (YBBHL) en çok kullanılan prognostik göstergedir. IPI, bir kısım hastada riski yeterince tespit edememektedir. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-IPI ise, son zamanlarda oluşturulmuş ve riski daha iyi saptayabileceğini iddia eden IPI ile aynı değişkenleri kullanan yeni bir risk sınıflamasıdır.

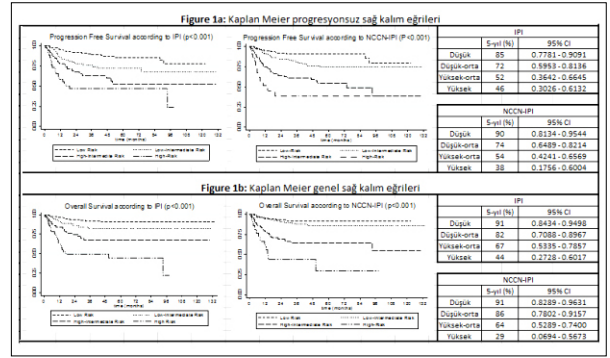
Amaç: Bu çalışmada amacımız, IPI ve NCCN-IPI risk sınıflamasının R-CHOP tedavisi almış YBBHL hastalarında genel sağ kalım (OS) oranlarını belirleyebilme yeteneklerini karşılaştırmaktır.

Bulgular: Üç farklı merkezde R-CHOP tedavisi almış 324 YBBHL hastası retrospektif olarak IPI ve NCCN-IPI skorları açısından değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Medyan takip süresi 3.7 yıldır. İki risk kategorisinin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS verileri karşılaştırıldı (Şekil 1). Düşük risk grubu için 5 yıllık OS hem IPI hem NCCN-IPI için %91 olarak bulundu. Yüksek risk grubu için, IPI skorlaması ile 5 yıllık OS %44 bulunurken, NCCN-IPI ile bu oran %29 saptandı. NCCN-IPI ve IPI benzer "concordance probability estimates (CPE)" değerlerine sahipti (sırasıyla 0,67 ve 0,68; p=0.438). Her iki risk sınıflaması için κ ağırlıklı istatistikle iyi bir korelasyon saptandı (κ W=0.6817, p<0.001). Tüm grup için yapılan ROC analizinde ROC, IPI için %74, NCCN-IPI için %72 saptandı. Yüksek riskli grup için ROC, IPI grubunda %42, NCCN-IPI grubunda %66 bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda NCCN-IPI düşük risk grubunu IPI'ye göre daha iyi ayırt edememiştir. Buna karşın NCCN-IPI yüksek risk grubunu IPI'den daha dramatik bir şekilde ayırt etmektedir.

Sonuç olarak; bulgularımız NCCN-IPI risk sınıflamasının yüksek risk grubunu daha iyi ayırt ederek bu hastaların tedavilerini daha iyi planlamaya yardımcı olabileceğini desteklemektedir. YBBHL heterojen bir hastalıktır ve bu tanıya sahip hastalarda risk belirlemede gelecekte daha çok moleküler, immün histokimyasal ve klinik (NCCN-IPI?) parametrelere dayalı risk sınıflamaları kullanılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, IPI, DLBCL



Şekil 1. IPI ve NCCN-IPI'ye göre kaplan meier sürvi analizleri

Tablo 1. Hasta özellikleri

	N=324	%
Ortalama yaş	53 (17-90)	
Evre	I	23,5
	II	24,1
	III	25,0
	IV	27,5
IPI	Düşük Risk	43,2
	Düşük-orta	23,5
	Yüksek-orta	20,4
	Yüksek risk	13,0
NCCN-IPI	Düşük Risk	24,4
	Düşük-orta	40,4
	Yüksek-orta	28,4
	Yüksek risk	6,8

Abstract: 563

SS-045

DIFFÜZ LARGE B CELL LENFOMA OLGULARINDA MYC GEN YENİDEN DÜZENLEMELERİ.

Beyhan Durak Aras¹, Sevgi Işık¹, Beytullah Altınkaynak², Havva Üsküdar Teke², Eren Gündüz², Olga Meltem Akay².
¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Diffüz large B cell lenfoma (DLBCL) klinik, immunohistokimya, morfoloji ve moleküler açıdan heterojen bir hastalıktır. DLBCL olgularında MYC gen yeniden düzenlenmelerinin (MYC+) %5-10 oranında gözlemlendiği bilinmektedir. Ancak izole MYC+ olgular hakkında çok az bilgi sahibi olduğumuz için prognoza etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Amaç: Çalışmamızda MYC gen yeniden düzenlenmelerinin DLBCL olgularında görülme sıklığını belirlemeyi ve prognoz üzerindeki etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Method: Histopatolojik olarak DLBCL tanısı almış 47 olgudan, 4µm kalınlığında kesitler hazırlanıp, deparafinizasyon işlemi uygulanmış preparatlar MYC, BCL6, (break apart probes), BCL2/IGH ve CCND1/IGH (dual color, dual fusion translocation probes) problemleri uygulanarak FISH yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Olguların %34'ünün (16/47) MYC+ olduğu tespit edildi. Bu olgulardan 9'u double hit, 2'si üçlü vuruş triple hit olarak gözlemlendi. MYC pozitif ve negatif olgular arasındaki tümör evresi, international prognostic index (IPI) ve laktaz dehidrojenaz (LDH) değerleri gibi prognostik belirteçleri istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda, iki

grup arasında tümör evresi ve LDH değerleri arasında önemli farklılıklar olduğu ortaya konuldu ($p=0,004$ ve $p=0,037$). MYC+ olgularda tümör evresi ileri ve LDH yüksek idi. İzole MYC+, double hit ve triple hit olgular IPI değerleri açısından istatistiksel olarak incelendiğinde üç grup arasında önemli bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tartışma: Literatürde DLBCL olgularında MYC+ oranı %5-10 olduğu ve MYC gen yeniden düzenlenmelerinin IPI, tümör evresi, yaşam süresi gibi prognostik belirteçler üzerindeki etkilerinin kötü olduğu belirtilmektedir. Biz çalışmamızda MYC+ oranını %34 olarak tespit ettik. MYC gen yeniden düzenlenmelerinin tümör evrelere ve LDH değerleri üzerinde etkisini görmek amacıyla MYC+ ve MYC- olguları karşılaştırdığımızda aralarındaki farkın anlamlı olduğunu ve literatür ile uyumlu olduğunu gördük. Elde ettiğimiz sonuçlarda IPI değerlerinin MYC+ ve MYC- olgularda önemli bir farklılık göstermediğini saptadık. Ancak MYC- olgularımızda BCL2 ve BCL6 aberasyonlarının pozitif olması prognozu etkilemektedir. Bu değerlendirmeyi yapmak için daha çok sayıda izole MYC+ ve triple negatif olgulara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç: Bazı literatürler MYC gen yeniden düzenlenmelerinin prognozu kötü etkilemesinden dolayı MYC+ DLBCL olgularının ayrı sınıflandırılması gerektiği savunmaktadır. Bu sebeple DLBCL olgularında tanı aşamasında FISH ile MYC gen yeniden düzenlenmeleri incelenmelidir. Prognostik etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için BCL6 ve BCL2 aberasyonları da göz önünde bulundularak, izole MYC+ ve üç negatif olgularında içeren daha geniş hasta grupları ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: DLBCL, FISH, MYC gen yeniden düzenlenmeleri

Abstract: 544

SS-046

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA GENEL SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDE PROGNOZ SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. Muhammet Maden¹, Ahmet Muzaffer Demir¹, Mehmet Şevki Uyanık¹, Ali Gökçer², Volkan Baş³, Elif Gülsüm Ümit¹, Fulya Öz Puyan³, Gülsüm Emel Pamuk¹. ¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Edirne

Amaç: Yirmi yıldan uzun süredir Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) rejimi alan Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) hastalarında risk sınıflandırması için standart olarak kullanılmıştır. Ritüksimab'ın DBBHL tedavisinde kullanılması ile hastalığın genel seyri değişmiş ve klinik sonuçları belirgin derecede iyileşmiş, ancak bu hastalarda prognostik öngörü üzerine IPI'nin etkisinin gücü azalmıştır. Son zamanlarda, bununla ilgili olarak IPI'nin gözden geçirilerek oluşturulan IPI (Revize IPI) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'in geliştirdiği NCCN-IPI adı altında 2 önemli prognostik skorlaması geliştirilmiştir. Biz bu çalışmada Trakya Ü.T.F. Hematoloji kliniğinde R-CHOP rejimi ile tedavi gören hastaların Standart-IPI, Gözden geçirilmiş-IPI, NCCN-IPI'nin öngördüğü risk sınıflandırmasını karşılaştırmayı ve merkezimizde izlenen hastalarda en iyi risk değerlendirmesini yapan prognostik skorunu belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 2004 yılından bu yana NHL tanısıyla tedavi gören 196 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. On sekiz yaş altı, DBBHL tanısı dışındaki ve 1 yılın altında izlem süresi olan hastalar çalışmadan çıkarılarak, toplam 105 hasta çalışmaya alındı. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri dosyaları taranarak elde edildi. Yaş, LDH, ECOG performans değeri, ektranodal organ tutulumu ve Ann Arbor evresi kullanılarak hesaplanan puana göre Standart-IPI ve NCCN-IPI için 4 risk grubu (Düşük, Düşük-orta, Yüksek-Orta, Yüksek), Gözden geçirilmiş-IPI için ise 3 risk grubu (Çok iyi, İyi, Kötü) oluşturuldu (Şekil 1). Veriler SPSS istatistik programı ile analiz edildi. Hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından prognostik skorların bağımsız göstergeler olup olmadığı Cox-regresyon analizi kullanılarak incelendi. $p<0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 105 (56E, 49K) hastanın %45'i 60 yaşından büyük, %46'sında ektranodal tutulum, %60'ı ileri evre (evre 3-4), %11'inde performans ölçeği 2'nin üzerinde saptandı. Hastaların 23'ü (%22) kaybedilmişti. Erken evre hastalarda 3 prognostik skor içerisinde sağ kalımı bağımsız olarak öngördürücü bir etkiye sahip prognostik skoru saptanamadı. Bunlar içerisinde Standart-IPI'nin erken evre hastalarda hastaliksız sağkalımı göstermede diğerlerine üstün olabileceği gözlemlendi ($p=0.033$) (Şekil 2). İleri evre hastalarda 3 prognostik skor içerisinde genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalımı bağımsız olarak öngördürücü skorlama açısından NCCN-IPI'nin diğerlerine göre daha üstün olduğu bulundu ($p=0.003$, $p=0.002$) (Şekil 3).

Sonuç: DBBHL hastalarında tedavi öncesinde erken evrede genel sağ kalımı bağımsız olarak öngörmede bilinen skorlama sistemlerinin birbirinden farkı olmadığı görüldü. İleri evreli hastalarda ise genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalımı bağımsız olarak öngörmede ve tedavi planı yaparken risk grubu oluşturmada NCCN-IPI'nin diğerlerine göre daha iyi bir prognostik skoru olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Prognostik skoru

Standart-IPI	Gözden Geçirilmiş-IPI	NCCN-IPI
Yaş:60 = 1	Yaş: 40-60=1, 61-75=2, >75=3	
PS:2 =1	PS:2 =1	
LDH: normal=1	LDH: >1 ve <3 =1, >3 =2	
ENT:>2=1	ENT:2=1	
Evre II/IV =1	Evre II/IV =1	
Düşük: 0,1	Çok İyi: 0	Düşük: 0,1
Düşük-O: 2	İyi: 1,2	Düşük-O: 2,3
Yüksek-O: 3	Kötü: 3,4,5	Yüksek-O: 4,5
Yüksek: 4,5		Yüksek: 6,7,8

PS: ECOG performans değeri, LDH: Laktat dehidrojenaz, ENT: Ektranodal tutulum, Evre: Ann Arbor, Düşük-O: Düşük Orta, Yüksek-O: Yüksek Orta

Şekil 1. Prognostik skorlarının oluşturulması

	p	HR	95% CI	
			En Düşük	En Yüksek
Sıradan-IPI	0.095	4.121	0.783	21.701
Gözden Geçirilmiş-IPI	0.262	4.696	0.315	70.031
NCCN-IPI	0.899	0.915	0.233	3.598

Genel sağ kalım, Cox regresyon analizi

	p	HR	95% CI	
			En Düşük	En Yüksek
Standart-IPI	0.033	4.378	1.125	17.033
Gözden Geçirilmiş-IPI	0.474	1.992	0.302	13.145
NCCN-IPI	0.654	1.251	0.469	3.337

Hastaliksız sağ kalım, Cox regresyon analizi

Şekil 2. Erken evrede genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile prognostik skorların ilişkisi

	p	HR	95% CI	
			En Düşük	En Yüksek
Standart-IPI	0.148	1.504	0.865	2.613
Gözden Geçirilmiş-IPI	0.744	1.162	0.472	2.861
NCCN-IPI	0.003	2.915	1.441	5.897

Genel sağ kalım, Cox regresyon analizi

	p	HR	95% CI	
			En Düşük	En Yüksek
Standart-IPI	0.084	1.593	0.940	2.699
Gözden Geçirilmiş-IPI	0.716	1.172	0.498	2.761
NCCN-IPI	0.002	2.897	1.477	5.680

Hastalıklı sağ kalım, Cox regresyon analizi

Şekil 3. İleri evrede genel sağ kalım ve hastalıklı sağ kalım ile prognostik skorların ilişkisi

Abstract: 571

SS-047

NON-HODKİN LENFOMA (NHL) OLGULARINDA PARAOKSONAZ-1 GEN POLİMORFİZMLERİ VE SERUM PARAOKSONAZ AKTİVİTESİ. Ercan Cınar¹, Güzide Yücebilgiç¹, Ersin Akgöllü¹, Semra Paydaş¹, Lülüfer Tamer¹. ¹Çukurova Üniversitesi, Adana

Amaç: NHL insidensi dünyada giderek artmaktadır. Pek çok etyolojik faktörün yanısıra olası mekanizmalardan biri çevresel karsinojenlere artmış maruziyet sonucu oksidatif tetrestir. Paraoksonase (PON1) oksidatif strese karşı önleyici rol oynar. Bu çalışmanın amacı NHL olgularında PON1 192/55 polimorfizmlerinin lenfomagenezde olası rolünü araştırmak ve PON1 aktivitesine bakmaktır.

Hastalar ve Yöntem: NHL tanılı 93 hasta ile 93 kontrole ait kan örnekleri kullanıldı. PON1 192/55 gene polimorfizmleri real time PCR ile incelendi. PON1 aktivitesi paraoksan eklenmesini takiben spektrofotometrik assay ile p-nitrophenol üretimi, ile ölçüldü.

Sonuçlar: Allel ve genotip analizinde NHL riski ile PON1 polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. PON1 192 ve 55 genotiplerinin dağılımı NHL olgularında şöyle bulundu: NHL: %48.4 8RR) ve %38.7 (LL), %38.7 (QR) ve %45.2 (LM), %12.9 (QQ) ve %16.1 (MM). Kontrollerde ise %44.0 (RR) ve %40.9 (LL), %45.2 (QR) ve %50.5 (LM), %10.8 (QQ) ve 5 8.6 (MM). PON1 192/55 genotipleri için kontrollerle hastalar arasında fark bulunmadı. Serum PON1 aktivitesi hastalarda kontrollerden daha düşük bulundu: sırasıyla 137.7±96.2 U/ml ve 166.6±110.4 U/ml, ancak fark anlamlı değildi (p>0.05). En yüksek PON aktivitesi detected QQ ve LL genotiplerinde saptanırken (p<0.01, p<0.05), en düşük aktivite RR ve MM genotiplerinde saptandı (p>0.05).

Yorum: PON 1 aktivitesi, NHL'lı olgularda PON1 genetik değişkenliğinden etkilenir. PON1 gen polimorfizminin klinik öneminin belirlenmesi için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, paraoksanaz1 gen polimorfizmi

Abstract: 644

SS-048

PRİMER BAŞ BOYUN HODGKİN DIŞI LENFOMALARDA SAĞKALIM ORANLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER. Nurgül Özgür Yurttaş¹, Selin Berk¹, Dilek Keskin¹, Sevil Sadri¹, Işıl Erdoğan Öztunalı¹, Fevzi Fırat Yalnız¹, Ayşe Salihoglu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Muhlis Cem Ar¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Yıldız Aydın¹, Nükhet Tüzüner², Teoman Soysal¹. ¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ²Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Ekstranodal lenfomalar (ENL) tüm Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) %25-40'ını oluşturmaktadır. ENL'ler içinde en sık ikinci tutulum yeri baş boyun bölgesidir (%11-33). Primer baş boyun HDL'lerin (PBB-HDL) yarıdan fazlası Waldeyer halkasından (WH) gelişir. En sık görülen histolojik alt tip diffüz büyük B hücreli lenfomadır (DBBHL). Uluslararası Prognostik Skor (IPI) DBBHL olgularında kullanılan prognostik skorlama sistemidir. Rituksimab içerikli tedavilerin kullanımı ile DBBHL vakalarının klinik özelliklerine göre (yaş, LDH düzeyi, tutulum yeri, evre, performans durumu) 4 farklı risk grubuna (düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek risk) ayıran 'National Comprehensive Cancer Network IPI (NCCN-IPI)' gündeme gelmiştir. NCCN-IPI'nin IPI'ye kıyasla risk gruplarını daha doğru bir şekilde belirlediği ve sağkalıma katkısının daha fazla olduğu ileri sürülmektedir.

Amaç: PBB-HDL olgularının geriye dönük olarak epidemiyolojik ve klinikopatolojik özelliklerinin belirlenip, bunların sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1989-2012 yılları arasında PBB-HDL tanısı alan 51 olgu çalışmaya dahil edildi. Prognoz tayini için histolojik alt tipe göre risk kategorileri belirlendi. Genel (GSK), hastalıklı (HSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) Kaplan-Meier yöntemi; prognostik önemi olan verilerin çok değişkenli analizi cox regresyon modeli ile hesaplandı. p anlamlılık değeri <0,05 kabul edildi.

Bulgular: Vakaların 18'i erkek, 33'ü kadındı. Ortanca yaş 60'tu (16-85 yaş). En sık lokalizasyon WH (%37, n=19); en sık histolojik alt tip DBBHL (%55, n=28) idi. Erken evre hastalık daha sıkı (%80/%20). Olguların klinik özelliklerinin tek değişkenli analizde GSK, PSK ve HSK üzerine etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çok değişkenli analizde yalnızca beta-2 mikroglobulin (β2M) düzeyi PSK ve HSK'da istatistiksel bir etki yaratırken GSK'da bu etki gözlenmedi. Vakaların %80'inde IPI skoru düşük-orta, geri kalanında ise orta-yüksek saptandı. DBBHL tanılı vakaların ise %77,8'inde IPI düşük-orta idi. IPI ile GSK, HSK ve PSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. NCCN-IPI skoruna göre düşük, düşük-orta, orta-yüksek ve yüksek risk skorları, DBBHL'lı vakaların sırasıyla %39,3; %32,1; %17,9 ve %10,7'sinde gözlemlendi. NCCN-IPI'nin de HSK'da istatistiksel anlamlılığa ulaştığı gözlenmekle birlikte GSK ve PSK'da bu etki yoktu. Ancak GSK'da anlamlılık düzeyine yaklaştığı görüldü. IPI ve NCCN-IPI sistemlerinin sağkalımı çok değişkenli analizde etkilemediği tespit edildi.

Sonuç: PBB-HDL'lerde sağkalıma etkisi olan faktörler arasında başta IPI olmak üzere histolojik alt tip, tedavi şekli ve boyunda nodal tutulum varlığı yer almaktadır. Çalışmamıza göre β2M düzeyi ve KT ilişkili komplikasyon varlığı önemli prognostik belirteçleridir. Çalışmamızda başta NCCN-IPI ile olmak üzere sağkalım analizlerinde anlamlılığa yakın sonuçlar elde edildi. Ancak bu parametrelerin

önemi vaka sayısı ve gücü yüksek, prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: baş boyun, lenfoma, NCCN-IPI, IPI, sağkalım

Tablo 1.

Parametre	GSK	GSK	PSK	PSK	HSK	HSK
	5 yıllık GSK oranı	p	5 yıllık PSK oranı	p	5 yıllık HSK oranı	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	%61/%89,1	0,041		0,108		0,092
Yaş (≤60 / >60)	%95,7/%63,4	0,013	%95,7/%54,8	0,011	%95,7/%57,1	0,012
Beta 2 mikroglobulin (Normal/Yüksek)	%100/%45,2	0,002	%100/%45,5	0,009	%87,5/%49,7	0,008
B semptomu (Var/Yok)		0,149	%32,1/%81,3	0,056	%32,1/%82,5	0,043
IPI (Düşük-orta/Orta-yüksek)		0,482		0,565		0,638
NCCN-IPI (Düşük/Düşük-orta/Orta-yüksek/Yüksek)	%100/%35/%66/(-)	0,052		0,071	%100/%35,7/%80/(-)	0,031
KT komplikasyonu (Var/Yok)	%54,9/%96,2)	0,002	%47,5/%96,4	0,002	+46,5/%96,4	0,001

Abstract: 449

SS-049

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİMİ; SON 10 YILDA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ. Erdem Hilmi Gözden¹, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkaş¹, Tuba Ersal¹, Tuğcan Alp¹, Zafer Serenli Yeğen¹, Hülya Öztürk Nazlıoğlu², Rıdvan Ali¹. ¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, ²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

Giriş: Tüylü hücreli lösemi (THL) düşük dereceli bir B hücreli lenfoproliferatif hastalık olup kemik iliği ve periferik kanda bulunan çevresel sitoplazmik uzantılı tipik hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Splenomegali ve çeşitli derecede sitopeniler eşlik eder. Burada THL tanılı hastalarımızın karakteristik özelliklerini, tedavi ve tedaviye yanıt oranlarını inceledik.

Bugular: Mayıs 2005 ile Haziran 2015 tarihleri arasında UÜTF Hematoloji BD polikliniğine başvuran 29 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. THL tanısı Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine dayandırılarak konuldu. Hastaların 23'ü (%88) erkek olup, 6 olgumuz (%12) kadındı. Tanı anında median yaş 56 (43-81) olarak saptandı. Hastaların semptomları sorgulandığında en sık oranda (%44) 13 hastanın halsizlik şikayeti ile başvurduğu takiben hastaların enfeksiyona ikincil ateş yüksekliği, kanama diyatezi, gastrik yakınmalar, B semptomları ve nefes darlığı şikayetleri ile poliklinik başvuruları olduğu görüldü. Bir hastada (%3) insidental olarak THL tanısı konuldu. Tanı anında yapılan fizik muayene ile 16 hastada (%55) splenomegali saptandı. Yine 4 hastada (%14) hepatomegali ve 3 hastada da (%9) lokalize lenfadenopati saptandı. (Tablo 1). Yapılan laboratuvar tetkikleri neticesinde median hemoglobin değeri 9,8 g/dl, trombosit değeri 56.000/mm³, lökosit değeri 3.000 mm³ olarak bulundu. Bu değerler ile başvuruda 12 hastanın (%41) bisitopenik, 10 hastanın (%34) pansitopenik olduğu görüldü. Kemik iliği değerlendirmeleri sonucu THL tanısı

konulan hastalarımızın 11'inin (%37) biyopsi sonucunda TRAP pozitifliği saptandı. (Tablo 2).

Birinci basamak tedavide 25 hastaya (%86) kladribin tedavisi, 1 hastaya (%3) interferon ve 1 hastaya da (%3) steroid tedavisi uygulandı. Birinci basamak tedavi ile 15 hastada (%54) tam yanıt, 2 hastada (%6) kısmi yanıt sağlandı ve 6 hastada (%20) yanıt sağlanamadı. Yanıt sağlanamayan hastaların 6'sı (%20) 2. defa kladribin tedavisi aldı ve bu hastaların 4'ünde tedaviye tam yanıt alınabildi. Tüm tedaviler sonrasında 3 hastanın klinik bilgisine ulaşılamamakla beraber 1 hastanın (%3) tedavi yanıt değerlendirimi için beklediği, 19 hastanın (%65) hayatta ve tam yanıtla izlemde olduğu, 6 hastanın (%20) ise tedavi ilişkili veya komorbid hastalıkları nedeniyle ex oldukları anlaşıldı. (Tablo 3).

Tartışma ve Sonuç: Hassasiyetle ayırıcı tanının yapılması ve tedavi endikasyonu konulan hastalarda kladribin tedavisi ile de birlikte THL hastalarında normal yaşam süreleri beklenmektedir. Hastalarımızın demografik verileri literatürde mevcut olan veriler ile paralel olmakla beraber 1. basamak tedavide kladribin ile birlikte gözlenen tam/parsiyel yanıt oranlarımız daha az bulunmuştur. Yanıt alınamayan hastalarımızda ileri yaş, tanı anı derin pansitopeni, düşük performans statüsü ve komorbid hastalıklar tedaviye yanıtızlıkla ilişkilendirilebilir. Uzun dönemde hayatta kalan hastaların gözlenmesi ikincil malignite gelişimini de tespit etmek amaçlı yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tüylü Hücreli Lösemi, Kladribin

Tablo 1. Hastaların klinik karakteristikleri.

Karakteristikler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	23 (%88)
Kadın	6 (%12)
Yaş (median)	56
Tanı anı semptomları	
Halsizlik	13 (%44)
Ateş, enfeksiyon	2 (%6)
Kanama diyatezi	4 (%12)
Erken doyumluk	1 (%3)
B semptomları	2 (%6)
Nefes darlığı	3 (%9)
İnsidental	1 (%3)
Splenomegali	
Var	13 (%45)
Yok	16 (%55)
Hepatomegali	
Var	4 (%14)
Yok	25 (%86)
Lenfadenopati	
Yok	26 (%91)
Lokalize	3 (%9)
Yaygın	-

Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri.

Tanı anı	Median değer
Hemoglobin	9,8 g/dl
Trombosit	56.000/mm ³
Lökosit	3000/mm ³
Değer aralıkları	g. (%)
Anemi	
Hb<10 g/dl	13 (%44)
Hb 10-12 g/dl	5 (%17)
Hb>12 g/dl	4 (%13)
Trombosit<100.000/mm ³	19 (%65)
Lökosit	
<4000/mm ³	15 (%51)
>10000/mm ³	4 (%14)
Tanı anında bisitopeni	12 (%41)
Tanı anında pansitopeni	10 (%34)
Periferik yayma özelliği	
Tipik tüylü hücre	4 (%13)
Atipik lenfoid hücre	9 (%31)
Normal	16 (%56)
Kemik iliği infiltrasyon tipi	
Diffüz	8 (%28)
Noduler	-
Intersitisyel	6 (%20)
Kemik iliği fibrosis derecesi	
Grade 0	-
Grade I	-
Grade II	1 (%3)
Grade III	-
Grade IV	9 (%31)
Immunofenotip analizi (kemik iliği biyopsi)	
CD20	18 (%62)
CD11c	1 (%3)
CD79a	13 (%44)
TRAP pozitifliği	11 (%38)

Tablo 3. Tedavi, tedaviye yanıt ve sağkalım oranları

Uygulanan tedaviler	n (%)
1.basamak tedavi	
Kladribin	27 (%94)
Interferon	1 (%3)
Steroid	1 (%3)
2. basamak tedavi ihtiyacı duyan hastalar	9 (%31)
Kladribin	6 (%20)
R-FC	1 (%3)
Tekli Rituksimab	2 (%6)
Tedaviye yanıt değerlendirimi	
Tam yanıt	15 (%53)
Kısmi yanıt	8 (%27)
Yanıtız	6 (%20)
Sağ kalım	
Hayatta	19 (%66)
Eksitus	6 (%21)
Değerlendirilemedi	4 (%13)

Abstract: 660

SS-050

HODGKİN (HL) VE HODGKİNDİŞİ LENFOMALI (HDL) HASTALARDA TEDAVİ SONRASI GEÇ DÖNEMDE YÜKSEK HEMATOKRİT DEĞERLERİ: HL İLE ERİTROSİTOZ ARASINDA İLİŞKİ Mİ VAR?. Berna Ateşagaoglu¹, Pınar Ataca¹, Gülseren Tuncay², Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Taner Demirer¹, Önder Arslan¹, Osman İlhan¹, Meral Beksaç¹, Hamdi Akan¹, Günhan Gürman¹, Muhit Özcan¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Kemoterapi sonrası çevre kanında kök hücre artışı otolog kök hücre nakli felsefesinde kullanılan bir gerçeklik olmakla birlikte kemoterapi sonrası eritrositöz bilinen bir bulgu değildir. Biz bu çalışmamızda kemoterapi sonrası yapılan kontrollerde hematokrit

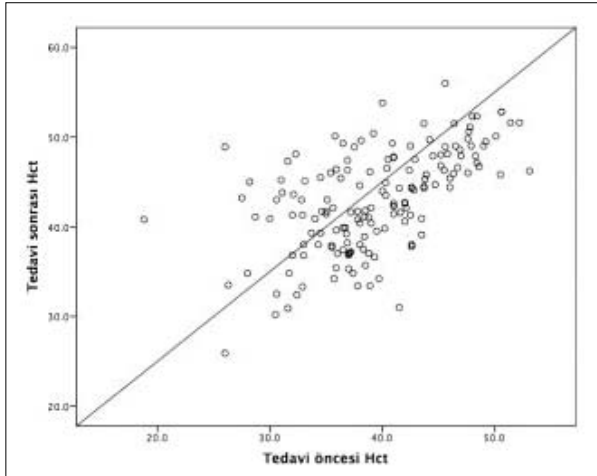
değerleri yüksek saptanan lenfomalı hastaların varlığı nedeniyle kendi lenfomalı olgularımızı tedavi sonrası dönemde hematokrit değişimleri açısından inceledik.

Gereç ve Yöntem: Bilim dalımızda 2010-2015 yılları arasında lenfoma tanısı ile izlenen 215 hasta geriye dönük değerlendirildi. Takip verileri yeterli olmayan 54 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. 181 hastadan tedavisi tamamlanan 161 hasta (91 HL/ 70 HDL) değerlendirilmeye alındı. Hastaların tanıda ve tedavi sonrasında hemoglobin, hematokrit (Hct), eritrosit indeksleri belirlendi ve bunların hastalık evresi, B semptomu varlığı, aldıkları tedavi ve kemik iliği tutulumu arasındaki ilişkileri incelendi.

Bulgular: Tanıda Hct değeri \geq %45, \geq %47 ve \geq %50 olan hasta sayıları sırasıyla HL için 24 (%25), 11 (%11), 4 (%4) ve HDL için 13 (%16), 6 (%7), 4 (%5) bulundu. Tedavi bittikten sonraki takiplerinde hematokrit değerlerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. grup Hct \geq %50 (n=16), 2. grup Hct %46 ve %49 arası olanlar (n=38), 3. grup Hct \leq %45 (n=107) olarak belirlendi (Tablo 1). Kadın hasta sayısı, 3. grupta 1. gruba göre istatistiksel olarak fazla saptandı (P=0.012). Eritrosit indeksleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. 1. gruptaki hastaların yaş ortalaması 3. gruba göre anlamlı olarak düşüktü (35.5 ile 46.7, P=0.013), 2. grup ile 3. grup yaş ortalamaları açısından benzerdi. Tüm gruplar tanı dağılımı, kemik iliği tutulumunun varlığı, evre açısından, tanı anında LDH düzeyi açısından benzerdi. B semptomu varlığı 3. gruba diğer gruplar arası benzerken, 2. gruba göre 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (P=0.041). 3. gruptaki hastaların tanı anındaki Hct ortalamaları diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (P=0.0001). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hct değerleri arasında HL ve HDL tanısı alan hastalar arasında tedavi sonrası Hct değerleri ortalaması ve Hct yüksekliği sıklığı birbirine benzer bulunmuştur. Hct için ortalama tepe değere ulaşma süresi 17,5±3,4 ay olarak bulundu. Jak 2 mutasyonu incelenen ve EPO düzeyi ölçülen 6 hastanın tamamında Jak 2 mutasyonu negatif saptandı ve EPO değerleri 7.5 ± 5.9 (normal sınırlarda) bulundu.

Sonuç: Bu çalışmamızda, özellikle lenfoma tanılı genç erkek hastalarda tedavi sonrası geç dönemde yüksek hematokrit değerleri izlenmiştir. İlginç olarak tedavi sonrasında Hct \geq %50 olanlarda B semptomu daha az sıklıkta gözlenmiştir. Eritrositöz sıklığı HL ve HDL hastalarında birbirine benzerdir. Tedavi öncesi Hct yüksekliği, tedavi sonrası dönemde devam etmektedir. Tedavi öncesi dönemde Hct yüksekliği lenfoma ile eritrositöz arasındaki ilişkinin daha derinlemesine ve prospektif çalışmalarla araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: lenfoma, eritrositöz



Grafik 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Hct değerleri arasındaki ilişki

Tablo 1. Tedavi sonrası remisyonunda olan hastaların Hct değerine göre özellikleri

	1. grup Hct≥50 (n=16)	2. grup Hct 46-49 arası (n=38)	3. grup Hct≤45 (n=107)
Ht/HDL	18/6	25/13	56/51
Yaş	36,06±14,96	43,71±15,13	45,59±15,13
Cinsiyet (K/E)	0/16	1/37	41/66
Evre (erken/ileri)	11/5	17/21	51/56
B semptomu varlığı (+/-)	0/16	8/30	23/84
Kemik iliği tutulması (+/-)	1/15	4/34	9/98

Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Kronik Miyelositer Lösemi

Abstract: 507

SS-051

LENTİVİRUS KULLANILARAK ENDOTEL HÜCRELERİNDE JAK2V617F MUTASYONU OLUŞTURULMASI. Hilal Hekimoğlu¹, İldeniz Uslu¹, Cemre Örnek¹, Selçuk Sözer Tokdemir¹. ¹Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul

Amaç: Janus Kinaz 2 geni bir tirozin kinaz olan JAK2'yi kodlar. JAK2 hematopoietik hücrelerde sinyal transdüksiyonunda önemli olan büyüme faktörleri ile ilişkilidir ve JAK-STAT sinyal yolağında önemli yere sahiptir. Yüksek kinaz aktivitesi ile STAT'ları aktive eder ve hücrede transkripsiyona olanak sağlar. JAK2'nin 617. amino asitinin Valin'den Fenil Alanin'e dönüşmesiyle JAK2^{V617F} mutasyonu oluşur. Bu mutasyon MPN hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisinde belirlenmiştir. Bu çalışmada amaç; endotel hücrelerinde JAK2^{V617F} mutasyonunu oluşturmaktır. Bunun için gen aktarımında kullanılan lentiviral vektörler kullanıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada E.coli DH5α irki JAK2 yabancı tipi ya da JAK2^{V617F} mutasyonunu taşıyan lentiviral vektörler ile transforme edildi. Kontrol olarak

kullanılan GFP (Green Fluorescent Protein) ve viral paketeleme için gereken plasmidler (pCIVSVG, pCPRDenv) elektroporasyon yöntemi ile transforme edildi. Transforme olan koloniler tek tek seçildi ve LB büyüme medyası içinde üretildi. Büyüyen bakterilerden plasmid DNA'lar izole edildi. İzole edilen DNA'lar enzim restriksiyonu ile konfirme edildi. Daha sonra bu plasmid DNA'lar lipofektamin aracılığı ile HEK-293T (İnsan Embriyonik Böbrek) endotel hücrelerine transfekte edildi. 36-72 saat sonra transfekte edilen hücrelerden salgılanan virüsler toplanarak HUVEC (Human umbilical vein endotel hücreleri) 'e enfekte edildi. Transfeksiyon ve enfeksiyon verimi akım sitometrisi cihazı ile kontrol edildi.

Bulgular: Restriksiyon enzim kesimi yöntemi ile uygun restriksiyon endonükleazlar kullanılarak plasmid DNA'lar doğrulandı ve agaroz jel elektroforezde gösterildi. JAK2 yabancı tipi, JAK2V617F mutanı ve GFP için %40 ve daha yüksek transfeksiyon verimi akım sitometrisi cihazı ile saptandı. Transfeksiyon ile elde edilen viral partiküller ultrasantrifüj ile supernatantlardan toplandı. Ayrıca yeşil floresan proteinin yeşil rengi ışık mikroskopu altında belirlendi. Elde edilen supernatantlar HUVEC hücrelerinin enfeksiyonu için kullanıldı. JAK2 yabancı tipi, JAK2V617F mutant ve GFP için %30'un üzerinde pozitiflik saptandı.

Sonuç: Lentiviral vektör plasmidleri başarılı bir şekilde E.coli hücrelerine klonlandı. Ayrıca lentiviral partiküller 293T hücrelerinde üretildi ve endotel hücrelerine enfekte edildi. Bu metod JAK2^{V617F} mutasyonunun bireysel hücre tiplerindeki etkilerini görmek için olanak sağlar. Bu çalışma JAK2^{V617F} mutasyonunun endotel hücreleri üzerindeki olası etkilerini anlamaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: JAK2V617F mutation, Lentivirus, Endotel hücre

Abstract: 47

SS-052

BCR/ABL NEGATİF MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE B-KATENİNİN ROLÜ; İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA. Ayfer Gedük¹, Elif Birtaş Ateşoğlu¹, Pınar Tarkun¹, Özgür Mehtap¹, Abdullah Hacıhanefioğlu¹, Esra Terzi Demirsoy¹, Canan Baydemir². ¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Kocaeli

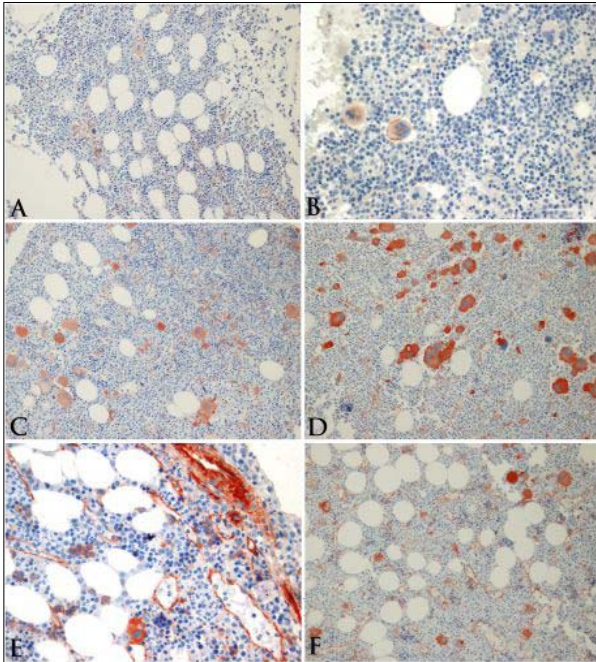
Giriş: WHO 2008 sınıflamasına göre myeloproliferatif neoplaziler 8 alt başlıkta incelenmektedir. Üç ana bcr/abl negatif MPN olan PV, ET ve PMF kemik iliği hiperselüleriyesi, Jak-2 mutasyonu, kanama ve tromboza eğilim, uzun dönemde lösemiye dönüşüm gibi birçok özelliği paylaşmaktadır. β-kenenin, Wnt sinyal yolağının merkezi efektör molekülü olup yolağın disregülasyonu kanser dahil olmak üzere birçok hastalığa sebep olmaktadır. Normal hücrelerde tümörojenik özellikleri tetikleyen, kanser mikroçevresini düzenleyip, kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve yaşam süresini arttıran β-kenenin KML dahil birçok hematolojik hastalığıdaki rolü bilinmektedir. Bu çalışmada β-kenenin bcr/abl negatif MPN'lerdeki rolü araştırılmıştır.

Metod: β-kenenin ekspresyonu 66 bcr/abl negatif MPN tanımlı hasta ve 30 sağlıklı kontrolün kemik iliği biyopsi örneklerinde immünhistokimyasal yöntem ile değerlendirildi. Hücre boyanma reaksiyonunun değerlendirilmesinde immünreaktif skor kullanıldı. (IRS=boyanma yoğunluğu x pozitif boyanan hücre yüzdesi)

Sonuç: Vasküler endotelial hücrelerin, megakaryositlerin ve immatür myeloid seri hücrelerinin hücre membran ve/veya sitoplazmasında β -katenin boyanması saptandı. Megakaryositlerin IRS'lerine bakıldığında en yüksek değer PV grubunda 11 ± 1.73 olmak üzere sırayla ET'de 10.56 ± 2.47 , kontrol grubunda 9.33 ± 2.7 ve PMF'de 7.81 ± 3.39 şeklinde saptandı. PV ile PMF arasında ($p=0.016$), ET ile kontrol grubu ($p=0.022$) ve PMF ($p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. PV ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmaması PV grubunun küçüklüğüne bağlandı. Ayrıca trombosit sayısı ile IRSmega arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.019$). Endotel hücrelerinin IRS'si kontrol grubu (8.13 ± 3.4) ile kıyaslandığında bcr/abl negatif MPN'lerde (9.76 ± 2.82) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.024$). PMF'deki vasküler IRS (11.5 ± 1.37); kontrol grubu (8.13 ± 3.4 ; $p=0.001$), PV (8.57 ± 2.76 ; $p=0.005$) ve ET (9.3 ± 2.99 ; $p=0.006$) ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksekti. Bcr/abl negatif MPN (3.33 ± 2.64) ve kontrol grubu (3.5 ± 2.74) arasında ve yine alt grup analizlerinde myeloid hücrelerin IRS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Jak-2 mutasyonu ve kemik iliği retikülün fibrozis düzeyi ile IRS'ler arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tartışma: PV ve ET'de megakaryositlerde saptanan artmış β -katenin ekspresyonu ve β -katenin ile trombosit sayısı arasında saptanan pozitif korelasyon, β -kateninin trombopoezde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir. PMF'de artmış kemik iliği vaskülaritesi; hiperkatabolik semptomlar, artmış dalak boyutu ve kötü prognoz ile ilişkilidir. PMF'de endotelde saptanan artmış β -katenin ekspresyonu, β -kateninin angiogenezdeki rolüne işaret etmektedir. Bu sonuçlar ışığında bcr/abl negatif MPN'lerde β -katenini hedefleyen tedavilerin geliştirilebileceğini umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: beta-katenin, myeloproliferatif neoplaziler



Şekil 1. β -katenin ile boyanmış kemik iliği örnekleri (A) Megakaryosit ve miyeloid hücrelerde zayıf β -katenin boyanması, kontrol grubu x100 (B) β -katenin boyanması göstermeyen eritroid ve miyeloid seri hücreleri, kontrol grubu x400 (C) Megakaryositlerde kuvvetli β -katenin boyanması, PV x200 (D) Megakaryositlerde kuvvetli β -katenin boyanması, ET x200 (E,F) Vasküler endotelial hücrelerde kuvvetli β -katenin boyanması, PMF x400, x200

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Kontrol grubu (n=30) Medyan (min-max)	ET (n=43) Medyan (min-max)	PV (n=7) Medyan (min-max)	PMF (n=16) Medyan (min-max)	P
Yaş (yıl)	61(18-80)	57(22-96)	55(23-71)	59(36-80)	0.771
Cinsiyet(kadın/erkek)	20/10	26/17	2/5	7/9	0.195
% Jak2 V617F Mut.Pos. (n)	---	41.9(18)	57.1(4)	68.8(11)	0.202
Lökosit ($4.60-10.2 \times 10^9/\mu\text{L}$)	7.085 (1.32-17.86)	10.5 (4.80-31.3)	10.9 (6.25-32.8)	11 (3.27-30.6)	0.009* 0.038* 0.000* 0.000* 0.001*
Hb ($12.2-18.1 \text{ g/dl}$)	11.65 (6.8-17)	13.3 (10.8-17.9)	18.8 (15-22.7)	10.17 (6.82-14.2)	0.000* 0.000* 0.001*
Platelet ($142-424 \times 10^9/\mu\text{L}$)	266 (80-1120)	756 (470-1552)	631 (160-898)	231.5 (55.8-635)	0.000* 0.000* 0.040*
LDH ($125-220 \text{ U/L}$)	297 (133-1102)	268 (130-1156)	235 (170-304)	403 (213-984)	0.002* 0.002*

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

*Kontrol vs ET, * Kontrol vs PMF, * PMF vs ET, * PMF vs PV, *Kontrol vs PV

Tablo 2. İmmünreaktif skorların kontrol grubu, PV, ET, PMF arasında karşılaştırılması

	IRSmega Medyan (min-max)	IRSmiyeloid Medyan (min-max)	IRSVas Medyan (min-max)
Kontrol grubu (n=30)	8 (2-12)	2 (1-9)	8 (4-12)
ET (n=43)	12 (2-12)	2 (1-12)	8 (4-12)
PV (n=7)	12 (8-12)	4 (1-6)	8 (4-12)
PMF (n=16)	8 (0-12)	2 (1-9)	12 (8-12)
p	0.022* 0.001* 0.016*	0.779	0.006* 0.005* 0.001*

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

*Kontrol vs ET, * Kontrol vs PMF, * PMF vs ET, * PMF vs PV

Abstract: 516

SS-053

POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALARINDA DEMİR METABOLİZMASININ GDF15, HEPİDİN VE MİTOFERRİN 1 ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI. Canan Albayrak¹, Pınar Tarkun², Esra Terzi Demirsoy², Elif Birtaş Ateşoğlu², Ayfer Gedük², Özgür Mehtap², Abdullah Hacıhanefioğlu². ¹Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, ²Kocaeli Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Amaç: Polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositoz (ET), tüm miyeloid seride artış ile kendini gösterebilen kronik miyeloproliferatif hastalık grubu (KMPH) içinde yer alır. GDF15, hepsidin ve mitoferrin 1 sistemik demir metabolizmasında rol alan proteinlerdir. Bu çalışmada PV ve ET hastalarında demir metabolizmasını araştırmak amacıyla serum GDF15, hepsidin ve mitoferrin 1 düzeyleri çalışılmıştır.

Method: Çalışmamıza, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine Mart 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arası başvuran, 2008 DSÖ kriterlerine göre yeni tanı konulan, daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış 10 PV ve 17 ET hastası, sağlıklı kontrol grubu olarak 27 kişi çalışmaya alındı. Serum GDF15, hepsidin ve mitoferrin 1 düzeyleri Elisa (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) metoduyla çalışıldı.

Bulgular: KMPH grubunda serum GDF15 seviyeleri sağlıklı kontrol grubundan yüksek ölçülürken ($p:0,002$), serum hepsidin düzeylerinde fark gözlenmedi. Serum

mitoferrin 1 düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubundan düşük ölçüldü (p:0,039). ET hastalarında sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düşük mitoferrin 1 düzeyleri elde edildi (p:0,038). PV ve ET grupları arasında GDF15, hepsidin ve serum mitoferrin 1 düzeyleri yönünden fark gözlenmedi.

Sonuç: KMPH grubunda serum GDF15 düzeylerinin anlamlı yüksek bulunması eritropoez artışına bağlanmıştır. GDF15 düzeylerinin ve eritropoezin artışına rağmen hepsidin düzeylerinin baskılanmadığı görülmüştür. KMPH grubunda serum mitoferrin 1 düzeylerinin anlamlı düşük ölçülmesi eritropoez artışı nedeniyle oluşan kullanım artışına bağlı olabilir. Ayrıca, eritropoez artışının veya hiperviskozitenin oluşturduğu tromboembolik olayların önlenmesine karşı gelişen bir savunma mekanizması, hepsidin düzeylerinin baskılanmasını önleyebildiği gibi mitoferrin 1 düzeylerini azaltabilir. Mitoferrin 1 ile kompleks oluşturan Abcb 10, ferroşelataz proteinlerinin veya bu kompleksin henüz keşfedilmemiş bir üyesinin, mitoferrin üzerine direkt olarak inhibisyon yapması da düşük ölçümün sebebi olabilir. Bu mekanizmaların açığa çıkarılması için özellikle hepsidin ve mitoferrinin gen ekspresyonlarının çalışıldığı geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PV; ET; GDF15, hepsidin, mitoferrin 1

Abstract: 86

SS-054

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA LÖKOSİT-TROMBOSİT AGREGAT VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ. Deniz Gören Şahin¹, Neslihan Andıç¹, Hava Üsküdar Teke¹, Eren Gündüz¹, Olga Meltem Akay¹. ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Arteriyel ve venöz tromboembolizm, esansiyel trombositoz (ET) ve polistemia vera (PV) tanı hastalarda, önemli bir morbi-mortalite nedenidir. Bu hastalarda tromboembolizm gelişme mekanizmasını açıklamaya yönelik teorilerden biri de lökosit-trombosit agregat (LTA) varlığıdır. Aktive polimorf nüveli nötrofiller ve aktive trombositler arasındaki etkileşim neticesinde ortaya çıkan LTA'lar, protrombotik sürecin bir parçası olan platelet aktivasyonunun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Literatürde miyokard enfarktüsü, felç ve hemodiyaliz gibi çeşitli durumlarda LTA'ların arttığını gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda amacımız kronik miyeloproliferatif hastalıklarda LTA düzeylerinin tespitidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji kliniğinde yeni tanı almış, tromboz öyküsü ve herhangi bir ilaç kullanımı olmayan bcr-abl negatif kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı almış 42 hasta ve 24 sağlıklı kontrol dahil edildi. Olgulardan alınan periferik kan örnekleri, PC5 bağlı anti CD45 monoklonal antikor ve floresan izotiyosyanat bağlı anti CD41 monoklonal antikorları ile boyandı. Analiz işlemleri BD FACSCalibur™ (San Jose, CA, USA) cihazı ile gerçekleştirildi. Monosit, nötrofil ve lenfositler, CD45 floresan yoğunluğu ve yana saçılmadaki farklılıkları baz alınarak kapılandı. Ardından herbir kapılama yapılan hücre grubu üzerindeki CD41 ekspresyonunun yüzdesi analiz edildi. Yine, CD41 ve CD62P birlikte ifade eden hücrelerin yüzdesi (%aktivite) analiz edildi. Gruplararası farklılıklar için, Student's T test ve MannWhitney U testi kullanıldı. P değeri<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki olgulardan 19 hasta ET, 14 hasta PV ve 9 hasta primer miyelofibrozis (PMF) tanısı almıştı. Hasta ve kontrol grubunun, demografik özellikleri, tam kan sayımı parametreleri, koagülasyon parametreleri ve p değerleri Tablo1'de gösterilmiştir. Bu parametrelere beyaz küre, trombosit ve D-dimer düzeylerinin hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu ancak monosit-trombosit (MT), granülosit-trombosit (GT), lenfosit-trombosit (LT) agregat ve %aktivite değerinin farklılık göstermediği görülmüştür. Yapılan alt grup analizlerinde ise, ET hastalarında LT ve MT agregat (p değerleri sırasıyla 0.019 ve 0.01), PMF hastalarında GT agregat yüzdelere (p değeri: 0.000) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Polistemia vera'lı hastalarda ise LTA değerlerinde artış izlenmiş ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda kronik miyeloproliferatif hastalıklardan ET ve PMF'de LTA'ların artmış olduğunu saptadık. LTA'larındaki bu artış, ET ve PMF'li hastaların klinik seyri sırasında gelişebilecek tromboembolik komplikasyonlardan sorumlu olabilir. Sonuç olarak, kronik miyeloproliferatif hastalıklarda tromboz riskini öngörmede ve özellikle antiagregan tedavi için aday hastaların seçiminde LTA varlığının değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: lökosit agregat, miyeloproliferatif hastalık

Tablo 1. Kronik miyeloproliferatif hastalık tanılı ve sağlıklı kontrol grubunun demografik, laboratuvar ve akım sitometrik ölçümleri. (* ile işaretli parametreler normalize verilerdir.)

	Hasta Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=24)	p değeri
Yaş (yıl)	63	38	0.000
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	12/30	13/11	0.064
Hemoglobin (gr/dL)	13.8	14	0.54
*Hematokrit (%)	41.8	38.8	0.106
Beyaz küre (×103/μL)	10.8	7.2	0.000
*Trombosit (×103/μL)	589	2231	0.000
Protrombin zamanı (sn)	11.9	11.8	0.903
*Parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	33.4	29.8	0.059
Fibrinojen (mg/dL)	291	265	0.181
D-dimer (ng/mL)	0.420	0.215	0.000
Lenfosit-trombosit agregat (%)	6.3	4.9	0.363
*Monosit-trombosit agregat (%)	33.1	30.1	0.479
Granülosit-trombosit agregat (%)	13.4	16.6	0.430
Yüzde aktivite (%)	4.8	5.6	0.878

Abstract: 348

SS-055

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE JAK2V617F MUTASYONUNUN KANSER KÖK HÜCRELERİNDE ANALİZİ. İldeniz Uslu¹, Hilal Hekimoğlu¹, Cemre Örnek¹, Akif Selim Yavuz², Selçuk Sözer Tokdemir¹. ¹İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, ²İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) fazla sayıda kan hücrelerinin oluşturduğu, yüksek tromboz riski içeren ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalitesi yüksek bir kök hücre hastalığıdır. JAK2V617F mutasyonu, MPN'lerde %50-98 gibi yüksek oranda görülür.

Bu çalışmanın amacı; PV hastalarının, mononükleer ve hematopoietik kök hücrelerinde JAK2V617F mutasyonunun karşılaştırılması olarak analizidir.

JAK2V617F'in kanser kök hücrelerindeki etkinliğini öğrenmek için hematopoietik kök hücre antijeni olan CD133 ve CD34 yüzey antikorları kullanılmıştır. CD133, kanser kök hücreleri için biyolojik belirteç olarak kullanılan bir transmembran proteindir. CD34, hematopoietik progenitör hücre antijenidir.

Gereç ve Yöntem: PV tanısı konmuş 9 hastadan flebetomi ile alınan periferik kanlarından fikol- gradient santrifüj tekniğiyle mononükleer hücreleri izole edilmiştir. Bu hücreler grup hücre yüzey belirteğine göre boyanarak hücre ayırıcı ile ayrımı sağlanmıştır. Öncelikle CD45⁺ olan hücreler kapılır ve ardından CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺ hücre kompartmanlarının hücre ayırıcı ile ayrımı sağlanmıştır.

JAK2V617F mutasyonunu analiz etmek amacıyla mononükleer hücreler ve izole edilmiş hücre kompartmanlarında allel spesifik nested PCR yapılmıştır.

Bulgular: PV hastaların mononükleer ve CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺, CD133⁺CD34⁺ hücre kompartmanlarındaki JAK2V617F analiz sonuçları karşılaştırılmıştır. Ancak planlanmış olmasına rağmen CD133⁺CD34⁺ kompartmanında yeterli sayıda hücre elde edilemediğinden değerlendirmelere dahil edilememiştir.

Bu karşılaştırmaya göre;

Hasta 1'den izole edilen mononükleer hücrelerde JAK2V617F mutasyonu heterozigot karakter gösterirken izole edilmiş hücre kompartmanlarında homozigot mutant allel yoğunluğu görülmektedir.

Hasta 2, mononükleer hücrelerde JAK2V617F mutasyonu heterozigot karakterde olmasına karşın izole edilmiş hücre kompartmanlarında yabancı tip allel yoğunluğunun mutant allele göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Hasta 4 ve hasta 5 mononükleer hücrelerinde JAK2V617F mutasyonu heterozigot olarak görülürken, izole edilmiş hücre kompartmanlarında mutant allel yoğunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür.

Hasta 6 mononükleer hücrelerinde heterozigot olarak görülen JAK2V617F mutasyonu CD133⁺CD34⁺ kompartmanında diğer hücre kompartmanlarına göre mutant allel dominantlığı gözlenmiştir.

Mutasyon taşımayan diğer hastaların mononükleer hücrelerinde ve izole edilen hücre kompartmanlarında JAK2V617F mutasyonu görülmemiştir.

Sonuç: Yapılan bu analizler, Polisitemia vera hastalarında immünofenotipine göre ayrılmış hücre gruplarının seçilmemiş hücrelere göre farklı mutasyon karakteri taşıdığını göstermiştir. Özellikle kök hücre karakteri taşıyan CD133⁺CD34⁺ hücre grubunda mutasyonun daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu MPN'lerin kök hücre orijini olduğunu destekler niteliktedir.

Bu çalışma sınırlı sayıda hasta grubu ile yapılmıştır, kesin sonuç için hasta sayısını artırmak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polisitemia Vera, Kanser Kök Hücresi, JAK2V617F

Multiple Miyelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

Abstract: 88

SS-058

MULTİPL MİYELOMA HASTALARINDA TÜRÖR HÜCRE ANTİJENLERİ İLE YÜKLENMİŞ DENDRİTİK HÜCRE AŞI UYGULAMASININ UZUN DÖNEM SONUÇLARI.

Nergiz Erkut¹, Mehmet Sönmez¹. ¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Multipl Miyelomalı (MM) hastalarda yeni geliştirilen ilaçların kullanıma girmesi ve olog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) ile yüksek tedavi yanıt oranlarına ulaşılmasına rağmen, halen uzun süreli tam kür sağlanma oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle OHKHN sonrası minimal rezidüel hastalığa yönelik immünoterapi uygulamaları miyelom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada MM tümör antijenleri ile yüklenmiş dendritik hücre (DH) aşısı yapılan 8 MM'li hastanın uzun dönem sonuçları bildirildi.

Gereç-Yöntem: Temmuz 2007-Eylül 2009 tarihleri arasında yeni tanı almış 8 MM'li hastaya 2 ya da 3 kür vinkristin-adriamisin-deksametazon (VAD) ve 2 kür bortezomib-siklofosamid-deksametazon (VED) kemoterapisini takiben çok iyi parsiyel yanıt (ÇİPY) veya parsiyel yanıt (PY) varlığında OHKHN (Melfalan 200mg/m²) yapıldı. OHKHN sonrası hastalardan lökoferez ile periferik kandan mononükleer hücreler (MNH) elde edildi, sitokinler ve büyüme faktörleri eklenerek DH'lere dönüşümü sağlandı. Ardından DH'ler Mage-1, Mage-3 ve NY-ESO-1 antijenleri ile inkübe edilerek MM aşısı elde edildi. Hastalara MM tümör antijenleri ile yüklenmiş DH aşısının ilk dozu OHKHN'den 1 ay sonra olmak üzere 15 günde bir 4 doz olarak uygulandı.

Bulgular ve Sonuçlar: DH aşısı yapılan hastaların 7'si erkek, 1'i kadın ve yaş ortalaması 56±4 olup 4'ü IgG lambda, 2'si IgG kappa, 1'i IgA kappa ve 1'i non sekretuar idi. Hastaların OHKHN öncesinde 5'inde PY, 3'ünde ÇİPY izlenirken, OHKHN sonrasında 3'ünde PY, 5'inde ÇİPY gözlemlendi. DH aşısı sonrasında ise hastaların 7'sinde ÇİPY, 1'inde PY izlendi. Takip sonrasında DH aşısı yapılan hastaların OHKHN sonrası 3'ünde 8 ay, diğerlerinde ise sırasıyla 9, 14, 15, 23 ve 48 ay sonra progresyon saptandı. DH aşısı sonrasında önemli bir yan etki izlenmedi. Progresyon izlenen 6 hastaya immunomodulator ajan (lenalidomid) içeren tedavi rejimleri uygulanması sonrası 3'ünde PY, 2'sinde ÇİPY izlenirken 1 hasta yanıtız idi. Diğer 2 hasta ise protezeom inhibitörü (bortezomib) içeren tedavi rejimine yanıtızdı. Lenalidomid içeren tedavi rejimi altında progresyon gözlenen hastalara bortezomib içeren tedavi rejimleri başlandı. Hastaların 3'ü cevapsız iken, 2'sinde PY izlendi. Bortezomib içeren tedavi rejimi altında progresyon gözlenip lenalidomid tedavisi verilen 2 hastanın 1'inde PY, diğerinde ÇİPY gözlemlendi. Takiplerde hastaların 6'sı exitus olurken, bir hasta progresif hastalık olarak, bir hasta ise halen remisyonda izlenmektedir. Hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları tablo'da gösterilmiştir.

Sonuç olarak, DH aşısının MM'li hastalarda OHKHN sonrasında idame tedavi olarak etkin ve güvenli olarak kullanılabileceği, DH aşısı uygulaması sonrası veya eş zamanlı immünomodulator ilaçların kullanılmasının etkinliğini artırabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myeloma, İmmünoterapi

Tablo 1. DH aşısı yapılan hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları

Hasta	Yaş Cinsiyet	MM tipi	DH aşısı sonrası yanıt	DH aşısı sonrası progresyon zamanı	Progresyon sonrası tedavi ve yanıt	DHKHN sonrası toplam yaşam süresi
1	58/E	Non sekreatuar	ÇİPY	48 ay	Lenalidomid PY 8 ay sonra progresyon, Bortezomib yanıtı	Hayatta (78 ay) PH
2	56/E	IgG kappa	ÇİPY	14 ay	Bortezomib yanıtı, Lenalidomid ÇİPY	Hayatta (62 ay) Remisyon
3	57/E	IgG kappa	ÇİPY	15 ay	Lenalidomid PY 21 ay sonra progresyon, Bortezomib cevapsız	48 ay Exitus
4	59/E	IgG lambda	ÇİPY	8 ay	Bortezomib yanıtı, Lenalidomid PY 7 ay sonra progresyon	39 ay Exitus
5	47/E	IgG lambda	ÇİPY	23 ay	Lenalidomid ÇİPY 16 ay sonra progresyon, Bortezomib PY 13 ay sonra progresyon	57 ay Exitus
6	59/E	IgG lambda	ÇİPY	8 ay	Lenalidomid ÇİPY 17 ay sonra progresyon, Bortezomib yanıtı	35 ay Exitus
7	54/K	IgG lambda	ÇİPY	8 ay	Lenalidomid yanıtı	15 ay Exitus
8	56/E	IgA lambda	PY	9 ay	Lenalidomid PY 15 ay sonra progresyon, Bortezomib PY 8 ay sonra progresyon	41 ay Exitus

Abstract: 333

SS-059

SUBKUTAN BORTEZOMİB UYGULAMASI İNTRAVENÖZ UYGULAMAYA GÖRE DAHA AZ NÖROTOKSİK VE BENZER ETKİNLİKTEDİR. Berna Ateşagaoglu¹, Pınar Ataca¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Günhan Gürman¹, Meral Bektaşç¹. ¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Bortezomib malign plazma hücrelerine karşı kanıtlanmış potent aktivitesi olan bir proteozom inhibitörüdür. Periferik polinöropati (PNP) bortezomibin en sık görülen, hematolojik olmayan yan etkilerinden (YE) biri olup genellikle doz modifikasyonu veya tedavi kesilmesini gerektirir.

Amaç: İlk olarak Moreau ve ark. çalışmalarında gösterdikleri subkutan (s.c.) bortezomib uygulamasının güvenlik ve avantajları ruhsat alınmasına katkısı olmuştur. Ancak bu uygulama yolu ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamızda iki onaylanmış uygulama yolunu karşılaştırarak bortezomib ilişkili nöropati (BİN) sıklığı ile ilgili deneyimimizi sunmayı planladık.

Metod: Kliniğimizde kullanım önerisi olduğu gibi 2012 sonrasında s.c. uygulama BİN ile prezente olan hastalarda doz redüksiyonuna ek olarak uygulanan bir yaklaşımdır. Haftalık uygulama PNP düzelme olmazsa izlenen ikinci basamaktır. 2013 sonrasında s.c. uygulama yeni tanı multiple myeloma hastalarında da tercih edilen uygulama yolu oldu. Retrospektif olarak 2008-2013 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda multiple myelom tanısı almış, tanıda veya relaps da en az 3 kür bortezomib içeren protokolü tamamlayan 156 hastayı taradık. BİN sıklığını belirlemek, bortezomib ilişkili YE bağlı doz düzenlemelerini ve sonuçları değerlendirmek için hastane kayıtları tarandı. Bortezomib tedavisi başlananlarda s.c. uygulama, intravenöz (i.v.) uygulama ve i.v. uygulamadan s.c. uygulamaya geçişler arasında YE sıklığı ve tedavi sonuçlarını kıyasladık.

Sonuçlar: Bazal dermografik özellikler, hastalık karakteristikleri, önceki tedavi sırası sayıları s.c. , i.v. ve

i.v. den s.c. uygulamaya dönen gruplar arasında benzer görüldü (Tablo 1). Bortezomib s.c. uygulanan 68, i.v. uygulanan 71 ve BiN nedeniyle veya uygulama yolu politikası değişikliği nedeniyle i.v. uygulamadan s.c. uygulamaya geçilen 17 hasta olarak toplam 156 hasta incelendi.

Herhangi bir evrede polinöropati gelişimine kadarki ortalama kümülatif bortezomib dozları gruplar arasında anlamlı bulunmadı. Nörolojik yan etkiler Tablo 2'de özetlendi. Herhangi bir evrede gelişen polinöropati s.c. grupta daha az görüldü. Nörotoksisteye bağlı doz redüksiyonu ve tedavinin kesilmesi i.v. grupta daha sık olmakla beraber istatistiksel anlamlı bulunmadı. S.c. uygulamaya bağlı hastaların hiçbirisi ciddi YE yaşamadı ve tedavi kesilmesi gerekmedi. Enjeksiyon bölgesinde rash en sık görülen YE olup maksimum üç gün içinde sonlanıp, kolaylıkla tolere edilebildi. Progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım gruplar arasında benzer bulundu.

Özet: Sonuçlarımız bortezomib'in s.c. ve i.v. uygulamasının güvenlik ve eşit etkinliğini konfirme etti. Sonuçlarımıza dayanarak nörotoksisteye ile ilişkili doz azaltımı ihtiyacını ve tedavi kesilmesinden kaçınmak için s.c. uygulamayı öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bortezomib, Toksikite

Tablo 1. Klinik karakteristikler

	Subkutan	İntravenöz	Intravenözden subkutana dönmeler	P
	n=68	n=71	n=37	
Ortalama yaş	57,04±1,2	61,91±1,46	54,94±2,13	0,012
Cinsiyet (E/K)	41/27	37/34	10/7	<0,6
ISS I/II/III	20/19/28	15/26/30	6/5/6	<0,6
Vertebral lezyonlar	63/55	12/59	2/5	<0,7
Tedavi fazı				
İndüksiyon	58	41	11	
Relaps	3	10	2	<0,01
İndüksiyon+Relaps	7	20	4	
Önceki tedavi sırası				
1/2/3/4/5/6	49/11/4/3/1	43/16/6/6/0	12/4/0/1/0	0,7
İndüksiyona yanıt				
TY	%26	%16	%19	0,7
ÇİKY	%49	%52	%69	
KY	%19	%25	%12	
Stabil Progres	%0	%2	%0	
	%6	%5	%0	
Bazalde PNP	4 (%6)	9 (%13)	3 (%8)	0,2
3 yıllık toplam sağkalım (tandan itibaren)	47,7±7,24	69,2±6,93	78,0±25,33	0,2
3 yıllık toplam sağkalım (bortezomib kullanımından itibaren)-ay	28,4±3,73	50,11±4,18	39,95±9,01	0,08
3 yıllık progresyonsuz sağkalım (bortezomib kullanımından itibaren)-ay	38,3±7,52	33,56±4,54	51,5±22,5	0,5

Tablo 2. Nörolojik yan etkilerin kıyaslanması

	Subkutan	Intravenöz	Intravenözden subkutanaya döneler	P
	n=68	n=71	n=17	
Sensorial nöropati +/-	20(%33)	15(%24)	4(%27)	0,4
Otonom nöropati +/-	39(%60)	48(%73)	10(%66)	0,2
Polinöropati +/-	17(%25)	40(%56)	12(%70)	0,001
PNP kadar ortalama kümülatif doz (mg/m ²)	15,20±1,11	16,59±1,47	14,83±1,55	0,7
Ortalama kümülatif doz(mg/m ²)	19,40±1,15	22,2±1,71	18,33±1,77	0,3
Nörotoksisteye bağlı doz reduksiyonu	9(%13)	12(%17)	4(%24)	0,5
Ortostatik hipotansiyon	15(%23)	14(%22)	4(%28)	0,8
Gastrointestinal semptomlar Grade2	17(%26)	11(%17)	1(%71)	0,2
Toksisteye bağlı tedavi kesilmesi	3(%4)	9(%13)	0(%0)	0,08

Abstract: 163

SS-060

RENAL HASAR İLE BAŞVURAN MULTİPLE MİYELOMLU HASTALARA AİT OTOLOG NAKİL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ. Deniz Gören Şahin¹, Eren Gündüz¹, Neslihan Andıç¹, Hava Üsküdar Teke¹, Banu Kara Kıvanç², Olga Meltem Akay¹. ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Multiple miyeloma tanılı hastalarda renal hasar en sık görülen komplikasyonlardan biri olup, tanı anında %20-40 olguda görülmektedir. Bu olguların ortalama %5'inde ise diyaliz gereksinimi söz konusudur. Multiple miyelomada renal hasara, hafif zincir kast nefropatisi, direk proksimal tübül hasarı, intersitisyel nefrit, hiperkalsemi, hiperürisemi ve dehidratasyon gibi birçok faktörün katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte bu hastaların klinik takiplerinde otolog kök hücre naklinin renal hasara ve/veya diyaliz gereksinimi üzerine olan etkisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız, otolog nakil öncesi renal hasarı olan miyelom hastalarının nakil sonrası klinik seyrinin ortaya konulmasıdır.

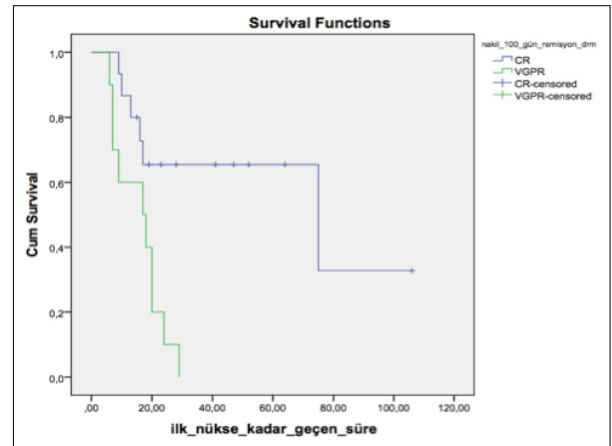
Gereç-Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 2008-2013 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji kliniğinde multiple miyeloma tanısı ile otolog kök hücre nakli yapılan ve başvuru kreatinin seviyeleri 2 mg/dl ve üzeri olan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, Durie-Salmon'a göre evreleri, kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri, diyaliz gereksinimleri, aldıkları tedaviler ve otolog nakil tarihleri kaydedildi. Ayrıca takiplerinde nüks gelişip gelişmediği, nüks kadar geçen süre (NS) ve toplam sağkalım (TS) verileri değerlendirildi. Diğer verilerin bu sürelerle etkileri univariate Cox-Regresyon ve Kaplan-Meier analizleri ile test edildi. Testlerde p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 25 hastanın demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmadaki tüm hastaların Melphalan dozu kreatinin klirensine göre ayarlandı. Toplam 9 hastanın(%36) tanıda diyaliz gereksinimi mevcuttu. Bu hastaların izlemlerinde tekrar diyaliz ihtiyaçlarının kalmadığı görüldü. Hastalarda NS ve TS'a etkisi değerlendirilen

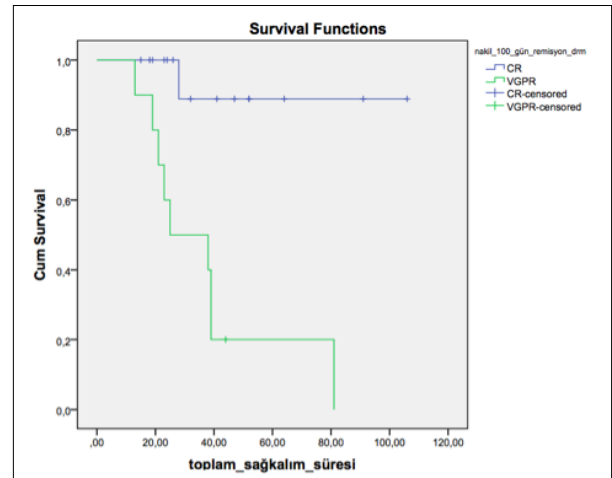
parametreler Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre istatistiksel anlamlı etki eden tek parametre nakil sonrası 100. gün-deki remisyon durumu olup, tam remisyon (TR) sağlanmış hastalarda, çok iyi parsiyel yanıtı hastalara göre, NS 4.2 kat (63.7 aya karşılık 15.7 ay) az saptanmıştır (p:0.009) (Şekil 1). Aynı şekilde TS için ise risk 2.6 kat (97.3 aya karşılık 37.9 ay) olarak saptanmıştır. (p:0.01) (Şekil 2). İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte nakil öncesi remisyon durumunun TR olması, miyelom tipinin hafif zincir olması ve yine tanıda evrenin IIB (evreIIIB ye göre) olması belirgin uzun NS ve TS süreleri ile birlikte. Hastalarda ağır ilaç toksisite bulgusu veya takiplerinde hayatı tehdit eden bir febril nötropeni atağı görülmemiştir.

Tartışma: Multiple miyeloma'da renal hasar varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak renal hasarlı veya diyaliz bağımlı olgularda azaltılmış melphalan dozu ile birlikte yapılan otolog nakilin renal koruyucu ve efektif bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamız, bu tezi doğrulamakta, yanısıra bu hastalarda nakil sonrası 100. gün elde edilen tam remisyonun NS ve TS üzerine anlamlı etkisini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyaliz, Multiple miyelom, Otolog Nakil



Şekil 1. Renal hasarı olan multiple miyelomalı olguların otolog nakil sonrası 100. gündeki remisyon durumunun, Kaplan-Meier analizi ile nüks kadar geçen süre üzerine etkisi. (Şekilde yer alan CR: Tam yanıt (TR), VGPR: Çok iyi parsiyel yanıt (ÇİPY) karşılıktır)



Şekil 2. Renal hasarı olan multiple miyelomalı olguların otolog nakil sonrası 100. gün remisyon durumunun, toplam sağkalım etkisi. (Şekilde yer alan CR: Tam yanıt (TR), VGPR: Çok iyi parsiyel yanıt (ÇİPY) karşılıktır.)

Tablo 1. Çalışmamıza alınan renal hasarlı multiple miyeloma olgularının demografik özellikleri

	Hasta grubu (n:25)
Yaş (yıl)	56.6
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (%)	10/15 (40/60)
Multiple miyeloma tipi	Kappa hafif zincir: 11 (%44), Lambda hafif zincir: 5 (%20), IgG: 7(%28), IgA: 2 (%8)
Evre (Durie-Salmon)	Evre IB: 3 (%12), Evre IIB: 14 (%56), Evre IIIB: 8 (%32)
Tanıda kreatinin düzeyi (mg/dL)	4.3 (2-8.8)
Otolog nakil öncesi kreatinin (mg/dL)	1.7 (0.4-4.4)
Otolog nakilin 100. gününde kreatinin (mg/dL)	1.58 (0.3-3.9)
Tanıda Kalsiyum düzeyi (mg/dL)	11.6 (8.3-14.5)
Tanıda LDH seviyesi (IU/mL)	424.6 (222-623)
Tanıda hemoglobin düzeyi (g/dL)	9.5 (5.4-13)
Tanıda trombosit sayısı ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	159 (55-289)
Otolog nakil sayısı (tek nakil/çift nakil) (%)	22/3 (88/12)

Tablo 2. Renal hasarı olan multiple miyelomalı olgularda nükse kadar geçen süre ve toplam sağkalımı etkileyen klinik parametreler

	Nükse kadar geçen süre (ay)	Nükse kadar geçen süre risk oranı (Hazard Ratio)	p	Toplam sağkalım	Toplam sağkalım için risk oranı (Hazard Ratio)	p değeri
Otolog nakil öncesi remisyon durumu	TY: 54.9, ÇİPY: 20.5, PY: 14.6	ÇİPY-TY: 1.8, PY-TY: 3.2	0.187	TY: 86.5, ÇİPY: 44.2, PY: 27.3	ÇİPY-TY: 4.0, PY-TY: 4.9	0.066
Otolog nakilin 100. gününde remisyon durumu	TY: 63.7, ÇİPY: 15.7	ÇİPY-TY: 4.2	0.004	TY: 97.3, ÇİPY: 37.9	ÇİPY-TY: 14.8	0.001
Multiple miyeloma tipi	Kappa hafif zincir: 48.6, Lambda hafif zincir: 43.2, IgG: 14.5, IgA: 14.4	Lambda-Kappa: 0.7, IgG-Kappa: 1.8, IgA-Kappa: 2.3	0.498	Kappa hafif zincir: 72.2, Lambda hafif zincir: 53.7, IgG: 58.3, IgA: 26	Lambda-Kappa: 0.7, IgG-Kappa: 1.3, IgA-Kappa: 4.0	0.304
*Evre (Durie-Salmon)	IIB: 35.2, IIIB: 16.6	IIIB-IIB: 2.3	0.083	IIB: 57.6, IIIB: 37.6	IIIB-IIB: 1.4	0.575

*Evre IB olan hastalardan hiçbirinde nüks görülmediğinden analizlere dahil edilmemiştir.

TR: Tam remisyon, ÇİPY: Çok iyi parsiyel yanıt, PR: Parsiyel yanıt

Pediyatrik Akut Lösemiler

Abstract: 236

SS-061

PEDIATRİK ALL HASTALARINDA KALSİYUM VE D VİTAMİNİ DESTEĞİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ. Uğur Demirsoy¹, Nazan Sarper¹, Sema Aylan Gelen¹, Emine Zengin¹, Tuğba Kum², Hakan Demir³. ¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli, ³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sırasında gelişen kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) değişiklikler patolojik kırıklara, osteonekroza neden olabilmektedir. Kortikosteroid, metotreksat, radyoterapi, düşük miktarda kalsiyum (Ca) alımı, D vitamini (vit D) eksikliği, fiziksel aktivitede azalma ve lösemnin kendisi KMY'nin azalmasından sorumlu tutulmaktadır. Yeni tanı

almış ALL hastalarına kemoterapi ile beraber Ca ve vit D desteği verildi. Geçmiş yıllarda tedavi olmuş ancak bu desteği almamış ALL'li hastalarla KMY skorlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Mart 2013 ve Kasım 2014 arasında yeni tanı almış 1-18 yaş arası ALL hastaları (Grup I) ile yoğun ALL tedavileri tamamlanmış hastalar (Grup II) çalışmaya alındı. Grup II'deki hastaların yakın yaştaki kardeşleri de kontrol grubunu (Grup III) oluşturdu. Grup I'deki hastalara tanıdan itibaren kemoterapiyle (ALLIC-BFM 2009) beraber oral Ca (500 mg/gün <8yaş; 1000 mg/gün >8 yaş) ve vit D (400 IU/gün) desteği verildi. Grup I'e tanı anında (D1) ve idame tedavisinin başında (D2) olmak üzere 2 kez, Grup II'de ise 1 kez Ca, Mg, alkanen fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), 25-OH vit D ve DEXA ile KMY ölçümü yapıldı. Grup II hastaları tanıdan sonra geçen süreye göre 3 alt gruba ayrıldı. Sağlıklı kardeşlerin bir kez Ca, Mg, ALP, PTH, 25-OH vit D düzeyi çalışıldı. Vit D düzeyi < 20 ng/mL ise vit D eksikliği olarak kabul edildi.

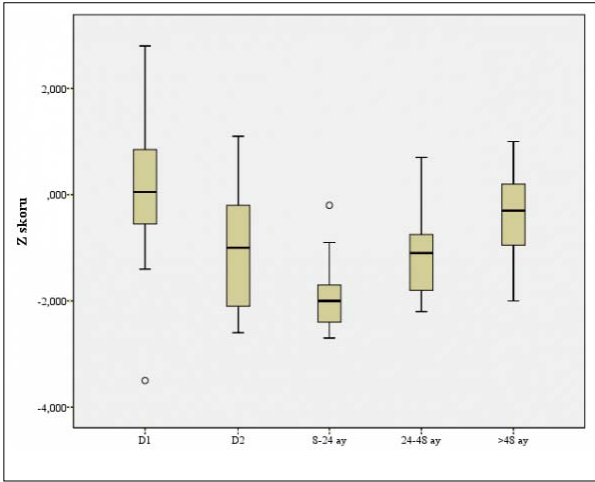
Bulgular: Grup I'de 34 yeni tanı alan hasta (16 erkek, 18 kız), grup II'de 64 poliklinik izlemindeki hasta ve grup III'te 22 sağlıklı kardeş olmak üzere çalışmaya 120 kişi katıldı. Grup I'deki 3 hasta enfeksiyon/dirençli hastalık nedeniyle kaybedildi, 5 yaş altındaki hastalar KMY ölçümüne uyum sağlamadıkları ve sedasyon gerektiği için sadece 5 yaşın üstündeki 11 hastanın KMY'si ölçüldü.

Tüm gruplar için 25-OH vit D düzeyi ortalaması <20 ng/mL idi ve yaz aylarında kış aylarına göre anlamlı düzeyde yüksekti (22.74±10.79 ng/mL ve 18.19±9.23 ng/mL, p=0.008). Erkekler ve kızlarda vit D ortalamalarının benzerdi. 25-OH vit D düzeyi D2'de D1'e göre anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 1). Tüm vücut (p=0.003) ve TBLH (total body less head) (p=0.003) KMY D2'de D1'e göre düşüktü. KMY Z skorları Grup IIa, Grup IIc ile kıyaslandığında düşüktü (tüm vücut p=0.004 ve TBLH p<0.001) (Şekil 1-2). Tüm vücut ve TBLH KMY Z skorları Grup I için D1'de Grup IIa ve Grup IIb'ye göre anlamlı düzeyde yüksekti. Osteoporotik hasta oranı Grup IIa'da %63 iken, Grup IIc'de %5'e düşmüştür.

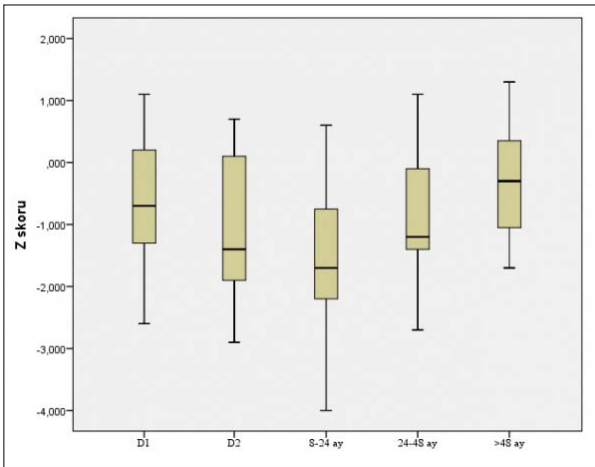
Sonuç: Grup I'de Ca ve 25-OH vit D düzeylerindeki artışın verdiğimiz Ca ve vit D desteğiyle gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Ca ve vit D artışı KMY da artış sağlamamış, tüm vücut ve TBLH KMY Z skorları yoğun kemoterapi tamamlandığında anlamlı düzeyde düşmüştür. Tanıdan iki yıl geçtikten sonra KMY'da kendiliğinden iyileşme görülmektedir.

Sonuçta, ALL kemoterapisi sırasında vit D ve Ca desteğinin KMY'daki düşüşü önlemeye yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik ALL, kemik yoğunluğu, D vitamini



Şekil 1. Grup I (D1 ve D2) ve Grup II'nin alt gruplarının tüm vücut KMY Z skorlarının karşılaştırması



Şekil 2. Grup I (D1 ve D2) ve Grup II'nin alt gruplarının lomber bölge (L1-L4) KMY Z skorlarının karşılaştırması

Tablo 1. Grup I (D1 ve D2), Grup II ve Grup III'te laboratuvar değerleri

	Grup I-D1 (ortalama ± SD)	Grup I-D2	Grup II	Grup III	ANOVA
Ca (mg/dL)	8.97 ± 0.8*	9.47 ± 0.42*	9.39 ± 0.43	9.48 ± 0.46	p < 0.01
Mg (mg/dL)	2.19 ± 0.33#	1.95 ± 0.21#	2.15 ± 0.23	2.09 ± 0.25	p < 0.01
ALP (U/L)	132.79 ± 64.01	165.04 ± 62.7	203.13 ± 110.58	196.64 ± 72.95	
PTH (pg/mL)	38 ± 31.75	36.88 ± 21.72	52.9 ± 42.76	40.33 ± 20.75	
25-OH vitD (ng/mL)	18.72 ± 10.54	25.09 ± 9.23	18.65 ± 9.74	19.54 ± 10.12	p = 0.04

Abstract: 264

SS-062

PEDİATRİK AKUT LÖSEMİLERDE TROMBOSİT MEMBRAN YAĞ ASİT KOMPOZİSYONUN ARAŞTIRILMASI. Gülşen Arslan Atay¹, Necmettin Yılmaz², Lale Olcay³. ¹Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Kırşehir, ²Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Bölümü, Tokat, ³Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bölümü, Ankara

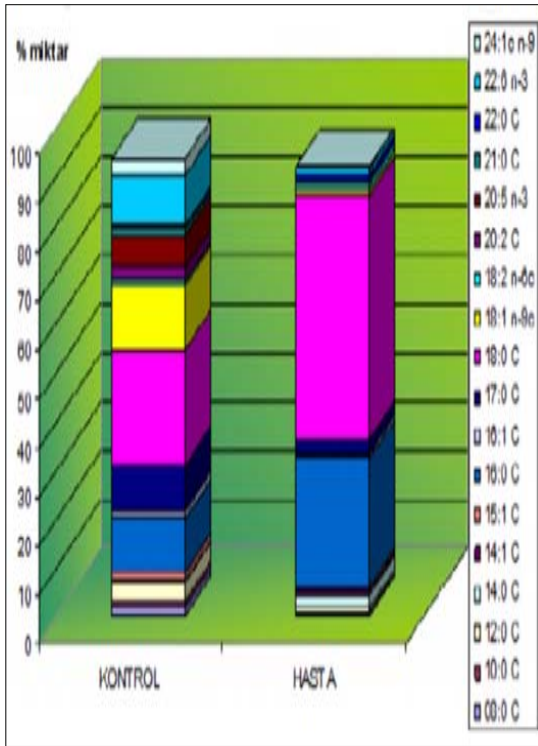
Giriş – Amaç: Lösemideki trombosit fonksiyon bozuklukları, trombosit membranlarının %65'ini oluşturan yağ asit değişimlerinden kaynaklanmaktadır. Çocukluk döneminde aktivite artışı gösteren lenf sistemi ile taşınan yağ asitlerinin, bu bozukluklar üzerine olan etkisini belirlemek amacı ile yaşa, cinsiyete, lösemi türü ve tedavisine göre platelet membran yağ asitlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2012-2013 yıllarında, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Servisi'nden 25 Akut Lenfoid Lösemi (ALL) ve 5 Akut Miyeloid Lösemi (AML)'li (15 kız, 15 erkek; yaş ort.=2,3±0.3 yıl) çocuk hasta grubu olarak ve 30 sağlıklı çocuk (15 kız, 15 erkek; yaş ort.=2,9±0.1 yıl) kontrol grubu olarak seçilmiştir. Tanı ve idame tedavisi sürecinde, serolojik numunelerde platelet membranlarındaki fosfolipit miktarı spektrofotometre ve TLC ile, yağ asit miktarı GC ile ölçülmüştür. Ölçümler arasındaki fark eşleştirilmiş t-testi ile değerlendirilmiştir.

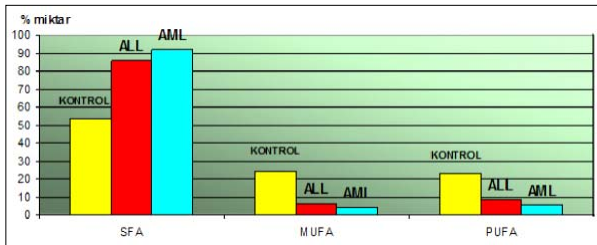
Bulgular: Çalışmamızda membran geçirgenliğinin artmasını sağlayan fosfatidilkolinin, lösemili çocukların trombosit membranlarında azaldığı, fosfatidiletanolaminin ise arttığı tespit edilmiştir. SFA'lar aşırı yükselmiş, MUFA ve PUFA'lar ise düşmüştür (p<0,01). Bununla birlikte stearik, palmitik ve miristik asitler artmış, EPA ve DHA başta olmak üzere, margarik, nervonik, kaprik, linoleik ve kaprilik asitler de anlamlı derecede azalmıştır (Şekil 1). En fazla ω-9 olmak üzere lösemili çocuklarda, ω-3 ve ω-6 yağ asitleri önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer hastalık ve kanserlerden farklı olarak lösemide; araşidonik asidin p<0,05 düzeyinde fazla miktarda arttığı ve EPA'nın p<0,01 düzeyinde azaldığı belirlenmiştir. Cinsiyet etkisine göre lösemili erkeklerdeki yağ asit değişimlerinin, kızlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir (Stearik asit = %46,4→%42,2; Araşidik asit = %1,98→%0,14). Kökenine göre değerlendirildiğinde SFA, AML'de ALL'den daha fazla, MUFA ve PUFA ise daha az bulunmuştur (p<0,01) (Şekil 2). Lösemili hastalarına uygulanan tedavilerden sonra platelet membranlarında özellikle doymamış yağ asitlerinde artış ile palmitik asit ve DGLA'da ise azalmalar gözlenmiştir. Tüm tedaviler göz önüne alındığında genel olarak yağ asitlerindeki en iyi iyileşme TRALL-BFM P2F1 tedavisiyle elde edilmiştir (Şekil 3).

Sonuç: Pediatrik Akut Lösemilerde platelet membranlarının, önemli değişimler gösterdiği ve bu değişimlerin miyelositer ve lenfoid tür sınıflandırmasında kullanılabilir kadar önem arz ettiği belirlenmiştir. Söz konusu değişimlerin lösemi riskinin belirlenmesinde ve erken teşhiste önemli bir parametre olabileceği ve güncel olarak uygulanmakta olan tedavi protokollerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabilirliği düşünülmektedir. Ayrıca MUFA ve PUFA suplementasyonu, bozulmuş pıhtılaşma testlerini iyileştirmede kullanılabilir ve uygulanmakta olan tedavilerin yan etkisi olan agregasyon bozukluklarını giderebilir.

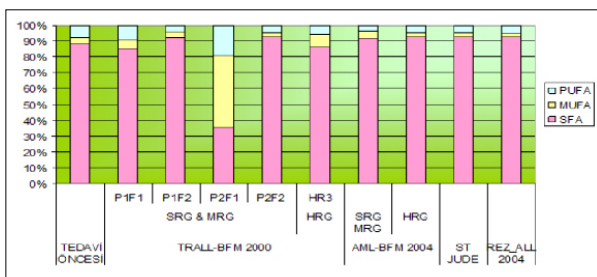
Anahtar Kelimeler: Platelet, Çocukluk çağı kanseri, Yağ asitleri



Şekil 1. Lösemili ve sağlıklı çocukların trombosit membran yağ asitleri



Şekil 2. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin ALL ve AML'deki dağılımları



Şekil 3. Lösemide uygulanan tedavilere göre membran yağ asit değişimleri

Tablo 1. Lösemili ve sağlıklı çocukların trombosit membran yağ asitleri

Yağ asidi türü	Sağlıklı çocuk trombosit membranlarındaki % miktarı	Lösemili çocuk trombosit membranlarındaki % miktarı	Önem derecesi
SFA (Doymuş yağ asitleri)	54,01	81,06	$p < 0,01$
MUFA (Tekli doymamış yağ asitleri)	23,75	9,08	$p < 0,01$
PUFA (Çoklu doymamış yağ asitleri)	23,00	10,60	$p < 0,01$
ω -9	20,34	6,14	$p < 0,01$
ω -3	18,04	6,52	$p < 0,01$
ω -6	5,65	4,08	$p < 0,05$
Stearik Asit	23,80	50,05	$p < 0,01$
Plamitik Asit	11,00	26,38	$p < 0,01$
Miristik Asit	0,12	2,82	$p < 0,05$
EPA	6,81	0,54	$p < 0,05$
DHA	10,23	1,63	$p < 0,01$
Margarik Asit	9,05	2,81	$p < 0,01$
Nervonik Asit	3,62	0,20	$p < 0,05$
Heneikosanoik Asit	1,37	0,01	$p < 0,05$
Kaprik Asit	1,18	0,02	$p < 0,01$
Linolenik Asit	1,05	0,85	$p < 0,05$
Kaprilik Asit	1,80	0,59	$p < 0,01$
Araşidonik asit	0,10	0,36	$p < 0,05$

Abstract: 552

SS-063

ANTRASİKLIN ALAN ÇOCUKLARDA KARDİYOTOKSİSİTE DEĞERLENDİRMESİ, KARNİTİN VE OKSİDAN SİSTEMİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI.

Cem Çiçek¹, Aziz Polat¹, Mustafa Doğan², Yasemin Işık Balcı¹, Mehmet Akın¹, Yaşar Enli³, Özcan Erel⁴.
¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Muğla, ²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Muğla, ³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Muğla, ⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Antrasiklinler çocukluk çağı lösemi, lenfoma ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlardır. Kardiyotoksiste oluşturdukları bilinmesine rağmen mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı; antrasiklin alan çocuklarda akut dönemde Pro-BNP, troponin-I, karnitin düzeylerini saptamak ve EKO değişimlerini incelemektir. Ayrıca kardiyotoksitenin sebebi olarak öne sürülen oksidatif stresi total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan stres (TOS) ölçümleriyle araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 0-18 yaş aralığındaki antrasiklin grubu ilaç alan 24 çocuk hasta ile antrasiklin dışı kemoterapi alan 20 çocuk hasta alındı. Tedavi protokollerine göre hastalara antrasiklin olarak doxorubisin (25- 40 mg/m²) ve daunomisin (25- 30mg/m²) verildi. Antrasiklin grubunda 9 hasta 1 kür, 12 hasta 2 kür, 3 hasta ise 3 kür tedavi aldı. Ortalama kümülatif antrasiklin dozu 67.91 mg/m² idi (50-120 mg/m²). Hastalardan kemoterapi öncesinde ve 72 saat sonrasında alınan serumlarda Pro-BNP, Troponin-I, karnitin, TOS, TAK ölçüldü. Hastalar her tedavi öncesi ve sonrasında konvansiyonel ekokardiyografi ve doku dopler ekokardiyografi ile aynı kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 44 hastanın 26'sı (%59) kız, 18'i (%41) erkek idi. Antrasiklin grubundaki çocukların yaş ortalaması $5,9 \pm 3,3$ yıl ve kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması ise $6,9 \pm 5,4$ yıl idi. Antrasiklin alan grupta ve kontrol grubunda tedaviden sonra Pro-BNP ve karnitin düzeylerinde belirgin artış tespit edildi. Pro-BNP düzeyindeki artış antrasiklin grubunda daha fazla, karnitin düzeyindeki artış kontrol grubunda daha fazla bulundu. Antrasiklin grubu ve kontrol grubundaki çocukların kemoterapiden önce ölçülen TAK, TOS ve OSI değerleri arasında fark bulunmadı. Bir kür kemoterapi aldıktan sonra ölçülen TAK1,TOS1 ve OSI1 değerleri, kontrol grubundaki çocukların değerlerinden daha yüksek bulundu. Hasta grubundaki 15 çocuk 2. kür antrasiklin tedavisi aldı. İkinci kür tedavi alan çocukların TOS2 ve OSI2 değerleri, kontrol grubundaki çocukların 1. kür tedavi sonrası TOS1 ve OSI1 değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı. 3. kür antrasiklin alan hasta sayısı 3 idi. TOS3 ve OSI3'ün, TOS1,TOS2,OSI1,OSI2 den belirgin yüksek olduğu görüldü. İki grupta M-mode EKO ile ölçülen LVSDG, LVEDG, EF, FS değerleri, pulse Doppler EKO ile ölçülen E velositesi, A velositesi, E/A oranları ve doku Doppler ile ölçülen (E') velositesi, (A') velositesi, (E'/A) oranları arasında fark saptanmadı. Fakat doku Doppler ile ölçülen sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyon göstergelerinden MPI (Tei indeksi) değerleri arasında anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Antrasiklin tedavisi alan hastalarda akut dönemde oksidatif stresin, serum Pro-BNP ve karnitin düzeylerinin arttığı görüldü. Bu hastalarda kardiyotoksitesi erken dönemde tespit etmede MPI(Tei indeksi) daha duyarlı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: antrasiklin, kardiyotoksiste, oksidan sistem

Tablo 1. Pro-BNP, Troponin-I ve karnitin düzeyleri

	Pro-BNP	(ng/ml)	Troponin-I	(pg/ml)	Karnitin	(ng/ml)
Tedavi öncesi	0,15±0,06	0,11±0,02	0,54±0,46	0,31±0,27	1,02±0,27	1,36±0,37
Tedavi sonrası	5,63±6,09	3,03±3,12	0,86±0,91	0,67±0,63	5,97±3,87	8,68±3,10

Tablo 2. TOS (total oksidan stres) ve TAK (total antioksidan kapasite) düzeyleri

	Antrasiklin grubu	Kontrol grubu	p
TOS-bazal	2,75 ± 1,28	2,27 ± 1,09	0,141
TOS-1	5,71 ± 1,19	3,00 ± 1,01	0,0001
TOS-2	9,31 ± 1,50	3,00 ± 1,01	0,0001
TOS-3	10,79 ± 0,46		
TAK-bazal	1,90 ± 0,27	1,89 ± 0,24	0,841
TAK-1	2,02 ± 0,20	1,90 ± 0,19	0,041
TAK-2	1,79 ± 0,25	1,90 ± 0,19	0,171
TAK-3	1,81 ± 0,21		

Tablo 3. Sol ve sağ ventriküllerin Tei indeksleri

	Antrasiklin grubu (LV)	Kontrol grubu (LV)	p	Antrasiklin grubu (RV)	Kontrol grubu (RV)	p
Tedavi öncesi	0,35 ± 0,05	0,34 ± 0,03	0,3	0,34 ± 0,05	0,32 ± 0,05	0,24
1.kür sonrası	0,39 ± 0,06	0,34 ± 0,03	0,002	0,37 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,01
2.kür sonrası	0,39 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,001	0,37 ± 0,06	0,33 ± 0,03	0,009
3.kür sonrası	0,42 ± 0,02					

Transfüzyon Tıbbi / Aferez / Hücre İşlenmesi

Abstract: 659

SS-064

KRİOPREZERVE TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARININ KLİNİK KULLANIMINA ÜLKEMİZDE DE BAŞLANMASININ ZAMANI GELMEDİ Mİ? İbrahim Eker¹, Rıza Aytaç Çetinkaya², Soner Yılmaz², Aysel Pekel⁴, Aytekin Ünlü⁶, Orhan Gürsel¹, Sebahattin Yılmaz², İsmail Yaşar Avcı⁵, Ferit Avcu³, Uğur Muşabak⁴, Ahmet Pekoğlu², Zerrin Ertaş³, Ahmet Emin Kürekçi¹. ¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, ²Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü, Ankara, ³Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ⁴Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, ⁵Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, ⁶Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbi uygulamalarında sıkça kullanılan aferez trombosit süspansiyonları ile ilgili yaşanan en önemli sıkıntı ürün elde edildikten sonra kullanım süresinin 5 ila 7 gün ile sınırlı olmasıdır. Aferez trombosit süspansiyonlarının raf ömrünün kısa olması, fazla sayıda saklandığında ürünlerin imha edilmesi, imha ile beraber oluşan yüksek maliyet ve iş gücü kaybı gibi nedenlerden dolayı bu ürünlerin daha uzun süreler saklanabilmesi önem arz etmektedir. Aferez trombosit süspansiyonlarının dondurulması ile ilgili yaklaşık 40 yıldan beri süregelen çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalarda en sık kullanılan kriyoprotektan bileşen hücre içinde etkisini gösteren dimetil sülfoksit (DMSO)'tir. DMSO kullanılarak iki farklı yöntemle dondurma işlemini yapmak mümkündür. İlk yöntemde trombositler %5 DMSO ile sıvı nitrojen ve ısı kontrollü dondurucular ile dakikada 1°C dondurulup, sıvı nitrojenin gaz fazında -135°C'de en az 3 yıl saklanabilir. Diğer yöntemde ise %6 DMSO kullanılarak -80°C'lik derin dondurucularda ürünler 2 yıl saklanabilmektedir. İkinci yöntem uzuz, depolama için ek maliyet ve alan gereksinimin olmaması ve ürün transportunun daha kolay yapılabilmesi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Literatürde durumu stabil olan trombositopenik hastalarda ve kardiyopulmoner bypass olan hastalarda %6 dimetil sülfoksit (DMSO) ile dondurulup eritilen trombosit süspansiyonlarının güvenliği ve etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Amerika Donanması Laboratuvarlarında bu konuyla ilgili çalışmalar faz 1 klinik çalışma seviyesindedir. Bu hastaların verileri FDA'a sunulmuştur ve 2015 yılı sonu itibarı ile hastalarda kullanılmak üzere onayın alınması planlanmaktadır. Dondurulmuş trombosit süspansiyonları dünya genelinde halen sadece Alman ordusu tarafından aktif olarak kullanılmaktadır. Trombosit süspansiyonlarının dondurulması gerek hastane şartlarında ihtiyaç sahibi hastalara ürün sağlanabilmesi, gerekse de savaş, doğal afet ve benzeri durumlarda hazır bulundurulup kullanılabilmesi nedeniyle ülkemiz için büyük öneme sahip bir konudur. 1 Ağustos 2013 tarihinde GATA Etik Kurul Başkanlığı'ndan %6'lık DMSO yöntemi ile trombosit süspansiyonlarını dondurulması ve *in vitro* olarak fonksiyonlarının incelenmesi konusunda onay alınmış olup, ülkemizdeki bu konudaki ilk çalışma başlatılmış ve çalışmanın ön sonuçları, 2013 yılında Antalya'da

yapılan VI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi'nde sunulmuştur. Bunun devamı olarak Türk Hematoloji Derneği'mizin proje desteği ile tamamladığımız, dondurma işlemi sonrasında trombositlerin viabilitesi ve hemostatik aktivitelerini akım sitometri ve trombin jenerasyon testi ile değerlendirerek, platelet kaynaklı mikropartiküller ile ilişkilerini incelediğimiz çalışmamızın çok ilgi çekici olan sonuçları, tüm hematoloji camiasıyla 41. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde paylaşılacaktır.

Bu çalışma 2014-8 onay numarası ile Türk Hematoloji Derneği'nin destekleri ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Krioprezerve trombosit, mikropartikül, hemostaz

Abstract: 298

SS-065

TÜRKİYE'DEKİ KAN BAĞIŞÇILARINDA PARVOVİRÜS B19 SEROPREVELANSI. İdil Yenicesu¹, Şeniz Göröl Özdemir¹, Aylin Altay¹, Gülendam Bozdayı¹. ¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Parvovirüs B19 ilk kez 1975 yılında kan bağışçılarının hepatit B antijeni açısından taranması sırasında keşfedilmiştir. Beşinci hastalık, romatizmal yakınmalar, hidrops fetalis, hemolitik anemili hastalarda aplastik kriz gibi tablolara yol açabilir. Kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastaların güvenli ve etkili kan bileşenine ulaşımı bu konu ile uğraşan profesyonellere temel uğraşısıdır. Parvovirüs uzun zamandır bilinmesine rağmen kan transfüzyonu açısından oluşturduğu tehdit son yılların popüler konularındandır. Özellikle plazma havuzlarından elde edile kan ürünleri PVB19 bulaşı açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle kan bağışçılarında parvovirüs seroprevalansını gösteren bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Araç ve Yöntem: Kan merkezimize başvuran ve bağış için engeli bulunmayan 988 kan bağışçısından alınan örneklerde ELISA yöntemi ile parvovirüs B 19 Ig G ve Ig M çalışılmıştır. Kan bağışçılarında alınan kan örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 184 nolu onayıyla hazırlanmış onam belgesi eşliğinde alındı. Çalışmamız Gazi Üniversitesi BAP-01/2011-33 desteklenmiştir.

Bulgular: Kan bağışçılarının %3.9'unda Ig M, %58.9'unda Ig G pozitif bulunmuştur. Ig M pozitifliği en sık 41-50 yaş grubunda (p=0.045), G pozitifliği 31-40 yaş grubundadır (p<0.001). Ig G pozitifliği kadınlarda daha yüksek oranda izlenmiştir (p=0.041).

Tartışma: Çalışmamızda elde edilen sonuçlar genel olarak Avrupa ülkelerine benzer özelliktedir. Şu ana kadar ülkemizde gerçekleştirilmiş olan en geniş katımlı çalışma olup özellikle plazma fraksiyasyon endüstrisinin kuruluş aşamasında olduğumuz bu günlerde yol gösterici nitelikte olduğu yadsınmaz.

Anahtar Kelimeler: Kan Bağışçısı, parvovirüs seroprevalansı

Abstract: 655

SS-066

BAĞIŞCI ANKSİYETESİNİN AFEREZ TROMBOSİT KAZANIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ PSİKOLOJİK ARAŞTIRMA. Elif Elçi¹, Zerrin Ertaş¹, İbrahim Eker², Ahmet Türker Çetin¹, Orhan Gürsel², Soner Yılmaz³, Rıza Aytaç Çetinkaya³, Aytekin Ünlü⁴, Ümit Savaşçı³, Mustafa Kavacık³, Sebahattin Yılmaz³, Adem Balıkcı⁵, Cengizhan Açık⁶, İsmail Yaşar Avcı⁷. ¹Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, ²Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, ³Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü, Ankara, ⁴Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, ⁵Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, ⁶Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı, Ankara, ⁷Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Bu çalışmada, bağışçıların donasyon sırasındaki durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri ile bunların aferez trombosit verimi üzerine etkisini araştırdık. Hipotezimiz, aferez trombosit bağışçı anksiyetesinin ürün kalitesini arttırdığı üzerinedir.

Yöntemler: Bu hipotezi incelemek için 2 Şubat 2015-02 Mart 2015 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kan Merkezine gönüllü olarak başvuran, sağlıklı ve herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 63 erkek aferez trombosit bağışçısı ile prospektif kohort çalışması gerçekleştirildi. Bağıştan önce bu bağışçıların Sürekli Anksiyete Ölçümleri (SAÖ) ve Durum Anksiyete Ölçüm (DAÖ) kayıtları değerlendirildi. Bütün aferez işlemleri aynı hücre ayırıcısı kullanılarak aynı teknisyen tarafından yapıldı.

Sonuçlar: Bağışçıların ortalama yaşı 25 (19-52) ve ortalama bağış sıklığı 2 (1-30) idi. Bağışçıların ortalama DAÖ ve SAÖ değerleri sırasıyla 28±7,2 (20-52) ve 36±7,7 (16-54) idi. Bağışçıların ortalama trombosit sayısı 255x10³±50 (173-424)/µl, ve ortalama trombosit verimi 5,56+1,1x10¹¹ (4,3-7,5¹⁰) olarak ölçüldü. SAÖ ortalama değeri ve ortalama trombosit ürünü arasında olduğu gibi, (Pearson r=0,404; p<0,001) ortalama trombosit ürünü ve DAÖ ortalama değeri (Pearson r: 0,273; p=0,03) arasında da istatistiksel olarak önemli pozitif doğrusal korelasyon vardı. Hem ortalama DAÖ hem de ortalama SAÖ değerlerinin ikisi de bağışçıların ortalama trombosit sayısı (Pearson r=0,392; p<0,001 ve Pearson r=0,395, p=0,001, sırasıyla) ve ortalama lökosit sayısı (Pearson r=0,375; p=0,002 ve Pearson r=0,261; p=0,039) istatistiksel olarak önemli olacak şekilde pozitif koreleydi. Ortalama DAÖ değerleri ve ortalama SAÖ değerleri arasındaki istatistiksel olarak önemli olan doğrusal korelasyon gibi (Pearson r=0,594; p<0,001); SAÖ değerleri yüksek olan bağışçılarda aynı zamanda DAÖ değerleri de yüksekti. DAÖ ve SAÖ değerleri ile donasyon sıklığı arasında bir bağlantı bulunamadı. Aferez öncesi yaş, ağırlık, uzunluk, donasyon sıklığı, vital ölçümler, vücut kütle indeksi, sosyo-ekonomik durum, spor yapma, sigara kullanımı, SAÖ skoru, DAÖ skoru ve bağışçının bazal trombosit sayısı gibi değişkenlerin trombosit verimi ile ilişkileri backward eliminasyon yöntemi kullanılarak multivaryant lineer regresyon analizine tabi tutuldu. Çok değişkenli model oluşturularak yapılan değerlendirmeye göre bağışçıların bazal trombosit sayısı bağımsız bir faktördür.

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma bağışçı anksiyetesinin aferez trombosit verimine etkisi değerlendirilen

ilk çalışmadır. Sonuçlarımız stresin trombosit sayısını, hareketliliğini ve immün-modülatör kapasitesini artırdığını göstermektedir. Buna neden olabilecek altta yatan olası mekanizmanın ketakolomin kaynaklı trombosit aktivasyonu olabileceğini düşünmekteyiz. Trombosit veriminde, trombosit aktivasyonu ve sekresyonuyla bağışçı anksiyetesi ve bunun klinik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trombosit aferezi, Aferez bağış, Anksiyete

Abstract: 56

SS-067

İLK KEZ VE TEKRARLAYAN ÇİFT DOZ ERİTROSİT AFEREZİ DONÖRLERİNDE HEPSİDİN DÜZEYİ, DEMİR PARAMETRELERİ VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. Abdullah Tokuç¹, Emine Güçhan Alanoğlu², Efkân Uz³, Seden Sert Zayıf³, Erşan Kaya⁴. ¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanı, ²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, ³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ⁴Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Transfüzyon Merkezi

Amaç: Kan bağışı demir eksikliği nedenlerinden biridir. Çift doz eritrosit aferezi yönteminin geleneksel tam kan bağışına göre birçok artışı olmasına rağmen donörler yüksek miktarlarda demir kaybedebilmektedir. Daha önce aferez yöntemiyle toplanan kan hücrelerinde oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamızın sonlandığı aralık 2014 tarihine kadar literatürde çift doz eritrosit aferezi sonrasında donörde oluşabilecek oksidatif strese dair bir çalışma yoktu. Bu nedenle donörü oluşabilecek yan etkilerden korumak için tekrarlayan kan bağışının demir parametrelerine etkisini saptamak ve bunun yanında işleme bağlı donörde oluşabilecek oksidatif stresi literatürde ilk kez değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı tasarladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya SDÜ tıp fakültesi hastanesi kan bankasına çift doz eritrosit aferezi donasyonu için başvuran 30 ilk kez ve 30 tekrarlayan çift doz eritrosit aferezi veren sağlıklı erkek donör alındı. Donörlerden işlem öncesinde, hepsidin, ferritin, CRP, total antioksidan kapasite (TAC), total oksidan seviye (TOS), serum demir ve demir bağlama kapasitesi için kan alındı. İşlem sonrasında yine TAC, TOS için kan alındı. Alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra Nüve NF1200R (Türkiye) markalı santrifüj cihazında 3000 rpmde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar porsiyonlanarak çalışma zamanına kadar -80 derecede (Wise Cryo. Germany) muhafaza edildi.

Bulgular: Her iki grubun yaş ortalaması benzerdi. Serum demiri, Demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve hepsidin değerleri her iki grupta benzerdi. Her iki grupta ferritin düzeyi normal aralıkta olmakla birlikte tekrarlı grupta daha düşüktü. Her iki grupta da aferez işlemi öncesine göre işlem sonrasında TAC değerleri azalırken TOS ve OSİ değerlerinde ise artış saptandı. Fakat oksidatif stres düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Sonuç olarak bu iki grup karşılaştırıldığında 6 aylık dönem ferritin düzeylerinin kan bağışı öncesindeki değerlere gelmesi için yeterli gözükmemektedir. Donörü korumak için demir replasmanı ve donörde oluşan oksidatif stresi önlemek için antioksidanlar kullanılabilir. Fakat hangi miktarda, ne kadar süre ile demir

replasmanı ile ne aralıkta kan bağışı yapılabileceği ve antioksidan uygulamasının faydalı olup olamayacağına dair çok sayıda donörün katıldığı, geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

1- Mast AE, Foster TM, Pinder HL, Beczkiewicz CA, Bellissimo DB, Murphy AT, et al. Behavioral, biochemical, and genetic analysis of iron metabolism in high-intensity blood donors. *Transfusion*. 2008;48(10):2197-204

2- Kim M, Kim HS, Kim YH, Choi JS, Yang HJ, Hwang SJ, et al. Comparison of whole blood collection and double-unit erythrocytapheresis in preoperative autologous blood donation. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(3):542-7.

3- Amer J, Frankenburg S, Fibach E. Apheresis induces oxidative stress in blood cells. *Ther Apher Dial*. 2010;14(2):166-71.

Anahtar Kelimeler: Hepsidin, Eritroferez, Oksidatif stres

Tablo 1. Donör Gruplarının Yaş ve Hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması

	İlk Kez	Tekrarlı	P değeri
Sayı	30	30	
Yaş dağılımı (yıl)	19-52	20-53	
Yaş median (yıl)	29,83	30,1	>0,05
Hemoglobin(g/dL)	15,95 ± 0,71	15,87 ± 0,86	0,71
Hemotokrit(%)	46,03 ± 2,17	46,65 ± 2,38	0,294
MCV(fL)	86,87 ± 3,71	87,74 ± 4,24	0,4
RDW(%)	12,94 ± 0,47	13,50 ± 0,71	0,001
RBC(10 ⁶ /uL)	5,28 ± 0,29	5,35 ± 0,39	0,415
Lökosit(10 ³ /uL)	7.356,7 ± 1.447,6	7.590 ± 1.390,2	0,527
Trombosit(10 ³ /uL)	241.900 ± 55.138	233.233 ± 63.078	0,573

Tablo 2. Donör gruplarında serum demir parametrelerinin karşılaştırılması

	İlk Kez	Tekrarlı	P değeri
Serum Fe(mg/dL)	76,06 ± 22,43	74,47 ± 24,92	0,796
TDBK(ug/dL)	246,50 ± 52,27	262,552 ± 56,49	0,258
TS(%)	34,22 ± 12,15	29,63 ± 11,94	0,145
Ferritin(ng/mL)	95,27 ± 58,19	59,72 ± 43,32	0,009
Hepsidin(pg/mL)	33.206,03 ± 8.093,38	36.363,43 ± 10.853,76	0,207

Tablo 3. Donör gruplarında işlem öncesi ve sonrası oksidatif stres düzeylerinin karşılaştırılması

İlk kez çift doz eritrosit aferezi veren donörler	İşlem öncesi	İşlem sonrası	P değeri
TAC	1,89 ± 0,13	1,76 ± 0,15	<0,001
TOS	13,8 ± 6,58	17,17 ± 7,59	<0,001
OSI	7,28 ± 3,30	9,74 ± 4,01	<0,001
CRP (mg/L)	< 3 mg/dL	< 3 mg/dL	
Tekrarlayan çift doz eritrosit aferezi veren donörler	İşlem Öncesi	İşlem Sonrası	P değeri
TAC	1,86 ± 0,16	1,75 ± 0,18	<0,001
TOS	14,39 ± 5,30	19,54 ± 7,90	<0,001
OSI	7,79 ± 3,15	11,39 ± 5,38	<0,001
CRP (mg/L)	< 3 mg/dL	< 3 mg/dL	

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Abstract: 391

SS-068

ULUSLARARASI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLEDİĞİ YENİ KRİTERLERE GÖRE KRONİK İTP OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 36 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ. Begüm Şirin Koc¹, Nihal Özdemir¹, Javid Alakbarlı¹, Hilmi Apak¹, Tiraje Celkan¹, İnci Yıldız¹. ¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

Giriş: İmmün trombositopeni (İTP) çocukluk çağında genellikle birkaç hafta ya da ayda kendiliğinden düzelinebilen edinsel bir kanama bozukluğudur. Kronikleşme, yeni tanı İTP olgularının %20 kadarında görülür. Uluslararası çalışma grubu (IWG) tarafından belirlenen yeni terminoloji ve tanımlamalar ışığında 36 yıl içinde takip ettiğimiz kronik İTP olgularını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: 1978-2014 yılları arasında İTP tanısıyla izlenmiş 564 hastanın dosyaları incelendi. IWG kriterlerine göre kronik İTP (n:86) kabul edilen olguların verileri değerlendirmeye alındı.

Bulgular: İlk başvuru esnasındaki ortanca yaş 6(1-16 yaş), ortanca trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ ve erkek/kız cinsiyet oranı 1,09 idi. Başvuruda cilt kanamaları (%86), burun kanamaları (%24), dişeti/ağız içi kanamalar (%15), hematüri (%3,5), gastrointestinal kanama (%2,3), subkonjunktival kanama(%1) ve ağır menoraji (%1) izledi. İntrakraniyal kanama hiçbir hastada tanı sırasında ve takipte gözlenmedi. Ortalama Hb değerleri başvuru trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ olanlarda 11.6 g/dl iken, plt: $20-50 \times 10^9/L$ arası grupta 12 g/dl ve $>50 \times 10^9/L$ olan grupta 13 g/dl idi. Etiyolojik açıdan yapılan testlerde direkt coombs testi %8, anti-nükleer antikor %8 ve anti-kardiyolipin antikorlar ise %1 hastada pozitif saptandı. İki hastada enfeksiyonla ilişkili olarak HbsAg (n:1) ve Helicobacter pylori antijeni (n:1) pozitif saptandı. Takipte dört hasta sistemik lupus eritematoz ve bir hasta Evans sendromu tanısı aldı. Hastalar mukozal kanama ve/veya trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ olduğunda tedavi aldılar. Dirençli olguların tedavisinde rituksimab(n:5), dapson(n:3), danazol(n:2), darapirim(n:1) ve vinkristin(n:1) kullanıldı. Rituksimab, danazol, darapirim ve vinkristinle belirgin yanıt alınmadı, dapson ile trombosit sayısı 2-3 hafta içinde $40-50 \times 10^9/L$ 'e yükseldi. Hastaların %29'unda (n:25) splenektomi olmaksızın trombositler $>100 \times 10^9/L$ ulaşarak İTP düzelmiştir. Splenektomi yapılmadan iyileşen ve iyileşmeyenler arasında trombositlerin >100.000 'e ulaştığı gün sayıları açısından anlamlı fark bulunamadı(p=0.58). Splenektomisz düzelme (trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$) oranı %28 ve ortanca düzelme süresi 3 yıl (25.per 1.5, 75.per 6) idi. Splenektomi 20 hastaya (%23) yapıldı, %90'ında trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$ oldu. İki hastada ise trombositler splenektomi sonrası yükselip takipte tekrar düştü. Splenektomi yapılmadan iyileşen ile iyileşmeyen hastaların başvuru trombosit sayıları, yaş ve cinsiyetleri açısından anlamlı fark yoktu(p=0.198).

Sonuç: Kronik İTP'de etiyojolojiyi açıklamak zordur. Başlangıç trombosit sayısı, ilk aldığı tedavi ve trombositlerin $>100 \times 10^9/L$ 'e ulaştığı gün sayısı, kronik İTP hastalarının iyileşme oranları arasında fark yaratmamaktadır. Hastaların 1/3'ünde yaklaşık 3,5 yıl sonra

düzelme görüldüğünden splenektomi mümkünse bu sürenin sonuna ertelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: trombositopeni, kronik İTP, çocuk

Abstract: 555

SS-069

MAKROTROMBOSİTOPENİLİ AİLEDE MYH9 VE TUBB1 GENİNDE İLK KEZ SAPTANAN MUTASYON BİRLİKTELİĞİ. Didem Torun Özkan*¹, Abdullah Abdulwaheed*², Ayten Kandilci², Nejat Akar³. ¹*Okan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul*, ²*Gebze Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Gebze, Kocaeli*, ³*TOBB-ETU Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

*Çalışmaya eşit katkıda bulunmuşlardır.

Giriş: Makrotrombositopeni'nin (Dev trombosit sendromu) de yer aldığı nadir görülen hematolojik hastalıkların genel popülasyonda görülme sıklığı 1/500000 - 1/iki milyon arasında değişmekte olup bu hastalıklar akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda önemli klinik ve sosyal sorun olarak kendini göstermektedirler. Makrotrombositopeni'nin otozomal dominant bir hastalık olduğu ve MYH9 (Myosine Heavy Chain 9) genindeki mutasyonlar sonucu meydana geldiği daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Alfa ve beta tubulin heterodimerlerinden oluşan mikrotübüllerdeki defektler makrotrombositopeni arasındaki ilişki de, Tubulin beta 1 (TUBB1) geninde meydana gelen defektlerle açıklanabilmektedir.

Materyal - Method: Çalışmamızda anne, baba ve çocukta oluşan bir ailede MYH9-TUBB1 gen taraması yapılmıştır. Bireylerin kanından klasik fenol/kloroform yöntemiyle DNA izole edilerek, PCR yöntemiyle MYH9'a ait 7 ekzonun (ekzon 1,16,25,26,30,38,40), TUBB1'e ait 1 ekzonun (ekzon 4) amplifikasyonu gerçekleştirilmiş, amplifiye ürünler PCR pürifikasyon kiti ile temizlendikten sonra DNA Dizi Analizi yapılmıştır.

Sonuç: Aile bireylerinden anne ve çocukta MYH9 geninde ilk kez tanımlanan iki yeni mutasyon ortaya konulmuştur. Bunlardan ilki 26. ekzonda 3756. nükleotitte meydana gelen C>T değişimi olup, bu değişim proteinde 1156. kodonda Lösendin Metiyonin aminoasidinin kodlanmasına neden olmaktadır. Bir diğer mutasyon ise aynı bölgede 6 nükleotit ileride 3762. nükleotitte meydana gelen G>A değişimidir ve bu değişim 1182. kodonda Glutamik asit yerine Lizin aminoasidi kodlanmasına neden olmaktadır (Şekil 1). Çocukta görülen iki yeni mutasyon birlikteliği görülen mutasyonun "de novo" mutasyon olabileceği düşüncesiyle DNA babalık testi tayini yapılmıştır (1). Analiz sonuçlarında %99,9 oranında babanın, çocuğun babası olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 1).

Aynı ailede TUBB1 gen mutasyonlarına bakıldığında 4. ekzonda anne ve çocukta 821. nükleotitte meydana gelen C>T değişiminin proteinde 244. pozisyonda Treoninden- Metiyonine değişime neden olduğu sonucuna varılmıştır. Bir diğer değişim aynı ekzonda 99 nükleotit ileride 920. nükleotitte oluşan ve MYH9 genine benzer olan G>A değişimidir. Bu değişim proteinde 307. pozisyonda Arginin amino asidi yerine Histidin kodlanmasına yol açmaktadır. TUBB1 geninde bulduğumuz bu değişimler literatürde daha önce farklı hastalıklarda bildirilmiş olmakla birlikte, makrotrombositopeniyle ilişkisi henüz bilinmemektedir (Şekil 2).

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

Abstract: 468

SS-071

HEMATOLOJİ HASTALARINDA ALTERNATİF VE DESTEKLEYİCİ ÜRÜN KULLANIMI EĞİLİMİNİN İNCELENMESİ. Turan Bayhan¹, Şule Ünal¹, Pınar Kahyaoğlu², Özlem Çimen², Fatma Gümrük¹, Mualla Çetin¹. ¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Alternatif ve destekleyici ürünler (ADÜler) olan tıbbi uygulamada kullanılan ürünlerin dışında olan çok çeşitli gıda veya tedavi edici etkisi olduğu düşünülen ürünün içerir. Bu ürünlerin kullanım sıklığı ve kullanılan ürünlerin çeşitleri ülkelerin gelenek ve inançlarına göre değişmektedir. Çalışmada amacımız ünitemizde izlenen kronik hematoloji hastalarında ADÜ kullanım sıklığını ve ailelerin ADÜ kullanımı konusunda eğilimleri incelemektir.

Yöntem: Çalışma Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde takip edilmekte olan kronik hastalar üzerinde yapılmıştır. Ocak 2014 ve Ocak 2015 tarihleri arasında hastalara veya ailelerine ADÜ kullanımı ile ilgili 20 soru içeren anketler verilip cevaplamaları istenmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya 115 hasta katıldı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortancası 11 (1-41) yılıdır. Hastaların büyük çoğunluğunu ALL tanılı hastalar oluşturmaktaydı (%53). Diğer tanıların sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 57'sinin (%49,6) ADÜ kullandığı görüldü. 22 hasta birden fazla alternatif ürün kullanmıştı. 20 çeşit alternatif ürünün kullanılmış olduğu bulunuldu. En çok kullanılan on ürün; keçi boynuzu (27), arı sütü (12), polen (6), pekmez (6), ısırgan otu (5), üzüm çekirdeği şurubu (5), üzüm çekirdeği ekstresi (4), balık yağı (2), maydanoz suyu (2) ve papatya çayı (2)'ydi. Hastaların birine köpek balığı eti yedirildiği birine de kaplumbağa kanı içirildiği öğrenildi. Ürün kullanan hastaların 25'i (%43,9) takip oldukları hekimin bilgisi dışında bu ürünleri kullanmıştı. 32 (%56) hasta kullandığı ürünün olumlu etkisi olduğunu düşünürken sadece bir hastada olumsuz etki görüldüğü belirtilmişti. Olumsuz etki olarak köpek balığı eti yedirilen hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülmüş, hastaneye yatışı gerekmeden düzelmiş. Ürünlerin hastalara maliyeti sorgulandığında maliyetsiz teminle 3000 tl arasında değiştiği görüldü.

Akut lösemi hastalarının verileri incelendiğinde hastaların %62,5'inin alternatif ürün kullandığı görüldü. Ürünün kullanım zamanı sorgulandığında indüksiyon döneminde 3, konsolidasyon döneminde 4, idame tedavide 23 ve rölaps döneminde 3 hastanın ürünü kullandığı öğrenildi.

Tartışma: Çalışmamızda hastaların %49,6'sında ADÜ kullanıldığı görüldü. Daha öncesinde farklı ülkelerde hematoloji/onkoloji hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda da ADÜ kullanımı sıklığının %41,7-49 arasında değiştiği gösterilmiştir. Özellikle onkolojik hastalıklarda ADÜ kullanımı daha siktir. Çalışmamızda da lösemi tanılı hastalarda ADÜ kullanımı %62,5'e çıkmıştır. ADÜ'ler hem yan etkilere neden olabilir hem de kemoterapi ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Ancak hastaların %56'ı ADÜ'lerden fayda gördüğünü düşünürken sadece

bir hasta olumsuz bir etkiyle karşılaştığını bildirmiştir. ADÜ kullanan hastaların %43,9'unun takip eden hekimlerinden habersiz olarak bu ürünleri kullanması da hastaların bu konuda daha fazla bilgilendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alternatif ve destekleyici ürünler, lösemi

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Ortanca (aralık) / n (%)
Yaş	11 yıl (1 – 41)
Tanımlar	
Akut lenfoblastik lösemi	61 (53)
Betatalasemi majör ve intermedia	18 (15,6)
İmmün trombositopenik purpura	9 (7,8)
Hemolitik anemi	4 (3,6)
Hereditör sferositoz	3 (2,6)
Trombofili	3 (2,6)
Akut myeloid lösemi	3 (2,6)
Kronik melositik lösemi	2 (1,7)
Fankoni aplastik anemisi	2 (1,7)
Kanama diyatezi	2 (1,7)
Diğerleri*	8 (7,1)
Alternatif ve destekleyici ürün kullanımı	57 (49,6)
Hekim önerisi dışında ürün kullanımı	25 (43,9, ürün kullananların)
Ürünün olumlu etkisi olduğunu düşünen	32 (56, ürün kullananların)

*Diamond Blackfan anemisi, Gorham sendromu, konjenital diseritropoetik anemi, kronik demir eksikliği, kronik nötropeni, mastositoz, primer trombositoz

Abstract: 500

SS-072

TRAKYA BÖLGESİNDEKİ HEMATOLOJİK HABIS HASTALIKLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Yusuf Şapuk¹, Ali Cem Yekdeş¹, Elif Gülsüm Ümit², Volkan Baş¹, Ahmet Muzaffer Demir². ¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

Giriş: Kanseler çağımızın en büyük sağlık sorunlarından biri olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kalp hastalıklarından sonra ikinci önemli ölüm nedenidir. Hematolojik kanseler ise tüm kanselerin yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır. Çalışmanın amacı; Trakya bölgesindeki hematolojik habis hastalık profilinin ortaya çıkarılmasıdır.

Metod: Trakya Üniversitesi Hematoloji kliniğinde izlenen hematolojik habis hastalığı olan 1412 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalıkların 5 yıllık insidansı (100000'de) hesaplandı. İnsidans Edirne'de %22,7, Kırklareli'nde %13,9, Tekirdağ'da ise %5,1 saptandı. Edirne'de ikamet eden hastaların, hastalıklara göre ayrı ayrı insidansı saptanarak "GLOBOCAN 2012" Türkiye verileriyle kıyaslandı.

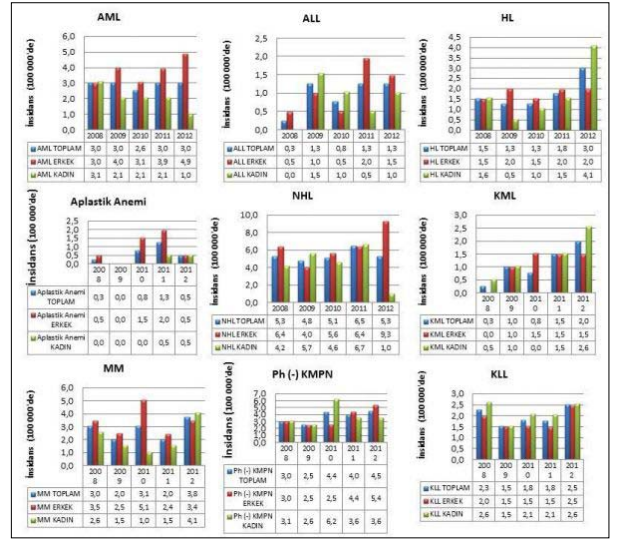
Sonuçlar: Çalışmaya 2008-2012 yılları arasında Trakya Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde yatırılan 1412 habis hematolojik hastalığı olan hasta dahil edildi. En sık görülen hematolojik habis hastalık NHL iken, onu sırasıyla AML, Ph (-) KMPN, MM, KLL, HL, MDS, KML, ALL ve aplastik anemi izlemekte idi. Hastaların %10,5-14,3'ü hematolojik habis hastalık nedeniyle takip edilmekteydi.

Hematolojik habis hastalıkların alkol ve sigara kullanımı ile birlikteliği dikkat çekici bulundu. Çevresel ve mesleki madde maruziyeti ile aplastik anemi birlikteliği gözlemlendi. İkincil habis hastalığı olan hastaların yaklaşık yarısında antrasiklin kullanım öyküsü izlendi.

Hastalıkların yıllık insidansları Şekil 1'de özetlenmiştir. Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de özetlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak en sık görülen 3 hematolojik kanserin NHL, AML ve Ph (-) KMPN olduğu ve hematolojik kanserlerin erkeklerde 1,4 kat daha sık görüldüğü saptandı. HBV prevalansı Türkiye verilerinden daha yüksek saptanırken, HCV prevalansı Türkiye verileriyle benzer bulundu. Hematolojik habis hastalıkların alkol ve sigara ile birlikteliği anlamlı saptandı. Sigara kullanımı ile birlikteliği kullanım miktarından bağımsız iken alkol kullanımı ile birlikteliği miktar arttıkça daha da anlam kazanmaktadır. İkincil kanseri olan hastaların %53,3'ünde antrasiklin kullanım öyküsü olması da dikkat çekici bulundu.

Tartışma: Ülkemizde genellikle solid kanser alt tiplerine göre bir kayıt sistemi uygulanmakta ve hematolojik habis hastalıklara yönelik ayrı bir değerlendirme yapılamamaktadır. Tüm kanser tipleri sınıflamasında sadece NHL kendine yer bulmakta ve diğer alt tiplerle ilgili demografik verilere ulaşılamamaktadır. Bu çalışma üçüncü basamak bir üniversite hastanesi veri tabanı dikkate alınarak geriye dönük veri incelenmesine göre kurgulanmıştır. Ancak ülkemizde bu konuda yapılmış ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Her bölgeye özgü verilerin eldesi ile ülke verilerine ulaşılması ve bölgesel farklılıkların saptanması gerekmektedir. Sağlık otoritesinin ulusal veriler arasında hematoloji habis hastalıkların ayrı başlık altında incelenmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik habis hastalıklar



Şekil 1.

	AML	ALL	HL	NHL	KML	KLL	MM	MDS	Aplastik Anemi	Ph (-) KMPN	Toplam
Toplam	n 230	65	105	317	77	120	168	85	28	217	1412
Erkek	n 127	41	65	195	43	73	104	42	16	108	814
Kadın	n 103	24	40	122	34	47	64	43	12	109	598
	E/K	1,2	1,7	1,6	1,6	1,5	1,6	1,0	1,3	1,0	1,4
Yaş ve Cinsiyet Riski											
Kadın	n 48,6	42,1	38,1	57,7	57,6	65,5	65,7	61,3	43,8	58,5	Kadın
	SD	±17	±21	±20	±16	±13	±10	±13	±15	±14	
Erkek	n 54,1	39,9	42,1	56,3	52,7	65,9	63,7	68,6	43,6	55,2	Erkek
	SD	±17	±16	±16	±16	±11	±11	±11	±17	±16	
Genel Ortalama	n 51,7	40,7	40,6	56,8	54,8	65,7	64,4	64,9	43,7	56,8	Genel Ortalama
	SD	±17	±18	±17	±16	±11	±12	±14	±17	±15	

Şekil 2.