

Türk Kanbilim Ağı (TÜRKBA) Bildirileri

Abstract:0378

[T-01]

PONATİNİBİN NF-KB VE MAPK SİNYAL YOLAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İMATİNİBE DİRENÇLİ VE DUYARLI KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE ARAŞTIRILMASI. Çağla Kayabaşı¹, Çığır Biray Avcı¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Tuğçe Balcı¹, Besra Özmen Yelken¹, Cansu Çalışkan¹, Bakiye Göker¹, Güray Saydam², Yusuf Baran³, Cumhuriyet Gündüz¹. ¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, ³İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İzmir

Amaç: Kronik myeloid lösemi (KML), primitif pluripotent kök hücrenin klonal hastalığıdır. Olguların %90'dan fazlasında t(9;22) sonucu oluşan Philadelphia kromozomu gözlenmektedir ve lösemik fenotipin gelişmesinden sorumlu BCR-ABL füzyon proteini oluşmaktadır. BCR-ABL tirozin kinazın inhibitörü olan imatinib ile çoğu olguda tam hematolojik, tam sitogenetik ve majör moleküler yanıt elde etmek başarsılıysa da bazı olgularda yanıt alınamamakta ya da oluşan yanıtın zamanla kaybı gözlenmektedir. Üçüncü nesil tirozin kinaz inhibitörü olan ponatinib hem yabanıl tip, hem de T315I mutant ABL1 otofosforilasyonunu inhibe etmektedir. Bu çalışmada, ponatinibin imatinibe dirençli ve duyarlı K562 hücrelerinde sitokinler, kostimülatör moleküller, Toll-benzeri reseptör ailesi, NF-κB, JNK/p38, MAP/MAPK, PI3K-Akt-mTOR yollarındaki bazı genlerin ekspresyonları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ponatinibin K562 ve 3 µM imatinibe dirençli K562/ima3 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla, hücreler ponatinibin uygun doz aralıkları (100µM-0,1nM) ile muamele edildi ve WST-1 testi ile değerlendirildi. Ponatinibin IC50 dozu ile muamele edilmiş K562, K562/ima3 ve ponatinib uygulanmamış kontrol hücrelerinden, total RNA izolasyonu 48. saatte yapıldı. Gen ekspresyon çalışmaları LightCycler480 gerçek zamanlı PCR cihazında gerçekleştirildi. Data analizleri için ΔΔCT metodu, istatistiksel analizler için 'RT² Profiler PCR Array Data Analysis' kullanıldı. Deneyler 3 tekrarlı gerçekleştirildi.

Bulgular: Ponatinibin IC50 dozu K562 ve K562/ima3 hücre hatları için sırasıyla 0,2 nM ve 9,87 nM olarak hesaplandı. NF-κB, MAP/MAPK, PI3K-Akt-mTOR sinyal yollarında görevli genlerin ifadeleri, hücreler IC50 dozları ile muamele edildikten sonra 48. saatte gerçek zamanlı RT-PCR ile çalışıldı. IC50 dozları uygulanan hücreler kontrol ile karşılaştırıldığında; MAP3K7, MAP3K2, MAPK8, mTOR, IKBKB, NFKBIA gen ekspresyonları hem K562/ima3 hücrelerinde hem de K562 hücrelerinde azalmıştır. Ayrıca ponatinib, K562 hücrelerinde MAP2K4, NFKB1, FKBP1A, RPS6KB1, XBP1 ve AKT1 genlerinin aşağı regülasyonuna ve IRF3 geninin yukarı regülasyonuna neden olurken K562/ima3 hücrelerinde IRF7, REL, ERN1 genlerinin aşağı regülasyonuna neden olmuştur. Gen ifadesindeki değişimler Tablo 1'de verilmiştir.

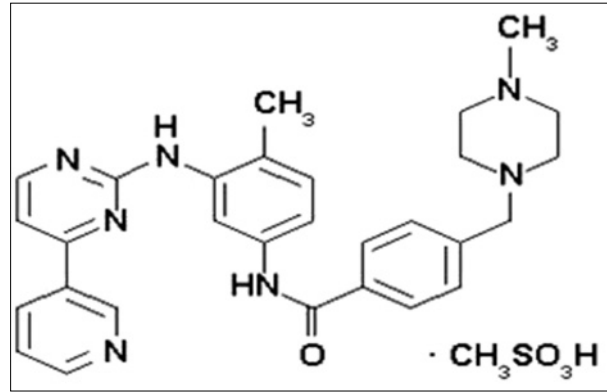
Sonuç: Ponatinib, imatinib dirençli hücrelerdeki bazı onkogenlerin ifadelerini imatinibe duyarlı hücrelere göre yaklaşık iki kat fazla düşürmektedir. Imatinibe duyarlı

hücrelerle karşılaştırıldığında; dirençli hücrelerde NF-κB, JNK/p38, MAP/MAPK, PI3K-Akt-mTOR sinyal yolları ile ilişkili genlerde farklı ekspresyon profili oluşturması ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu eşit oranda baskılaması, ponatinibin ilaç direnç mekanizmalarının üstesinden gelebileceğini vaat etmektedir. Bu durum mevcut tirozin kinaz inhibitörlerine direnç geliştiren KML hastalarının tedavisinde hedeflenen yüksek moleküler yanıtın eldesinde önem taşımaktadır.

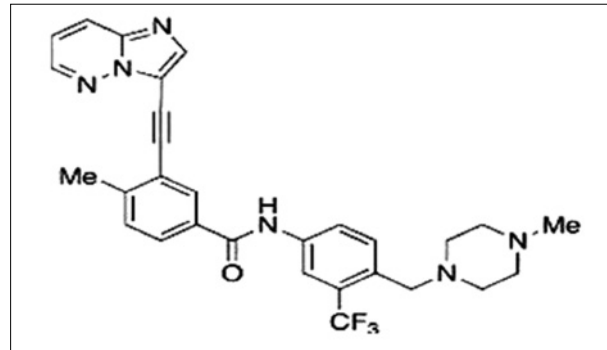
Anahtar kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, NF-κB, Ponatinib

Tablo 1. Ponatinibin IC50 dozlarının K562 ve K562/ima3 hücrelerinde oluşturduğu gen ekspresyon değişimleri

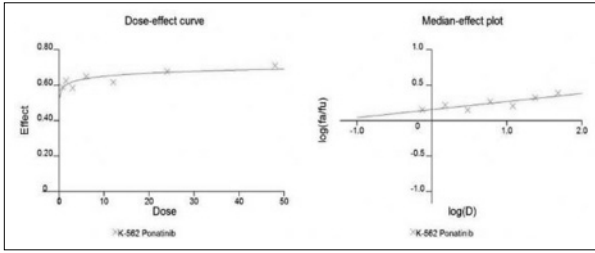
	K562	K562/ima3
MAP3K7	-6,73	-7,90
MAP2K4	-4,06	-1,01
MAP3K2	-3,45	-6,03
NFKB1	-3,38	-1,02
FKBP1A	-3,17	-1,13
MAPK8	-3,13	-6,81
MTOR	-2,97	-6,20
RPS6KB1	-2,91	-0,42
IKBKB	-2,49	-6,48
XBP1	-2,37	-1,39
AKT1	-2,22	-0,81
NFKBIA	-2,15	-6,81
REL	-0,43	-3,72
ERN1	1,34	-2,83
IRF7	1,33	-4,07
IRF3	4,15	-1,00



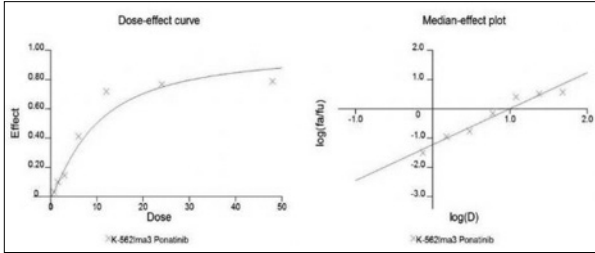
Şekil 1. Imatinib



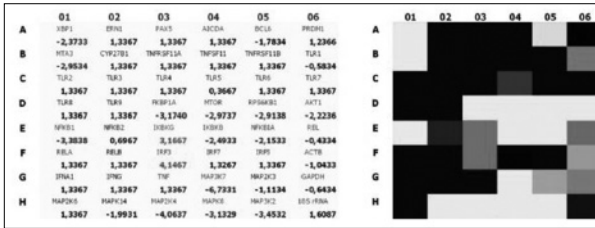
Şekil 2. Ponatinib



Şekil 3. K562 hücrelerinde ponatinibin IC50 dozu

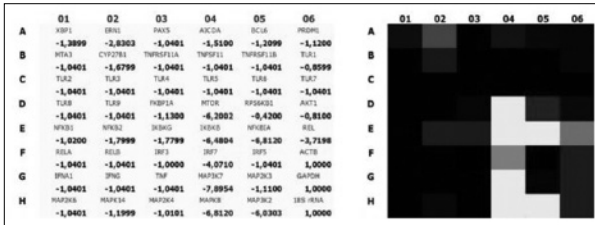


Şekil 4. K562/ima3 hücrelerinde ponatinibin IC50 dozu



Şekil 5. K562 hücreleri için gen ekspresyonu ısı haritası

Ponatinib uygulanmamış kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında, 0,24 nM ponatinib uygulanan K562 hücrelerindeki sitokinler ve kostimülör moleküller, Toll-benzeri reseptör ailesi, NF- κ B, JNK/p38, MAP/MPK, PI3K-Akt-mTOR yollarıyla ilişkili 43 genin ekspresyonunda belirlenen değişimler



Şekil 6. K562/ima3 hücreleri için gen ekspresyonu ısı haritası

Ponatinib uygulanmamış kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında, 9,87 nM ponatinib uygulanan K562/ima3 hücrelerindeki sitokinler ve kostimülör moleküller, Toll-benzeri reseptör ailesi, NF- κ B, JNK/p38, MAP/MPK, PI3K-Akt-mTOR yollarıyla ilişkili 43 genin ekspresyonunda belirlenen değişimler

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

Abstract:0550

[T-02]

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNE DİRENÇLİ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA YENİ NESİL DİZİLEME TEKNİĞİ İLE BCR-ABL1 KİNAZ BÖLGESİ MUTASYONLARININ TESPİTİ. Yücel Erbilgin¹, Ahmet Emre Eşkazan², Özden Hatırnaz Ng¹, Ayşe Salıhoğlu², Tuğrul Elverdi², Sinem Fırtına¹, Suzin Çatal Tatonyan¹, Şeniz Öngören Aydın², Muhlis Cem Ar², Zafer Başlar², Müge Sayitoğlu¹, Burhan Ferhanoglu³, Yıldız Aydın², Uğur Özbek¹, Teoman Soysal². ¹İ.Ü. Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, ²İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı, ³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde çığır açmış, ancak bazı hastaların tedaviye direnç geliştirdikleri gözlenmiştir. Bu hastaların bir kısmında BCR-ABL1 kinaz bölgesi (KD) mutasyonlarının tanımlanması, tedaviyi yönlendirmesi açısından büyük önem kazanmıştır. Rutin analizlerde örneklerin direkt olarak dizilenmesi en sık uygulanan yöntemdir. Ancak, sanger dizilemenin (SS) hassasiyeti düşük olup %10-20 oranında mutasyonları kaçırabilmektedir. Düşük düzeydeki mutasyonların tespit edilmesi, direnç sonrası tedavi seçiminde ve direnç gelişimi ile ilgili olarak önemli bilgiler sunabilir. Bu doğrultuda çalışmamızda, tedavi direnci gösteren KML hastalarının en az iki takip örneğini yeni nesil dizileme (NGS) tekniği ile tarayarak, düşük düzeydeki BCR-ABL1 KD mutasyonlarını tespit etmeyi hedefledik.

Materyal-Metod: SS ile BCR-ABL1 KD mutasyonları açısından rutin olarak dizilenmiş, tedavi direnci gösteren sekiz KML hastasının takipli örnekleri geriye dönük olarak NGS tekniği ile tarandı. Nested polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile çoğaltılan BCR-ABL1 füzyon transkriptleri, düşük düzeydeki varyasyonların tespiti için geliştirilmiş olan Roche 454 amplikon derin dizileme teknolojisi kullanılarak çift yönlü olarak dizildi. Dizileme verileri "GS Amplicon Variant Analyzer (AVA)" yazılımı kullanılarak analiz edildi. Varyasyonların analizi %1 eşik değer olarak alındı.

Bulgular: Hastaların klinik verileri ve bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. İmatinib direnci sonrası ikinci tedavi olarak 4 hasta dasatinib, 2 hasta nilotinib, geriye kalan 2 hasta ise hem dasatinib hem nilotinib tedavileri almıştı. 20 klinik örneğin incelenmesi sonucu NGS ile sadece SS ile tespit edilen mutasyonlar değil, ek olarak %1-16.08 arasındaki varyasyonlar da tespit edilebildi. T315I ve E255K/V en sık görülen mutasyonlar olup, hastaların 4'ünde hem NGS hem de SS ile tespit edildi. T315I tespit edilen 2 hasta (hasta#1 ve hasta#4) blastik evreye girdi ve kaybedildi. E255K mutasyonu hasta #2 ve #3 te belirlendi. #2 numaralı hastada 100 mg/gün dasatinib ile sitogenetik ve moleküler yanıt elde edilmesine karşın, hasta #3 nilotinib ve dasatinib almasına rağmen miyeloid blastik kriz nedeni ile kaybedildi. 4 hastanın (#5, #6, #7 ve #8) farklı zamanlardaki toplam 11 örneğinde SS ile mutasyon tespit edilmedi. Bu örneklerde NGS ile varyasyonlar tespit edilmiş olmakla birlikte bu varyasyonlar direnç ile ilişkilendirilmemiştir.

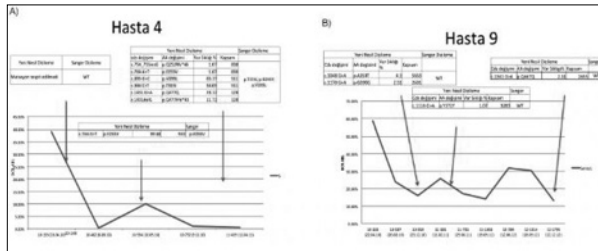
Sonuç: TKİ dirençli hastaların birçoğunda çok klonlu BCR-ABL1 KD mutasyonları tespit edilmektedir. Düşük düzeydeki mutasyonların tespit edilmesi kişiye özgü tedavilerin uygulanabilmesi için önemli olabilir. Çalışmamızda, tanımlanmış mutasyonlarla birlikte, SS ile belirlenememiş varyasyonları da tespit ettik. Mutasyonları SS ile belirlenmesinden önce yakalamayı beklerken, hastalarımızda bunu gözlemlemedik. Bu konuda hasta ve örnek sayısının artırıldığı çalışmalar yapılması hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: BCR-ABL1 KD mutasyonları, imatinib direnci, kronik miyeloid lösemi

Tablo 1. Tablo 1. Hastaların klinik durumları ve dizileme sonuçları. (Klinik ile ilişkilendirilmiş mutasyonlar kalın harflerle gösterilmiştir.)

Hasta#	Yaş, Yıl	Cinsiyet	Hastalık Evresi	TKİ (tki)/ Dose (mg)	Mutasyon analizi sonucu	SS mutasyon sonucu	NGS mutasyon sonucu (Var olan %'de, %)	Notlar
1	35 K	KE		DAS (7.4mg)/ 140	02.12.2009	WT	Q252R/A*46 (1.33)	MBK'ya geçiş kaydedildi
					14.05.2011	T319H	Q252R/A*46 (3.06), T319M/A*4 (8.45), T319S (44.89)	
2	20 E	KE		DAS (7.4mg)/ 140	25.04.2011	WT	L439C/A*25 (1.21), L439S (34.82)	TSY ve MBK'y
					26.03.2012	E255K	V256Q/A*42 (1.34), E255K (3.18), E255K (99.84)	
3	47 K	KE		DAS (7.4mg)/ 140	14.08.2011	WT	KD38N (2.18), V257Y (1.46), Q252R/A*46 (1.39), F459S (1.37), L439P (2.82)	MBK'ya geçiş kaydedildi
					17.04.2012	E255K	E255K (77.3)	
4	40 E	KE		DAS (7.4mg)/ 140	21.05.2010	WT	WT	LBK'ya geçiş ve Allo Tx sonucu kaydedildi
					20.09.2010	E255V	E255V (99.48)	
5	43 K	KE		DAS (7.4mg)/ 140	06.06.2011	T319S, E255V, V256L	T319S (44.95), E255V (14.7), V256L (83.17), Q252R/A*46 (1.87), Q477Q (38.12), Q477R/A*47 (11.72)	Allo Tx sonucu kaydedildi
					13.06.2011	WT	Q252R/A*46 (2.79), L302G/A*43 (1.13), S403P (1)	
6	32 E	KE		NIL (7.4mg)/ 500	05.11.2011	WT	WT	TSY ve MBK'y
					10.12.2012	WT	N040_K336del (1.37)	
7	39 K	KE		DAS (7.4mg)/ 50-100 NIL (7.4mg)/ 500	27.12.2010	WT	L268L (1.89), R400C (2.11)	İmmünoyükleme yapıldı
					11.07.2011	WT	Y264C (1.91), A287T (1.82)	
					12.12.2012	WT	N040_K336del (1.39)	
					21.05.2012	WT	WT	
8	32 E	KE		NIL (7.4mg)/ 500	24.12.2012	WT	W337*Stop (1.39)	İmmünoyükleme yapıldı
					23.12.2010	WT	A150T (4.1), G190G (2.51)	
					17.03.2011	WT	Y372Y (1.87)	
9	32 E	KE		NIL (7.4mg)/ 500	12.12.2012	WT	Q477Q (2.11)	İmmünoyükleme yapıldı

Kısaltmalar: K, Kadın; E, erkek; KE, kronik evre; MBK, miyeloid blastik kriz; LBK, lenfoid blastik kriz; TKİ, tirozin kinaz inhibitörü; DAS, dasatinib; NIL, nilotinib; TSY, tam sitogenetik yanıt; MMY, major moleküler yanıt; WT, normal tip; SS, sanger dizileme; NGS, yeni nesil dizileme; Allo Tx, allojenik kök hücre transplantasyonu.



Şekil 1A) Hasta 4'un kantitatif BCR-ABL1 takibi ve direnç dönemine ait yeni nesil dizileme ve sanger dizileme sonuçları. Sanger ile belirlenen mutasyonlar yeni nesil dizileme ile konfirme edilmiş, ek olarak sanger ile tespit edilememiş değişimlerde belirlenmiştir. **B)** Hasta 9'un kantitatif BCR-ABL1 takibi ve direnç dönemine ait yeni nesil dizileme ve sanger dizileme sonuçları. Tedavi direnci gösteren hastanın takibinde sanger dizileme ile mutasyon belirlenmemişken, yeni nesil dizileme tekniği ile düşük düzeyde varyasyonlar tespit edilebilmiştir.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Abstract:0345

[T-03]

HEMOGLOBİNOPATİLER KAYIT ÇALIŞMASI VERİLERİMİZ; HEMOGLOBİNOPATİLER ÇALIŞMA GRUBU. Yesim Aydinok¹, Yesim Oymak², Gönül Aydoğan³, Akif Yeşilipek⁴, Yurdanur Kılınç⁵, Banu Oflaz⁶, Mehmet Akın⁷, Canan Vergin⁸, Melike Evim⁹, Selma Ünal¹⁰, Ümran Çalışkan¹¹, Şule Ünal¹², Elif Kazancı¹³, Ali Bay¹⁴, Selda Kahraman¹⁵, Talia İleri¹⁶, Didem Atay¹⁷, Türkan Patroğlu¹⁸, Murat Söker¹⁹, Mustafa Büyükcavcı²⁰, Aydan Akdeniz²¹, Güçhan Alanoglu²², Özcan Bör²³, Mediha Akcan²⁴, Nur Soyer²⁵, Nihal Karadaş¹, Ezgi Uysalol²⁶, Arzu Akçay³, Süheyla Ocak²⁶, Adalet Meral²⁷, Hüseyin Tokgöz²⁸, Zümrüt Uysal²⁹, Mehmet Akif Özdemir³⁰, Naci Tiftik³¹, Zeynep Karakaş³². ¹Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, ²Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Urfa, Türkiye, ³Pediatric Hematoloji, Kanuni Sultan Süleyman EAH, İstanbul, Türkiye, ⁴Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, ⁵Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye, ⁶Pediatric Hematoloji, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye, ⁷Pediatric Hematoloji, Denizli Devlet Hastanesi, Denizli, Türkiye, ⁸Pediatric Hematoloji, Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, İzmir, Türkiye, ⁹Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye, ¹⁰Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye, ¹¹Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye, ¹²Pediatric Hematoloji, Antakya Devlet Hastanesi, Antakya, Türkiye, ¹³Pediatric Hematoloji, Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Bursa, Türkiye, ¹⁴Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye, ¹⁵Hematoloji, Aydın Devlet Hastanesi, Aydın, Türkiye, ¹⁶Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye, ¹⁷Pediatric Hematoloji, Okmeydanı EAH, İstanbul, Türkiye, ¹⁸Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye, ¹⁹Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye, ²⁰Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, Türkiye, ²¹Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye, ²²Hematoloji Bilim Dalı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye, ²³Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, Türkiye, ²⁴Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye, ²⁵Hematoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, ²⁶Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Urfa Çocuk Hastanesi, Urfa, Türkiye, ²⁷Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye, ²⁸Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye, ²⁹Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye, ³⁰Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye, ³¹Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye, ³²Pediatric Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Hemoglobinopatiler ülkemizde 1993'de resmi olarak halk sağlığı sorunu kabul edilmiş ve 2002'de ulusal

hemoglobino-pati kontrol programı oluşturulmuştur. Bu çalışmanın amacı, hastalığın dağılımı, özellikleri, tedavisi ve kontrol programı verilerini içeren bir kayıt sistemiyle, ülkemizde hastalıkla ilgili değerlendirmelere ve çok merkezli çalışmalarının gelişimine temel oluşturabilmektir. Bu çalışma için, demografik veri özellikleri temelinde web tabanlı bir program yazılımı gerçekleştirilmiştir. Etik Kurul onayı alınmıştır. “www.hemoglobino-patiler.org” web sitesinden, hasta verilerinin girebilmesi için alt yapı hazırlanmıştır. 2011 Nisan ayında başlayan veri kayıt akışı halen sürmektedir.

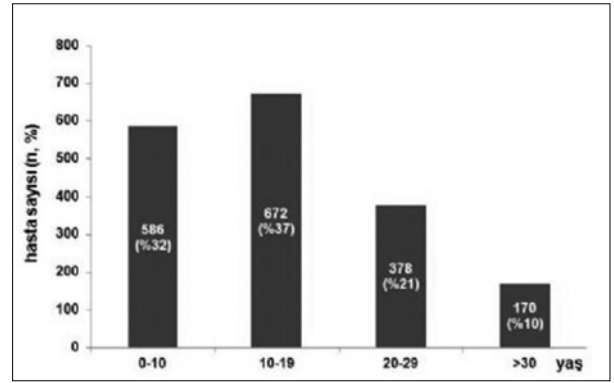
26 merkezden toplam 1838 major hemoglobino-pati kaydı girilmiş (32 tekrarlayan kayıt) ve 1806’ı (916, %51 erkek) değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların bölgelere dağılımı tablo 1’de izlenmektedir. Kayıtlı olguların %96’ı homozigot beta talasemi olup tanımlanan 1156 beta talasemi allelinin dağılımı tablo 2’de izlenmektedir. Beta talasemi intermedia, tüm talasemi olgularının %10’u (n=180) iken, sadece üçte biri transfüzyonsuz veya nadir transfüzyonla izleniyordu. Hastaların %48’inin ebeveynlerinde akraba evliliği vardı ve bunların %51’i 1. derece kuzen evliliği idi. Hastaların tamamı sosyal güvence sahibiydi. Otuzyedisi çocuk sahibi 106 evli hasta bulunuyordu. Hastaların %90’ı 30 yaş altında (20-29y: n 378,%21; 10-19y: n 672, %37 ve 0-10y: n 586, %32) idi. Olguların %95’i demir şelasyon monoterapisi (Deferasiroks %84’ü, %8’i deferoksamin, %8’i deferipron) kullanırken sadece %5’i kombine tedavi kullanıyordu. Beta Talasemi Major tanılı 90, orak hücreli 1 hastaya kök hücre nakli (KHN) uygulanmıştı. Donör kaynağı bilinen KHN’lerinin (n=88), 85’i kardeşten, 2’i akraba ve 1’i akraba olmayan donördendi. Sonucu bildirilen 86 KHN’nin 68’i (%79) başarılı idi. KHN nedeniyle eksitus bildirimi yoktu. KHN olmayan ancak sağlıklı ve HLA uygun kardeşi bulunan 114 hasta (54’ü 10 yaş altı) ve HLA uyumu belirsiz sağlıklı kardeşi olan 417 hasta (140’ı 10 yaş altı) vardı. Eksitus hasta bildirimi bulunan 3 merkezin (Ege Üniv., İstanbul Tıp Fak., Kanuni Sultan Süleyman EAH) toplam 625 kaydında 29 eksitus (16 kardiyak, 6 enfeksiyon, 1 hepatik 1 anemi ve 5 nedeni bilinmiyor) vardı. 2004 yılı ve sonrasında doğan 590 hastanın 231’nin ebeveyni 2003 yılı sonrasında evlenmiş ancak 93’e (%40) evlilik öncesi tarama yapılmış ve bunların da 58’ine (%60) taşıyıcı oldukları bildirilmişti. Hemoglobino-pati kontrol programı sonrası major hemoglobino-patiyle doğan kayıtlı hastalar Şekil’de izlenmektedir.

Hasta popülasyonu yaşam beklentisi giderek artan hemoglobino-patiler açısından görece gençtir. Talasemi intermedia ve orak hücreli anemi olgularının yeterince kayıt ve izlem altında olmayabileceği düşünülmüştür. KHN bekleyen hastalarımızın sayıca az olmadığı görülmüştür. Hastalarımızın mortalite ve morbidite izlemi tedavi standartları açısından önemlidir. Kontrol programının başarısı son yıllarda artmıştır.

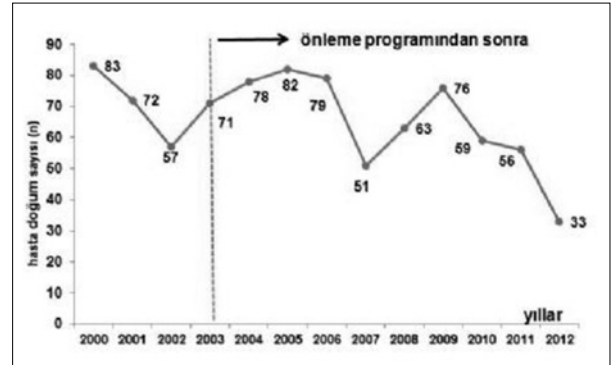
Anahtar kelimeler: hemoglobino-pati, orak hücreli anemi, talasemi

Tablo 1. Kayıtlı hastaların bölgelere göre dağılımı

Bölge	Merkez (n)	Hasta (n)	Hasta (%)
Ege	8	528	29
Marmara	5	515	28
Güneydoğu	4	345	19
Akdeniz	5	306	16,5
İç Anadolu	3	121	6,5
Doğu Anadolu	1	23	1
Karadeniz	-	-	-
Türkiye	26	1838	100



Şekil 1. Kayıtlı hastaların yaş gruplarına dağılımı



Şekil 2. Hemoglobino-pati kontrol programının hasta doğum üzerine etkisi

Tablo 2. Kayıtlı hastaların tanısal dağılımları

Tanı	Kayıtlı hasta (n)	Tekrar kayıt (n)	Net sayı (n)	%
Beta Talasemi major	1594	30*2	1564	87
Beta Talasemi intermedia	184	1*3	182	10
Beta/S Talasemi	10	-	10	0.5
Orak hücreli anemi (SS)	36	-	36	2.0
HbH	10	-	10	0.5
Diğer	2	-	2	
Veri yok	2	-	2	
Toplam	1838	32	1806	100

Table 3. Hastalarımızda Beta Talasemi mutasyonlarının dağılımı

β -Talasemi mutasyonu	allel	%
IVSI-110 (G→A)	574	50
IVSI-1 (G→A)	99	8,5
IVSI-6 (T→C)	88	7,5
Codon 8 (-AA)	69	6
Codon 39 (C→T)	71	6
IVSII-745 (C→G)	64	5,5
IVSII-1 (G→A)	64	5,5
-30 (T→A)	33	3
Codon 44 (-C)	34	3
Codon 5 (-CT)	31	2,5
IVSI-5 (G→C)	29	2,5
Toplam	1156	100

Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Abstract:0216

[T-04]

YENİ TANI KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA KOLESTEROL DÜZEYLERİ: ÇOK MERKEZLİ GERİYEDÖNÜK ÇALIŞMA. İrfan Yavaşoğlu¹, Gökhan Pektaş¹, Fergün Yılmaz², Gülsüm Akgün³, Anıl Tombak⁴, Bila Toka⁵, Sinan Dal⁶, Hasan Ozbaş⁷, Güven Çetin⁸, Ayhan Dönmez², Oktay Bilgir³, Naci Tiftik⁴, Şehmus Ertop⁵, Orhan Ayyıldız⁶, Mehmet Sönmez⁷, Gürhan Kadıköylü¹, Murat Tombuloğlu², Zahit Bolaman¹. ¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir ³Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Hematoloji/İzmir, ⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, ⁵Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, ⁶Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, ⁷Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, ⁸Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Değişik kötücül hastalıklarda kolesterol düzeylerinde farklılık gözlenmiştir. Serum kolesterol düzeylerinde artma hücrelerin kolesterolü kullanmasına bağlı olarak kötücül hastalıkların gelişimi için risk oluşturabilir. Bazı deneysel çalışmalarda kronik lenfositik lösemide (KLL) kolesterol düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir

Bu çok merkezli geriyedönük çalışmada yeni tanı ve tedavi almayan KLL hastalarında lipid parametreleri değerlendirildi. KLL tanısı uluslararası çalışma gurubu kriterlerine göre konuldu. Hasta gurubu olarak 420 (264 erkek, ortalama yaş 64 ± 11 yıl) birey çalışmaya alındı. Kontrol gurubu sağlıklı 71 (42 erkek, ortalama yaş 53 ± 8 yıl) bireyden oluşturuldu. Her iki grupta total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (YDL-K), çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (ÇDDL-K) ve trigliserit düzeyleri değerlendirildi. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol düzeyi (DDL-K) formül ile hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları Mann-Whitney U; hastalık evreleri One-way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Hastalardaki serum TK, DDL-K, YDL-K düzeyleri kontrol gurubundan anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.001). Gruplar arasındaki ÇDDL-K ve TG değerleri farklılık göstermemekteydi (p>0.05) (Tablo-1). Hastaların %60'ı Binet evre

A, %15'i B ve %25'i C'deydi. Evrelemeye göre lipid parametreleri değerlendirildiğinde (Tablo-2); evre-C'deki hastalardaki TK, DDL-K ve YDL-K değerleri hem Evre-A hem de Evre-B'den daha düşük idi (hepsi için p<0.001). Evre A ve B arasında bu lipid parametreleri arasında bir fark yoktu (p<0.05). Gruplar arasında TG ve ÇDDL-K düzeyleri benzerdi. KLL'li hastalardaki yaş ortalamaları kontrol gurubundan istatistiksel olarak yüksek iken (p<0.001), cinsiyet bakımından fark yoktu (p>0.05).

Bu çok merkezli çalışmada KLL'li hastalarda ileri evre hastalarda daha belirgin olmak üzere TK, DDL-K, YDL-K düzeylerinde azalma gözlemlendi. KLL'li hastalarda kolesterol düzeyinin azalmasına yönelik girişimler hastalığın seyrini olumlu etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, kolesterol

Tablo 1. KLL ve kontrol gurubunda lipid düzeyleri

	KLL (n=420)	Kontrol (n=71)	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	175±41	217±36	p<0.001
Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (mg/dl)	37±11	53±14	p<0.001
Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (mg/dl)	108±30	131±29	p<0.001
Trigliserit (mg/dl)	140±71	147±68	p>0.05
Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (mg/dl)	31±17	31±17	p>0.05

Tablo 2. Binet evrelemesine göre lipid düzeyleri

	Evre-A (n=255)	Evre-B (n=61)	Evre-C (n=104)	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	183±38	179±43	156±40	p<0.001
Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (mg/dl)	40±12	37±12	32±12	p<0.001
Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (mg/dl)	112±28	110±33	98±30	p<0.001
Trigliserit (mg/dl)	141±76	136±53	141±68	p>0.05
Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (mg/dl)	30±15	35±33	31±13	p>0.05

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler / Biyolojisi

Abstract:0600

[T-05]

NÜKS/DİRENÇLİ CD30+ HABİS KAN HASTALIKLARINDA BRENTUKSİMAB VEDOTİN: 9 MERKEZİN DENEYİMİ. Ayşe Salihoglu¹, Tuğrul Elverdi¹, İhsan Karadoğan², Semra Paydaş³, Evren Özdemir⁴, Gökhan Erdem⁵, Nuri Karadurmuş⁵, Gülşah Akyol⁶, Leylagül Kaynar⁶, Zeynep Arzu Yeğin⁷, Gülsan Sucak⁷, Vildan Özkocaman⁸, Pervin Topçuoğlu⁹, Muhit Özcan⁹, Zafer Başlar¹, Burhan Ferhanoglu¹. ¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,* ²*Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji Departmanı, Antalya,* ³*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Departmanı, Adana,* ⁴*Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Ankara,* ⁵*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara,* ⁶*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri,* ⁷*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara,* ⁸*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa,* ⁹*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Amaç: Brentuksimab vedotin (BV) anti-CD30 monoklonal antikor ve yapay bir antitubulin ilaç olan monometil auristatin E birleşimi olup nüksetmiş klasik Hodgkin lenfoma (KHL) ve anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada 9 merkezin nüks/dirençli KHL ve ABHL olgularının tedavisinde tek ilaç olarak BV kullanımı ile ilgili deneyimleri anlatılmaktadır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışma geriye dönük, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmada CD30+ oldukları histolojik olarak kanıtlanmış KHL ve ABHL tanılı toplam 56 hasta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların demografik ve başlangıç özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bu hastalardan 2’si ABHL, 54’ü KHL tanılı hastalardı.

KHL tanılı 54 hastanın 52’si (%96) ilk olarak ABVD tedavi türü ile tedavi edildi. Bu hastaların 19’unun (%36) ABVD tedavisine dirençli, 32 hastanın ise (%62) ABVD sonrası tam yanıtı olduğu görüldü. 1 hastanın (%2) ABVD yanıtı bilinmemekte idi. ABVD ile tam yanıt elde edilen 32 hastanın yaklaşık %30’unda (9 hasta) tedavi sonrası 12 ay içinde hastalık nüksü söz konusu idi.

Otolog nakil yapılmış olan hastaların 20’sinin (%40) nakil tedavisine dirençli olduğu, nakil ile tam yanıt sağlanmış olan 18 hastanın 2/3’ünün 1 yıl içinde nüksettiği saptandı.

Ortanca BV kür sayısı 6 (1-18) iken; 3 ve 8 kür BV tedavisini tamamlayan hasta sayısı 47 (%84) ve 18 (%32) olarak hesaplandı.

BV sonrası ortalama takip süresinin 8 ay (2.5-21) olduğu görüldü.

BV öncesinde B semptomu olduğu bildirilen 21 hastanın 11’inde (%52) tedavi sonrası B semptomlarının ortadan kalktığı görüldü.

BV yanıtının değerlendirilebildiği 49 hastanın 30’unda (%61) yanıt sağlandı. Toplam 14 hastada (%28.5) tam yanıt elde edilirken, 19 hastada (%39) tedaviye direnç olduğu ve tedavi altında hastalığın ilerlediği görüldü.

Ortanca 8 ay takip süresi sonrasında tahmini ortalama tümüyle sağkalım 27.85 ay (%95 CI: 26.28-29.41), 1

ve 2 yıllık tümüyle sağkalım oranı %95.3; tahmini ortalama ilerlemesiz sağkalım 17.01 ay (%95 CI: 13.49-20.54), ortanca ilerlemesiz sağkalım 15 ay (%95 CI: 11.21-18.78), 1 yıllık ilerlemesiz sağkalım oranı %63.5, 2 yıllık ilerlemesiz sağkalım oranı ise %33.3 olarak hesaplanmıştır. Toplam 4 hastada (%7) 3-4. derece yan etki nedeni ile (nötropeni, nöropati) BV dozu azaltılırken, 3 hastada (%5.3) tedavi trombositopeni (1 hasta) ve epilepsi nedeni ile (2 hasta) kesilmiştir. Epilepsi 1 hastada 2, bir diğer hastada ise 5 kür tedavi sonrası görülmüştür.

BV’in sadece 1 hastada otolog nakil öncesi kullanılarak, bu hastanın nakil sonrası iyilik halini koruduğu görülmüş, diğer bütün hastalarda BV otolog ve allojeneik nakil sonrasında kullanılmıştır.

Sonuç: Yanıt oranı yayınlanmış dünya verileri ile uyumlu olmakla birlikte (Tablo 2) ülkemizde BV ile yanıt alındıktan sonra uzun süreli etkinliğin sağlanacağı transplantasyon aşamasına geçişin az olduğu, bu nedenle BV’in ideal etkinlikte kullanılmadığı düşünülmüştür. Kongre tarihine kadar verilerin güncellenmesi planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Brentuksimab vedotin, CD30 pozitif habis kan hastalıkları

Tablo 1. Hastaların demografik ve başlangıç özellikleri

Tanı anındaki ortalama yaş, yıl (dağılım değerleri)	25.5 (13-62)
Cinsiyet, kadın/erkek, n	20/36
KHL alt grubu	1 (%1.8)
Lenfosit zengin	7 (%13)
Karışık hücreli	41 (%76)
Nodüler sklerozan	5 (%9.2)
Bilinmeyen	
Tanı anında evre	
Erken evre	23 (%44.3)
Olumsuz gidişli	17 (%33)
İleri evre	29 (%55.7)
Başlangıçta B semptomu olanlar, n (%)	45 (%83)
Daha önce ışın tedavisi alanlar, n (%)	42 (%75)
Otolog kök hücre nakli uygulanmış olan hastalar, n (%)	49 (%88)
Allojeneik nakil uygulanmış olan hastalar, n (%)	7 (%13)
BV öncesinde uygulanan tedavi türü ortalama sayısı (ışın tedavisi ve nakil dahil), n (dağılım değerleri)	5 (2-8)
İlk basamak tedaviye dirençli olanlar, n (%)	19 (%36)
BV öncesinde en son uygulanan tedaviye dirençli olanlar ve son uygulanan tedavi sonrası nüksetmiş olanlar, n (%)	49 (%88)

Tablo 2. BV alan hastalar ile ilgili çalışmaların karşılaştırması

Çalışma	Hasta sayısı	Toplam Yanıt Oranı %	Tam yanıt oranı %
Younes ve ark. 2012, JCO	102	73	32
Rothe ve ark. 2012, Blood	45	60	22
Gibb ve ark. 2012, Haematologica	18	72	17
Zinzani ve ark. 2013, Haematologica	65	70.7	21.5
Ferhanoglu ve ark. 2013	56	61	28.5

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Abstract:0586

[T-06]

ÜLKEMİZDE İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE ELTROMBOPAG KULLANIMI: ON BİR MERKEZİN DENEYİMİ. Demet Çekdemir¹, Fehmi Hindilerden², Serkan Güvenç², Erman Öztürk³, Tayfur Toptaş⁴, Güven Yılmaz⁵, Pınar Tarkun⁶, Anıl Tombak⁷, Ozan Salim⁸, Güven Çetin⁹, Gülnur Görgün¹⁰, Güçhan Alanoglu¹¹, Reyhan Küçükakaya². ¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Sakarya, ²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ³SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, ⁴Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Van, ⁵Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, ⁶Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmit, ⁷Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, ⁸Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, ⁹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, İzmir, ¹⁰Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, ¹¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta

İmmün Trombositopeni (İTP) otoantikörlerin neden olduğu trombosit yıkımının, kemik iliğinde trombosit yapımı ile dengelenememesi sonucu gelişir. Kronik İTP olgularında splenektomi ile %60-80 hastada yanıt elde edilebilmektedir. Splenektomi sonrasında tekrar eden olgularda (refrakter İTP) ise henüz standart bir yaklaşım yoktur, tedavi hastaya özel biçimlendirilmektedir. Bu çalışmada ülkemizde refrakter İTP tanısıyla Eltrombopag kullanmış toplam 35 hastanın verileri paylaşılmaktadır.

Yöntem-Bulgular: Bu çalışmaya Türkiye'nin değişik bölgelerindeki 11 ayrı merkezde İTP tanısıyla eltrombopag tedavisi verilen 35 İTP olgusu (23 kadın, 12 erkek) dahil edilmiştir. Hastalarımız 1988-2012 tarihleri arasında tanı almışlardır, İTP tanı yaşı median 42 (3-Tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılırken, trombosit sayısı (/mm³) 30.000' in altında olan olgular yanıtızsız, 30.000-100.000 arası veya başlangıca göre iki kat artmış olanlar yanıtlı, 100.000'in üstünde olan olgular tam yanıtlı olarak kabul edilmiştir. Birinci basamak tedavide olguların sadece birinde İVİG, diğerlerinde kortikosteroid kullanılmıştır. İkinci basamak tedavide 29 hastaya splenektomi yapılmıştır (%83), 2 hastaya İVİG, 3 hastaya vinkristin, 1 hastaya rituksimab uygulanmıştır. Splenektomi sonrası 5 hastada tam yanıt (% 17), 8 hastada yanıt (%28) alınmıştır; 16 hasta (%55) yanıtızsız olarak kabul edilmiştir. Refrakter itp olgularında 1-5 seri değişik immunsupresif ilaç kullanılmıştır. Eltrombopag başlangıç dozu, 31 olguda 50 mg/gün, 3 olguda 25 mg/gün, 1 olguda 75 mg/gündür. Eltrombopag ile beraber 10 olguda steroid kullanılmıştır. Tedavi sırasında trombosit median değerleri (mm³) Tablo 1'de sunulmuştur. Tedavinin ikinci haftasında 13 olguda (%37) tam yanıt, 13 olguda (%37) yanıt alınmıştır, 9 olgu (%26) yanıtızsız kalmıştır. Üç hastada

yanıtızsızlık nedeniyle, 2 hastada yan etki (hepatotoksisite ve tromboz) nedeniyle tedavi kesilmiştir. Eltrombopag tedavisinin birinci yılında 7 olguda tam yanıt, 9 olguda yanıt devam etmektedir (Tablo 2).

Sonuç: Eltrombopag ile tedavinin ikinci haftasında refrakter İTP olgularımızın %74'sinde (26/35) yanıt sağlanmıştır ve takipte tutarlı trombosit değerleri korunabilmiştir. Bu çalışma refrakter İTP olgularından oluştuğu için, bu grupta splenektomiye yanıt oranları beklenenden çok düşüktür. Takipte trombositoz gelişebileceği ve bunun hayatı tehdit eden trombozlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Mutlaka hastaların düzenli hemogram, periferik yayma ve karaciğer enzim kontrolleri yapılmalıdır. Sonuç olarak eltrombopag seçilmiş refrakter İTP hastalarında güvenli bir biçimde trombosit sayısını yükseltebilmektedir, diğer immünsupresiflerin kemik iliği toksisitelerine neden olmaması en önemli avantajıdır.

Anahtar kelimeler: İmmün Trombositopeni, İTP, Eltrombopag

Tablo 1.

	Median Trombosit (mm ³)	Minimum	Maksimum
Başlangıç	12900	5000	42000
1. Hafta	46500	9000	1600000
2. Hafta	60450	6100	2068000
4. Hafta	30000	2200	1456000
8. Hafta	147000	5000	742000
12. Hafta	74000	6000	686000
6. Ay	75000	9000	611000
12. Ay	74500	24000	527000
15. Ay	79500	5000	157000
18. Ay	66000	32000	90000
21. Ay	86000		
24. Ay	110000		

Tablo 2

	Tam Yanıtlı	Yanıtlı	Yanıtsız
2. Hafta	13	13	9
4. Hafta	9	21	1
8. Hafta	11	13	
6. Ay	7	15	
12. Ay	7	9	