

# XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi

İstanbul, 2003

2003 Volume 20 No 3 (Supplement)

## Oral

### **BFM PROTOKOLLERİ İLE AML SONUÇLARIMIZ:**

T. Celkan, L. Y. Soycan, H. Apak, A. Özkan, İ. Yıldız.

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji, Onkoloji.*

AML çocukluk çağı lösemilerinin % 15-20'sini oluşturmakla birlikte, lösemiden ölümlerin % 30'dan fazlasının nedenidir. Genelde çocukluk çağı kanserlerinde yıllar içinde sağ kalım oranlarında %70-80'ler yakalanmışsa da ,en gelişmiş merkezlerde bile AML'li hastaların en fazla % 40-50'sinde uzun süreli remisyon sağlanabilmektedir. Kliniğimizde 1990-2003 yılları arasında AML tanısı alan ve BFM 87, 93 ve 98 protokolleri uygulanan hastalarımızı değerlendirdik. 1975-1985 yılları arasında tedavi edilen 31 hasta ise historik kontrol grubumuzu oluşturdu. Yaşları 32 gün ile 15 yaş (median 6 yaş) arasında değişen 15 kız , 32 erkek toplam 47olguya AML tanısı konularak AML-BFM protokolü (13 olguya BFM 87, 15 olguya BFM 93, 17 olguya BFM 98) uygulandı. Hodgkin lenfoma ve FEL tedavisi sonrasında gelişen sekonder AML olan 2 olgu, JMML/MDS'den transformasyon olarak takip edilen 6 olgu ve de novo AML olan 39 olgu incelendi. FAB sınıflamasına göre 3 olgu M0, 2 olgu M1, 19 olgu M2 (%40), 5 olgu M3, 6 olgu M4, 6 olgu M5 ve 6 olgu M7 olarak değerlendirildi. Kloroma 5 olguda saptandı (% 10). Kloroma dışı ekstramedüller tutulum 3 (perikardiyal efüzyon, karaciğerde kitle, testiküler ve subkutan nodüller) ve başlangıçta SSS tutulumu da 3 olguda bulundu. İki olgu tanı sonrasında ilk hafta içinde başka merkeze gönderildi. Diğer 2 olgu ise tedaviyi kabul etmedi. Tedavi verilen 43 olgudan ilk 6 haftada kaybedilen 10'u erken ölüm olarak değerlendirildi (10/43; %23). İki blok indüksiyon sonunda, 49. günde, 25 olguda tam remisyon (25/43 % 58), 8 olguda parsiyel remisyon (%19) sağlandı. Yanıtsız bir olgu vardı. Remisyonunda enfeksiyon nedeniyle 4 olgu kaybedildi, 11 olguda nüks gelişti. Dokümantasyon yapıldığı tarihte yaşayan 13 olgumuz vardı. Median 11.5 aylık izlem süresinde

(1-127 ay) tanıdan 1 yıl sonra yaşayan 17 (% 45), 2 yıl sonra yaşayan 11 (% 28 ), 5yıl sonra yaşayan 6 (% 15) olgumuz vardı. On üç yıllık takip süresinde genel sağkalım oranı % 39,34+8,66 EFS % 38,88+8,74 bulundu. Tedavi sırasında bir çok hastada WHO'ya göre grade 3-4 miyelosupresyon ve uzun süreli aplazi dönemleri gözlemlendi. Febril nötropeniye tüm olgular tedavi boyunca en az bir kez girdi. Dokümente edilmiş mantar enfeksiyonu 6 olguda saptandı (2 olguda akciğer ve hepatosplenik, diğerlerinde akciğer). Historik kontrol grubunda 31 hastanın % 63'ünde tam remisyon elde edilmiş, bunların 12/14 ünde 8 ay içinde nüks saptanmıştı. Bir yıllık yaşam %38, 2 yıllık yaşam ise %8 olarak bulunmuştu. Sonuçlarımızı historik grup ve literatürle karşılaştırdığımızda, remisyona girme şansiyeni kemoterapi protokolleri ile çok yükseldiyse de genel sağkalım değerlendirildiğinde tatmin edici oranlara ulaşamamıştır. Merkezimizde en önemli başarısızlık nedeninin erken ölümler olduğu görülmektedir. Son 50 yıl içinde hem AML, hem de destek tedavilerindeki gelişmelere rağmen bu lösemi grubu halen çocukluk çağı kanser hastalıkları arasında prognozu en kötü olanlardan biridir.

## Oral

### **YAŞLI AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZ:**

İ. Aydoğdu, E. Kaya, İ. Kuku, K. Şerefhanoglu, A. Erkurt, S. Şenel, C. Çiçek, H. Diri, O. Özhan.

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya.*

Akut miyeloblastik lösemi (AML) yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir. 60 yaşından genç hastaların remisyona girme oranı yüksek ve prognozu iyidir. İleri yaşlarda hastalarda birlikte bulunan diğer hastalıklar ve AML tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle prognozu kötüdür. Yaşlı (60 yaş ve üzeri) AML tedavisi hala belirsizdir ve prognozu iyileştirmek amacıyla yeni ilaçlar ve tedavi şemaları uygulan-

maktadır. 2001 yılından itibaren kliniğimizde tanı konulan yaşlı AML'li hastalara TLG yaşlı AML intensif kol tedavi protokolü uygulanmaktadır. Hastalarımıza AML tanısı klinik, morfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal ile konuldu. Tedavi protokolü: 1. kür; daunorubisin 35 mg/m<sup>2</sup>, 1-3 gün, sitozin arabinosid 100 mg/m<sup>2</sup>, 12 saat ara ile iki saatlik infüzyon, 1-7. günlerde, 2. kür; daunorubisin 35 mg/m<sup>2</sup>, 12 gün, sitozin arabinosid 100 mg/m<sup>2</sup>, 12 saat ara ile iki saatlik infüzyon, 1-5. günlerde, konsolidasyon tedavisi; mitoksantrone 8 mg/m<sup>2</sup>, 1-3. günlerde, sitozin arabinosid 500 mg/m<sup>2</sup>, 12 saat ara ile iki saatlik infüzyon, 1-3. günlerde, şeklinde uygulandı. Hastalarımızın yedisi erkek, altısı kadın olup, yaş ortalaması 66.3(60-75) yıl idi. Tanı anında; Hb: 7.9 gr/dl (4.9-10.2), lökosit: 43590 /ml (2700-162000), trombosit: 83818 /ml (4000-276000) ve LDH: 733 IU/l (242-1837) olarak bulundu. 2 hasta tedaviyi almak istemedi, indüksiyon tedavisi alan 11 hastanın 10'u remisyona girdi. 1 hasta erken dönemde aplaziye bağlı febril nötropeni (FEN) nedeniyle öldü. Tüm hastalarda FEN görüldü ve antibiyotik tedavisi aldılar. Remisyon indüksiyon tedavisi sırasında aplazi ile seyreden gün sayısı ortalaması 23 gün idi. Re-indüksiyon ve 1. konsolidasyon dönemlerinde aplazili gün sayısı ortalaması sırasıyla 11 ve 14 gün olarak bulundu. Remisyona giren 10 hastanın ikisi 12. ayda nüks oldu. Halen dokuz hasta remisyonunda ve sağlıklı olarak izlenmektedir. Hastalarımızın remisyon süresi ortalaması 6.5(1-26) ay'dır. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı hayatı tehdit edici yan etki ve ölüm görülmedi. Hastalarımıza imkanlarımızın olmaması nedeniyle sitogenetik değerlendirme yapılamadı. Sonuç olarak; yaşlı AML tedavisinde uygulanan bu protokolün ilk sonuçları, henüz hasta sayımız az ve takip süremiz kısa olsa da, uygulanabilirliği ve sonuçları ile ümit verici gibi görünmektedir.

## Oral

### AKUT LÖSEMİ OLGULARIMIZ:

S. Yavuz, S. Paydaş, U. Dişel, B. Şahin, İ. O. Kara.

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji B.D.*

Ocak 1991-Haziran 2003 arasında kliniğimizde takip edilen ve verilerine ulaştığımız toplam 433 akut lösemi olgusunu sunmayı amaçladık. Hastaların 177'si kadın (%40,8), 256'sı erkek (%59,2) olup, AML sayısı 290 (%67), ALL sayısı 143'dür (%33). AML hastalarının 24'ü sekonder olup geri kalanı de novo olgulardan oluşmaktadır.

Sekonder AML'lerin 5'i KML-blastik faz, 19'u MDS'ye sekonder gelişmiştir. Ekstrameduller tutulum 72 olguda (38 AML, 34 ALL) (%16,63) görülmüştür. Lenf nodu büyüklüğü ile karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü ALL'lerde daha sık bulunmuştur. Tanı anında lökosit seviyeleri üç grupta incelendiğinde, < 10 x 10<sup>9</sup>/µl olan 110 olgu (%25,6), 10-100 x 10<sup>9</sup>/µl 237 olgu (%54,8), >100 x 10<sup>9</sup>/µl 86 olgu (%19,9) mevcuttur. Hastaların 31'i kemoterapi alamadan ölmüştür. İki ise çok yaşlı ve eşlik eden morbiditeleri nedeniyle tedaviye uygun bulunmamıştır. Tüm olguların 95'inde (%22) erken ölüm görülmüştür (65 AML, 30 ALL). Dörtüç hastaya indüksiyon kemoterapisi uygulanmış olup, 63'ü (%15,8) yanıt değerlendirilemeden toksisite nedeniyle yaşamlarını yitirmişlerdir. Yanıt değerlendirmesi yapılabilen 337 olgunun 78'inde (50 AML, 28 ALL)(%23,1) refrakter hastalık mevcut iken, 256 olguda (170 AML, 86 ALL) (%75,96) tam remisyon elde edilmiştir. Buraya kadar sunulan bilgiler genel olarak her iki akut lösemi alt grubu için ortak verilmiştir. Alt grup analizleri ve ayrıntılı dökümantasyon sunum sırasında gerçekleştirilecektir.

## Oral

### ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA MINİ-MAL REZİDÜEL HASTALIĞIN PCR IG/TCR YENİDEN YAPILANMASI VE TRANSLOKASYON İLE TESPİTİ VE İZLENMESİ: ÖN SONUÇLAR:

<sup>1</sup>M. C. Ar, <sup>2</sup>S. Sırma, <sup>2</sup>Ö. Hatırnaz, <sup>1</sup>Ş. Öngören, <sup>1</sup>Ü. Üre, <sup>1</sup>Z. Başlar, <sup>1</sup>Y. Aydın, <sup>1</sup>B. Ferhanoglu, <sup>2</sup>U. Özbek.

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Genetik Anabilim Dalı.

ALL'de nükse yol açan en önemli nedenin morfolojik olarak saptanamayacak kadar düşük sayıda blastik hücre varlığı-minimal rezidüel hastalık (MRH)- olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda "German Multicenter ALL (GMALL)" tedavi protokolü uygulanan ALL hastalarında RT-PCR, heterodupleks analizi ve kantitatif real-time PCR (QRT-PCR) yöntemleri ile MRH tespiti ve MRH ile hastalığın gidişi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın bütününde 20 ALL hastasının MRH açısından 2 yıl süre ile izlenmesi öngörülmekte olup Nisan 2002- Mayıs 2003 arasında çalışmaya giren 3 ü kadın toplam 7 (ortanca yaş 31 (20 - 68)) hastaya ait ön sonuçlar

sunulacaktır. Hastaların 4'ü B-öncül hücreli, 3'ü Thücreli ALL tanısı aldı. Hastaların ortanca lökosit, hemoglobün ve trombosit değerleri sırasıyla 44000/ $\mu$ l (1100-86500), 8.7 g/dl (6.4-11.9) ve 23000/ $\mu$ l (8000-48000) idi. Başlangıç ortanca LDH düzeyi 1329 U/l (281-11754) olarak bulundu. Ortanca blastik hücre oranı çevresel kanda % 10 (0-98), kemik iliğinde (Kİ) %38 (10-99) olarak tespit edildi. Kemik iliğinde tek %10 lenfoblast saptanan hasta lenfoblastik lenfoma tanılı olgudur. MRH varlığı açısından kemik iliği materyalleri indüksiyon faz I ve faz II'yi takiben ve daha sonra her 4 ayda bir olmak üzere toplam 10 kez incelenmektedir. Tedavi öncesi alınan kemik iliği örneğinden ALL'ye özgü translokasyonları translokasyonların (t(9;22)p210 ve p190, t(4;11), t(12;21), t(1;19)) tespiti için RT-PCR incelemesi yapılmakta ve translokasyon tespit edilen hastalarda MRH takibi bu translokasyonlar üzerinden gerçekleştirilmektedir. Bugüne kadar, bir hastada t(1;19), bir hastada ise t(9;22)p210 translokasyonu saptanmıştır. Translokasyon tespit edilemeyen hastalarda ise aynı dönemdeki kemik iliği örneğinde, lösemik hücre klonuna özgü Ig/TCR yeniden yapılanmaları araştırılmaktadır (B-ALL için, TCRD (Vd2Dd3, Dd2-Dd3), TCRG (VgI-Jg1.3, VgII-Jg1.3, VgIVJg1.3, Vg1-Jg1.1, VgII-Jg1.1, VgIV-Jg1.1) ve IgK genleri yeniden düzenlenmeleri, T-ALL için ise, TCRD (Vd1-Jd1, Vd2-Dd3, Vd2-Jd1, Vd3-Jd1, Dd2-Jd1, Dd1-Jd1), TCRG (Vg1-Jg1.3, VgII-Jg1.3, VgIII-Jg1.3, VgIV-Jg1.3, VgIJg1.1) ve TAL-1 genleri yeniden düzenlenmeleri). şu ana kadar T-ALL tanılı iki hastaya ait tanı sırasındaki Kİ örneklelerinde, VgI-Jg1.3, VgII-Jg1.3 yeniden düzenlenmeleri incelenmiştir. Bu bölgelerin klonalitesi açısından hastalardan biri negatif iken, diğer hasta her iki bölge açısından pozitif bulunmuştur. Çalışmalarımız diğer bölgelerin de heterodupleks reaksiyonlarının optimizasyonu ve bu bölgelerin tüm hastalarımızda incelenmesi ile devam etmektedir. Klonal bulunan bölgeler dizilendikten sonra hastaya spesifik primerler kullanılarak real-time PCR yöntemi ile kantitatif MRH takibi yapılacaktır. Ülkemizde ALL tedavisinde MRH izlemi ve takibinin ilk örneği olan bu çalışma, ileri çalışmalara örnek oluşturmaktadır. Bu alışma Türk Hematoloji Derneği araştırma projelerine destek programı tarafından desteklenmiştir.

---

## Oral

### **CERRAHPAşA TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALI'NDA 1991 - 2001 YILLARI ARASINDA MODİFİYE BFM PROTOKOLÜ İLE**

## **İZLENEN ALL OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:**

İ. H. Ersoy, M.C. Ar, ř. Öngören, Z. Başlar, T. Soysal, B. Ferhanoglu, Y. Aydın, B. Ülkü, G. Aktuğlu.

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

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) erişkin akut lösemilerinin % 15-20'sini oluşturur. Günümüzde uygulanan yoğun ve yüksek doz kemoterapi protokolleri ile akut lenfoblastik lösemili erişkinlerde % 80-90 oranlarında tam remisyön elde edilebilmektedir. Ancak sağlanan remisyönün hastaların sadece % 30-40'ında kalıcı olması araştırmacıları yeni prognostik sınıflamalar, tanı ve tedavi yöntemleri geliştirmeye yöneltmektedir. Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda 1991-2001 yılları arasında tedavi edilen toplam 184 ALL hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın ana amacı, herhangi bir prognostik sınıflama ve alt tip ayrımı gözetmeksizin tüm ALL hastalarının tek tip tedavi protokolü (modifiye BFM) ile izlendiği bu on yıllık dönemin verilerini somutlaştırarak tarihi bir kontrol grubu oluşturmaktır. Hastalara ait veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Mevcut sonuçlar, modifiye BFM protokolüne benzeyen ilaç kombinasyonları ile yapılmış çalışma sonuçları(GMALL 01/81, 02/ 84, 03/87, 04/89, CALGB 91) ile karşılaştırıldığında remisyona girme oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Ancak uzun süreli sağkalım oranlarımız idame tedavisi kullanmayan protokollerin (ECOG 90, CALGB 91)sonuçları ile kıyaslanacak derecede düşüktür. Tam remisyön oranlarının yüksek olmasına karşın remisyönün düşük oranda kalıcı olması uygulanan modifiye BFM protokolündeki konsolidasyon ve idame tedavilerinin kötü prognostik kriterler taşıyan hasta gruplarında yetersiz kalmasıyla açıklanabilir. Nüks etme olasılığı yüksek hasta gruplarının erken tanınması ve farklıtedavi edilmesi gerekliliği bu verilerle kısmen de olsa doğrulanmıştır. Ancak antibiyoterapi, transfüzyön, yoğun bakım gibi destek tedavi araçlarının teminindeki güçlüklerin hastanın idamesini ve lösemi tedavisinin sağlıklı yürütülmesini engellediği de bir gerçektir. Destek tedavi ko-şullarının yeterli sağlanamadığı ortamlarda daha yoğun konsolidasyon ve idame tedavilerinin uygulanabilirliği ve başarısı ise tartışmaya bir konudur.

---

## Oral

## LÖSEMİ TEDAVİSİ SONRASINDA GÖRÜLEN UZUN DÖNEM YAN ETKİLER:

Ç. Timur, E. Dökmeçi, S. Altınyuva, A. Yörük, A. Canpolat, M. Ergüven.

SSK. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği.

Çocukluk çağı kanserlerinin %33'ünü lösemiler oluşturur. Lösemi tedavisinde izlenen multimodal yaklaşım, tedavi başarısını arttırmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. 20 yaşındaki gençlerin % 0.1'inin geçirilmiş pediatrik kanser hastası olduğu tahmin edilmektedir. Artmış yaşam süresi, öğrenme güçlüğü, psikolojik bozukluklar, sekonder maligniteler, büyüme ve gelişme sorunları (boy kısalığı, obezite, erken yada gecikmiş puberte), lipid profili bozuklukları ve artmış hipertansiyon insidansı gibi uzun dönem yan etkileri gündeme getirmektedir. Bu durumda pediatrik kanser tedavisinde amaç, yaşam oranlarını arttırırken, uzun dönemde görülen yan etkileri azaltmak olmalıdır. Çalışmamızda 1985-1999 yılları arasında pediatrik hematolojikonkoloji kliniğimizde ALL tanısı alan 35 olgu prospektif olarak değerlendirildi. Olguların 17'si (%48.5 ) kız, 18'i (%51.5 ) erkekti. Tüm hastalar BFM-90 protokolü ile tedavi edildi. Tedavi sonrası takip süresi 1-9 yıl (ortalama 3.6 yıl), tanı sırasında ortalama yaş 6.55 (1-13 yaş) idi. Hastaların tanı anında ve tedavi bitiminde boyları ve kiloları ölçüldü, body mass indeksleri hesaplandı. Tedavi sonrası takiplerde tiroid hormonları, kortizol, prolaktin, LH, FSH, östradiol, progesteron, ACTH, total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL kolesterol değerleri ölçüldü. Proflaktik kranial irradiasyon uygulanan olguların olguların hipofizer sekretuar kapasitelerini değerlendirmek için hipofiz MR'ları çekildi. Tüm parametreler yaş ve cinsiyet referans aralıklarına göre değerlendirildi. Kızların %20'si aşırı kilolu, %39'u obez; erkeklerin %29.4'ü aşırı kilolu, %29'u obezdi. Standart sapma değerlerine göre boy değerleri normal bulundu. Body mass indeks değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Olguların 5'inde hipertrigliseridemi, 3'ünde kolesterol yüksekliği saptandı. Hipofiz MR'larında patoloji yoktu. 3 olguda T3, 1 olguda T4 düşüklüğü bulundu ancak bu verilerle uyumlu klinik bulgu gözlemlenmedi. Olguların 3'ünde hiperprolaktinemi saptanırken, gonadotropin, östradiol ve serbest testosteron değerlerinde anlamlı düşüklük yoktu. ACTH ve bazal kortizol değerleri normal bulundu. Hiçbir hastamızda sekonder malignite gözlemlenmedi. Bu çalışma, dikkatli ve planlı takiplerle, hastalarımızda gelişebilecek uzun dönem yan etkilerin monitörize edilmesinin, hastaların ve

ailelerinin bu konuda bilinçlendirilmelerinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## Oral

## AKUT MYELOİD LÖSEMİ KLİNİK SEYRİNDE TROMBOSİT VE TROMBOPOİETİN DEĞİŞİMLERİ:

C. Gönen, İ. Haznedaroğlu, H. Koçoğlu, S. Aksu, Y. Büyükaşık, H. Göker, N. Saynalp, O. Özcebe, Ş. Kirazlı, S. Dünder.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Ünitesi, Ankara.

Trombopoietin, fizyolojik ve patolojik durumlarda megakaryopoez ve trombosit üretimini kontrol eden başlıca hormondur. Farklı klinik tablolarda, sitokin düzeylerindeki değişikliklerin incelenmesi trombopoez patobiyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada amaç; megakaryopoezin primer regülatörü olarak kabul edilen dolaşımdaki trombopoietin (TPO) düzeylerinin, akut lösemi tanı ve tedavisinde trombosit sayımındaki değişimler ile ilintili olarak hangi yönde değiştiğinin saptanmasıdır. Çalışmaya HÜTF'de izlenen, 24 AML hastası ve 27 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalardan tanı anında, remisyon induksiyon kemoterapisi (İdarubicin+Ara-C) sonrası aplazik dönemde, konsolidasyon öncesi remisyon durumunda, konsolidasyon kemoterapisi (yüksek doz Ara-C) sonrası sitopenik dönemde ve konsolidasyon sonrası dönemde kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler santrifüj işlemi takiben -40 °C'de saklanmıştır. Plazma TPO düzeyleri kantitatif "sandwich" ELİZA yöntemi ile çalışılmıştır (Quantikine, R&D Systems; Minneapolis, ABD). Hasta grubundaki farklılıkların karşılaştırılması için Friedmann 2 yönlü varyans analizi ve Wilcoxon testi, kontrol grubu ile farklılıkların saptanmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından hasta [ortanca yaş:49(19-90), K/E:12/12] ve kontrol grupları [ortanca yaş:45(19-89), K/E:12/15] benzerdir. Hasta grubunun tanı anında, remisyon induksiyon sonrası aplazik dönemde, konsolidasyon öncesi remisyon esnasında, konsolidasyona bağlı sitopenik dönemde ve konsolidasyon sonrasındaki dönemde ölçülen trombosit sayıları; sırası ile 69,0±48,8; 14,8±7,4; 266,8±107,5; 18,8±14,6; 201,8±75,3 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Remisyon induksiyonu ile sağlanan aplazik dönemde ölçülen TPO düzeyi (pg/ml) [ortanca:1085,3(156,6-2872,0)] tanı anına göre [ortanca:469,7(19,8-2170,6)] anlamlı olarak yüksektir

( $p < 0.05$ ). Konsolidasyon tedavisi sonucu gelişen sitopenik dönemdeki TPO düzeyleri [ortanca: 891,3(500,4-2832,5)], konsolidasyon öncesi TPO değerlerine göre [ortanca: 45,2(15,0729,7)] anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Tanı anında ölçülen TPO düzeyleri, sağlıklı kontrollerle [ortanca: 56,9(38,5-102,0)] karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir ( $p < 0.05$ ), ancak hastaların remisyona girdikten sonra ölçülen TPO düzeyleri ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Sonuç olarak; AML hastalarında tanı anında ölçülen TPO düzeyleri trombosit sayısının düşük olması ile bağlantılı olarak yüksektir. Ancak hastaların remisyona girmesini takiben TPO düzeyleri, trombosit sayısı yönünden benzer olan sağlıklı kişilerle aynı düzeylere gelmektedir. Bu sonuçlar remisyonun sağlanması ile patolojik megakaryopoezin ortadan kaldırılabildiğini göstermektedir. Ayrıca konsolidasyon için verilen sitopenik tedavi sonucu gelişen aplastik trombositopeni tablosuna artmış bir endojen trombopoietin yanıtı izlenmektedir. \* Bu çalışma HÜTF Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

## Oral

### ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MYELOİD LÖSEMİSİNDE CKİ T RESEPTÖR (CD117) EKSPRESYONU:

<sup>1</sup>A. Koç, <sup>2</sup>G. Hiçsönmez, <sup>3</sup>M. Çetin, <sup>4</sup>Ü. Ertem, <sup>5</sup>Ü. Ezer, <sup>6</sup>A. M. Tuncer.

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD, Şanlıurfa,

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD, Ankara,

<sup>3</sup>Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Onkoloji Kliniği, Ankara,

<sup>4</sup>SSK Dışkapı Çocuk Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara.

Bir tirozin kinaz transmembran reseptörü olan c-kit reseptörü (CD117 antijeni) hematopoezde önemli rolü oynar. Bu çalışmamızda, çocukluk çağı lösemilerinde c-kit ekspresyonu sıklığı ve akut myeloid lösemili (AML) hastalarda c-kit pozitifliğinin klinik, hematolojik ve immunofenotipik bulgulara ve tedaviye cevaba etkisini göstermek amacıyla Aralık 1996 - Şubat 1999 döneminde tanı konulan ve immunofenotipik incelemeleri yapılabilen 312 lösemi hasta incelendi. CD117 ekspresyonu sıklığı AML'li hastalarda %69.74, B lineage akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda %2.63, T lineage ALL hastalarında %10.87 ve bilineage akut lösemi (BAL) vakalarında %40 oranlarında bu-

lundu. CD117'nin AML için sensitivitesi %69.74, spesifitesi %95.76 olarak hesaplandı. AML alt gruplarında CD117 pozitifliği sıklığı AML M0 vakalarında %100, M1'de %70.59, M2'de %93.75, M3'te %60, M4'te %57.14, M5'te %50, M6'da %50 ve M7'de %50 oranlarında bulundu. 72 AML hastası incelendiğinde, CD117 (+) AML vakalarının yaş ortalaması  $9.33 \pm 4.44$ , erkek / kız oranı: 1.32; CD117 (-) grubun yaş ortalaması  $7.97 \pm 4.69$ , erkek/kız oranı: 0.75 idi. CD117 (-) AML grubunda hepatomegali sıklığı önemli oranda daha yüksek ( $p=0.016$ ) ve CD117 (+) AML grubunda ortalama trombosit sayısı önemli oranda daha düşük ( $p=0.018$ ) bulundu. CD117 (+) AML hastalarının %62.26'sında birlikte CD34 ekspresyonu görüldü. CD117 (+)/CD34 (+) hastalar ile CD117 (+)/CD34 (-) hastalar hem klinik hem de hematolojik bulgular yönünden önemli farklılık göstermiyordu. Hastalar immunofenotipik olarak karşılaştırıldığında, c-kit (+) AML hastalarında CD34 ve HLA-DR ekspresyonu önemli oranda daha sık ( $p=0.00093$  ve  $p=0.0457$ ), c-kit (-) vakalarda ise CD5 daha sık ( $p=0.026$ ) bulundu. CD117 antijen ekspresyonuyla CD34 ve HLA-DR ekspresyonları arasında pozitif korelasyon ( $r=0.377$ ,  $p=0.01$  ve  $r=0.229$ ,  $p=0.046$ ), CD5 ekspresyonu ile ise negatif korelasyon ( $r=0.308$ ,  $p=0.007$ ) görüldü. Remisyon indüksiyon tedavisi tamamlanabilen 61 hasta ele alındığında, c-kit (+) vakaların %86.5'i, c-kit (-) hastaların %72.2'si remisyonla girdi ( $p=0.283$ ). Ekim 2002 itibariyle, remisyonla giren hastalardan c-kit (+) olanların %46.875'inde, c-kit (-) olanların ise %72.73'ünde relaps gelişti. Ortalama hastaliksız yaşam süresi c-kit (+) grupta 38.28 ay, c-kit (-) grupta ise 21.27 ay idi ( $p=0.06$ ). Ekim 2002 itibariyle CD117 (+) hastaların %34.69'u halen hayatta iken CD117 (-) hastaların %16.67'si hayattaydı. Ortalama genel yaşam süresi CD117 (+) hastalarda 28.92 ay, CD117 (-) hastalarda ise 14.81 ay olarak bulundu ( $p=0.0447$ ). Sonuç olarak CD117 ekspresyonunun AML ayırıcı tanısında değerli olduğu, CD117 (+) ve (-) lösemiler arasında klinik, hematolojik ve immunolojik olarak bazı önemli farklılıkların bulunduğu ve CD117 ekspresyonunun çocukluk çağı AML'lerinde iyi prognostik kriter olarak alınabileceği kanaatine varıldı.

## Oral

### ALL HASTALARININ UZUN SÜRELİ BÖBREK ETKİLENMESİ NİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE; BÖBREK SİNTİ GRAFİSİ:

<sup>1</sup>Ş. Olgar, <sup>2</sup>T. Aras, <sup>1</sup>M. Çetin, <sup>3</sup>A. Düzova, <sup>2</sup>B. Mahmudiayan, <sup>4</sup>O. Akhan, <sup>4</sup>O. Oğuz, <sup>1</sup>S. Ünal, <sup>5</sup>O. Saraçbaşı, <sup>1</sup>S. Yetgin.

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi pediatrik hemotoloji Ünitesi Ankara,

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Nükleer tıp ABD Ankara,

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi pediatrik Nefroloji ünitesi Ünitesi Ankara,

<sup>4</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Radyoloji ABD Ankara,

<sup>5</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Biyoistatistik Ankara.

1991-1998 yılları arasında St. Jude Total XI ve XIII tedavileri almış akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuk hastaların uzun süreli böbrek etkilenmesi ve böbreği etkileyen risk faktörleri araştırıldı. Tedavi bittikten sonraki ortalama takip süresi 35 aydı. İdrar analizi, idrar kreatinin, kalsiyum (Ca), fosfor, beta-2 mikroglobulin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), tubüler fosfor reabsorbsiyonu (TPR), renal fonksiyon testleri yapıldı. Radyolojik incelemede ultrasonografi, böbrek DMSA ve MAG-3 sintigrafileri uygulandı. Kan kimyası normal olan hastaların sadece 2'sinde böbrek ultrasonografisinde anormallik saptandı. Retrospektif incelemede hastaların %19'unda GFR, 16.4'sunda TPR, %13.8'inde idrar Ca/Cr atılımı, %6.0'sında beta-2 mikroglobulin atılımı ve %40.5 böbrek sintigrafisinde anormallik saptandı. Anormal GFR oranının iki yaş altında tanı alan hastalarda arttığı görüldü. TPR'u özellikle G-CSF alan hastalarda artmış olduğu saptandı. Anormal sintigrafi bulgularının hemoglobini < 10gr/dl olan, böbrek infiltrasyonu ve hipertansiyonu olan hastalarda arttığı tespit edildi. Sonuç olarak; tedavisi tamamlanmış ALL hastalarında böbrek etkilenmesinde kötü risk faktörlerinin etkili olduğu görüldü. Hastaların tedavi kesiminden sonra böbrek zedelenmesi yönünden uzun süreli takiplerinde detaylı testler yapılmalıdır, sintigrafik inceleme böbrek hasarının gösterilmesinde daha bilgi vericidir.

## Oral

### **YAŞLI BLAST ARTIŞI İLE GİDEN MYELODİPLASTİK SENDROM OLGULARINDA SODYUM VALPROAT VE ALL-TRANS RETİNOİK ASİT İLE DİFERANSİYASYON TEDAVİSİ: 4 OLGUYA AİT ERKEN DÖNEM SONUÇLARI:**

M. K. Yüksel, U. Avcıoğlu, M. Beksaç.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilm Dah.

Yaşlı AML ve MDS-RAEB hastalarının tedavisinde sitotoksik tedavi alamayacak olgular önemli bir sayı ve problemi oluşturmaktadır. Sitotoksik olmayan, diferensiyasyonu hedefleyen tedaviler bu probleme çözüm getirebilir. Son yıllarda histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin ve DNA metiltransferaz (DNMT) inhibitörlerinin potansiyel antikanser aktiviteleri ile ilgili yayınlar artmıştır (ZhuWG, Curr Med Chem Anti-Canc Agents: 2003). HDAC inhibitörü olan Valproik asid (VPA, 2-propylpentatonic asid) epilepsi tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan bir ilaçtır. VPA'nın, tümör büyümesini ve metastazını inhibe etmesi yanında in vivo ve in vitro tümör hücrelerinin diferansiyasyonunu sağladığına dair kanıtlar mevcuttur. (Blaheta RA, Cinatl Jr Med Res Rev 2002;22(5):492-511) OLGULAR: MDS RAEBt tanısı alan yaşları 72,56,67,73 performansı 2-3 olan 4 hastanın sonuçları sunulacaktır. Hastaların üçü erkek, biri bayandı. Hastaların üçünde Diabetes Mellitus, bu hastaların ikisinde diabetik nöropati, birinde diabetik nefropati mevcuttu. TEDAVİ: EORTC-LCG da C.Nervi tarafından sunulan dört AML olgusunda uygulanan ardışık VPA (kan düzeyi 50-80 mikrogram/ml olacak şekilde) ve sekizinci günden itibaren all trans retinoik asid (ATRA)(45mg/m<sup>2</sup>) tedavi protokolü bu olgular için ayrı ayrı bilim dalı konseyinde görüşülüp hastaların sözlü onayı alındıktan sonra uygulamaya başlandı. VPA tedavisi 200mg/günden başlanarak 1200mg/gün'e kadar yükseltildi. SONUÇLAR: VPA düzeyleri 21-73.1 mikrogram/ml arasında değişti. Tam kan parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon profili yakından izlendi. Bulantıkusma, diyare, mukozit, saç dökülmesi gibi yan etkiler gözlenmedi. Hemoglobin, trombosit değerlerinde ve nötrofil sayılarında anlamlı değişiklik olmadı, karaciğer enzimlerinde ve koagülasyon parametrelerinde bozulma saptanmadı (Tablo1,2). Tedavi sürelerinin henüz kısa olmasından dolayı hematolojik remisyon için değerlendirme daha sonra yapılacaktır. YORUM: Ardışık ve eş zamanlı ATRA tedavisi hospitalizasyona gereksinim göstermeyen, oral uygulanan, toksisite profili hayatı tehdit etmeyen, ya-şam kalitesini bozmayan bir tedavidir.

## Oral

### **LÖSEMİLERDE VEGF DÜZEYLERİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ:**

S. Paydaş, K. Tanrıverdi, S. Yavuz, U. Dişel, B. Şahin, F. Başlamışlı.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ilginç bir büyüme faktörü olup VEGFR-1 ve VEGFR-2 olmak üzere 2 adet transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak temel biyolojik etkilerini gösterir. Gerek kan damarlarının (anjiyogenez) gerekse kan hücrelerinin (hematopoez) oluşumu için, VEGF ve reseptörlerinin iletişimi gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar normal hematopoezin yanı sıra hemopoetik neoplazilerde de VEGF ve VEGF reseptörlerinin koekspresyonu gösterilmiştir. VEGF ekspresyonu, bir taraftan lökomogenezde anjiyogenezin rolünü diğer taraftan anti-anjiyojenik tedavi yaklaşımlarının klinikte uygulanabilirliğinin belirlenmesi açısından çok önemlidir. Bu çalışmada lösemi olgularında selüler VEGF düzeyleri ile klinik ve demografik verilerin ilişkisi ve prognostik önemi araştırıldı. Bu amaçla 60 lösemi olgusuna ait periferik kandan elde edilen malign hücreler kullanıldı. Olguların 21'i AML, 8'i ALL, 16'sı KLL ve 15'i KML idi. Selüler VEGF düzeyleri "enzim immuno-assay" ile çalışıldı ve sonuçlar hücre başına VEGF mRNA kopya sayısı olarak değerlendirildi. Akut lösemilerde VEGF düzeyi 0-1488, kronik lösemilerde 0-1178 arasında bulundu. Alt ve üst sınırlar ile ortanca ve ortalama değerleri sırasıyla: AML'de 0-1488, 91.1, 230.243±36.97, ALL'de 0-609.7, 76.45, 154.513±216.017, KML'de 0-1178, 186.6, 319.2±388.489 ve KLL'de 0-356.9, 7.4, 84.388±121.615 olarak saptandı. En düşük değerler KLL olgularında, en yüksek değerler KML olgularında saptandı ancak akut ve kronik, miyeloid ve lenfoid lösemiler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde periferik kan verileri ve klinik bulgularla VEGF arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Klinik ve demografik verilerle anlamlı ilişki ve fark saptanmaması olgu sayılarının her grupta az olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu konudaki literatür verileri incelendiğinde hemopoetik neoplazilerde VEGF düzeyleri ile agresif klinik seyir arasında ilişki olduğunu gösteren verilerin yanı sıra VEGF'nin prognostik önemi olmadığını, buna karşın VEGF reseptörlerinin daha anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sonuç olarak lösemilerde VEGF'nin lenfomagenezdeki rolü ile prognostik değerinin saptanabilmesi için daha fazla sayıda olguda ve VEGFR-1 ve 2'nin de birlikte çalışılmasının daha doğru sonuçlar verebileceği aşikardır. Bu veriler lösemilerde anti-anjiyojenik tedavinin önem ve yerini belirlemek açısından özel önem taşımaktadır.

---

**Oral**

## **AKUT LÖSEMİLERDE PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU (PKHT): ANKARA NUMUNE HASTANESİ KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU MERKEZİ DENEYİMİ: S.**

Diñer, Ö. C. Özdel, N. Çelik, Z. Çelik, A. Oymak, S. İsmailova, IV. Hüseyinov.

*S. B. Ankara Numune Hastanesi KİT Merkezi ve Azerbaycan sağlık bakanlığı Merkezi Klinika Hastanesi Hem-Onkoloji kliniği ve KİT Ünitesi.*

Ekim 1999 - Temmuz 2003 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi KİT merkezinde toplam 48 Akut Myeloblastik lösemili (AML) ve Akut lenfoblastik Lösemili ALL) hastalarına (17 kadın, 31 erkek) Otolog Periferik Kök Hücre Transplantasyonu (OPKHT) ve Allojenik Periferik Kök Hücre Transplantasyonu (APKHT) yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 28.9 (11-57) idi. APKHT yapılan 26 AML, 13 ALL'li hasta ile; OPKHT yapılan 6 AML'li ve 3 ALL'li hasta değerlendirildi. APKHT yapılan 26 AML'li hastalardan 23 hastaya 1. remisyonda iken, bir hastaya 2. remisyonda, bir hastaya da post transplant 1. relapsı sonrasında 2. nakli yapıldı. Posttransplant takipleri yapılan hastalardan 6 tanesi kaybedildi. APKHT yapılan 13 ALL'li hastadan 7 tanesine 1. remisyonda nakil yapılırken, üç hastaya 2. remisyonda, iki hastaya ise 3. remisyonda nakil yapıldı. Hastalardan bir tanesinde relaps gelişirken, 5 hasta ise post transplant dönemde kaybedildi. OPKHT yapılan toplam 6 AML'li hastadan birisinde 131. günde relaps gelişirken, üç hasta ortalama posttransplant 232. günde (223-238) kaybedildi. Posttransplant 30. ve 126. günde olan diğer iki hasta ise poliklinikten takip edilmektedir. OPKHT yapılan toplam 3 ALL'li hastaya 1. remisyonda nakil yapıldı. Bir hastada 200 gün sonra relaps gelişirken, bir hasta da pulmoner emboli nedeni ile engraftman gerçekleşmeden kaybedildi. OPKHT yapılan diğer ALL'li hasta ise posttransplant 73. günde olup takip edilmektedir. Olguların teşhisinden transplanta kadar geçen süre ortalama 156 gün (110-2921) idi. İnfüze edilen CD 34+ hücre sayısı ortalama  $5.6 \times 10^6$ /kg olup 48 hastanın engraftmanı (Neu  $0.5 \times 20 \times 10^9$ /lt) sırasıyla ortalama +12. gün (10-19) ve +14. günde  $10^9$ /lt, PLT (1129) oluştu. Hastalara ait survey ortalama 336 gün (3 1044) olarak belirlendi.

---

**Oral**

## HEMATOLOJİK MALİGNİTELER VE METASTATİK SOLİ D TUMÖRLERİN TEDAVİSİNDE NON-MYELOABLATİF KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ:

A. Ünal, M. Çetin, F. Altuntaş, B. Eser, İ. Sarı, Ö. Er, T. Patroğlu, Ö. Canöz, Y. Özkul, B. Kaplan.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi, Hematoloji BD ve KİT Merkezi.*

Non-Myeloablative kök hücre transplantasyonu, standart yüksek doz myeloablative kemoradyoterapiye alternatif olarak donörün immunokompetent hücreleri tarafından tüm malign hücrelerin eliminasyonu için optimal graftversustümör etkisini amaçlar. 1996-2002 yılları arasında ortanca yaş 35 (sınırlar, 19-52) olan 21 olguya nonmyeloablative kök hücre transplantasyonu uygulandı. Olguların 4'ü nüks akut lösemi, 14'ü kronik myeloid lösemi, 2'si Non-Hodgkin Lenfoma (dirençli Burkitt lenfoma ve lenfoplazmatik lenfoma) ve 1'i metastatik Ewing Sarkomu idi. Hazırlama rejimi olarak fludarabin, anti-T-lenfosit globulin ve düşük doz busulfan içeren nonmyeloablative rejim uygulandı. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi düşük doz siklosporin-A ve methotrexate ile yapıldı. Yirmi hasta da hızlı 3-lineage engraftman gözleendi. Hastaların sadece üçünde GVHH gözlenmezken, 6 hastada (%28) grade II GVHH, 4 hastada (%19) şiddetli grade III-IV GVHH saptandı. Dokuz hastada (%42) kronik GVHH görülürken, yalnızca 3 hastada (%14) yaygın GVHH saptandı. Belirgin akut ve/veya kronik GVHH gözlenmeyen 3 hasta DLI ile tedavi edildi. Transplantasyon sırasında aktif hastalığı olan 21 hastanın 18'inde (%86) klinik yanıt gözleendi. Ortanca 332 günlük (sınırlar 60670) izlem sonunda 18 hasta hayatta idi. Bir hasta (%4.7) (nüks AML) tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle ve 2 hasta (%9.5) (dirençli Burkitt lenfoma ve metastatik Ewing Sarkom) progresif hastalık nedeniyle yaşamını yitirdi. Bulgularımız, non-myeloablative kök hücre transplantasyonunun işleme ilgili toksisite ve mortaliteyi azaltarak malign hastalıklarda kür sağlayabileceğini göstermektedir.

### Oral

## ALOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI KİMERİZM BELİRLENMESİ: FISH

## VE PCR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

<sup>1</sup>F. Aydın, <sup>1</sup>F. Oğuz, <sup>2</sup>S. Kalayoğlu, <sup>1</sup>Y. Duvarcıoğret, <sup>2</sup>D. Sargin, <sup>1</sup>M. Çarın.

*<sup>1</sup>İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD,  
<sup>2</sup>İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD.*

Kimera terimi Yunan mitolojisinden sonra transplantasyon tıbbında da yerini almıştır. Alıcıda alojenik hematopoetik ya da lenfoid hücrelerin bulunmasını tanımlayan kimerizm; alıcıda tüm hematopoetik hücrelerin verici kaynaklı olması durumunda "tam kimerizm", verici hücrelerinin alıcıya ait hematopoetik ya da lenfoid hücrelerin kalması ile birlikte saptanmasına göre kısmi ya da "karışık (miks) kimerizm" olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada 1999-2003 yılları arasında kimerizm araştırılmasının FISH ve PCR amplifikasyonu takiben, "Reverse Dot Blot" yöntemi ile yapıldığı 10 cinsiyet uyumsuz alojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olgusu değerlendirildi. Yöntem: Alojenik HKHN sonrası engraftman bulgusunu desteklemek amacıyla farklı zamanlarda gönderilen örnekler çalışıldı. Hastaların hepsi akut lösemi tanısı ile nakil olmuşlardı. FISH yönteminde "Dual color CEP X/Y" problemleri kullanıldı. Düşük dansiteli lipoprotein reseptör (LDLR), Glycophorin A (GYPA), Hemoglobin G gammaglobulin (HBGG), D7S8, Human group spesifik komponent (GC) lokusları PCR amplifikasyon sonrası "reverse dot blot" yöntemi kullanılarak incelendi. HKHN olgularının hepsinde kök hücre kaynağı HLA doku grubu uygun kardeş idi. HLA doku tiplendirilmesi HLA-A,-B ve -C antijenleri "Terasaki mikrolenfositotoksosite", HLA-DR alelleri "PCR-SSP" yöntemleri kullanılarak yapıldı. Sonuçlar: Hastaların erkek kadın oranı 5:6 olup kimerizm araştırması 21.gün ile 18.aylar arasında istenmişti. İki farklı test sonucu tabloda bildirilmiştir. Yorum: HKHN sonrası engraftın izlenmesi rezidual konak hücrelerinin anormal hematopoietik klonlarının yeniden görülmesine neden olacağı için önemlidir. Bu çalışmada 10 olgunun 2'si hariç 8'inde kimerizm tipleri açısından farklılık dikkati çekmiştir. Bir olgu FISH yöntemi ile %100 oranında tam kimerizm, PCR yöntemi ile ise miks kimerik olduğu görüldü. Her iki yönteminde klinikte belirleyici olması açısından düzenli aralıklarla yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

### Oral

## ALOJENİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU UYGULANAN ÇO-



## CUK HASTALARDA VENOKLUZİV HASTALIK SIKLIĞI VE BUSULFAN DOZUNUN ETKİSİ:

M. Ertem, F. Azık, T. İleri.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT) pek çok hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmasına karşın özellikle allojenik HKHT sonrası transplantasyona bağlı mortalite %15-25 oranında gelişebilmektedir. HKHT sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi hepatik veno-okluziv hastalıktır(VOH). VOH görülme sıklığı farklı çalışmalarda %1 ila 54 arasında değişmekte ve en önemli risk faktörlerinden birisi hazırlama rejiminde standarttan (14-16mg/kg) daha yüksek doz busulfan kullanılması olduğu belirtilmektedir. Ancak çocukluk çağında busulfanın farklı olan farmakokinetik özellikleri nedeniyle dozun vücut yüzey alanına(VYA) göre ayarlanması ve böylece daha yüksek dozlarda kullanılmasında önerilmektedir. Biz bu çalışmada KİT ünitemizde allojenik HKHT uygulanan tüm hematolojik hastalarda hepatik VOH sıklığını ve risk faktörleri olarak busulfan dozunu ve tanımlanmış diğer faktörlerin etkisini araştırmayı amaçladık. Mayıs 1996 ila Haziran 2003 arasında allojenik HKHT uygulanan ve sonrasındaki 30 günde sağ olan toplam 33 hasta değerlendirildi. Bu hastaların ortanca yaşı 10,5yıl (R:1,1-17) ve allta yatan hastalıkları akut lösemi (n:12), hemoglobinopati (n:11), aplastik anemi (n:5;akkiz:3, Fanconi:2), MDS (n:2), JKML (n:2) ve KML (n:1) idi. Toplam 28 hastada busulfan(BU) içeren hazırlama rejimi kullanıldı ve bunların 11'inde standart doz (R:14-16,4mg/kg, ortanca 16mg/kg) ve 17'sinde yüksek doz (R: 17,3-29mg/kg, ortanca: 20,4mg/kg) VYA'nına göre hesaplanarak verildi. Kök hücre kaynağı kemik iliği (n:26), kordon kanı (n:4) ve periferik kan (n:3) idi. Hiçbir hastaya VOH profilaksisi olarak heparin kullanılmıdıancak 15 hastada ursodeoksikolik asit TPN nedeniyle kullanıldı. VOH tanımı olarak Seattle kriterleri(T.bil>2mg/dl, ağırlı hepatomegali, sıvı retansiyonu; bu üç özellikten en az ikisinin HKHT sonrası 30 gün içinde pozitif olması) esas alınarak hastalar değerlendirildi. Toplam 33 hastanın 6'sında (%18) hepatik VOH gelişti, bunların 4'ü orta ve 2'si ağır VOH olarak tanımlandı. Venookluziv hastalığın ilk bulguları ortanca 17 günde (927gün) ortaya çıktı. Orta derecede VOH olan 4 hasta VOH'a yönelik konvansiyonel tedaviler ile düzelme göstermesine karşın ağır olan 2 hasta hemodiyaliz, ventilatör desteği ve birine

ATIII ve tPA uygulamalarına karşın ex oldular. Buna göre VOH bağlı mortalite tüm hastalar için %6 ve VOH olanlar için %33 olarak saptandı. Tanımlanmış risk faktörleri arasından özellikle BU dozu incelendiğinde standart doz BU alan 11 hastanın 2'sinde(% 18) VOH (orta:1 ,ağır:1) ve yüksek doz BU alan 17 hastanın 4'ünde (%24)(orta:3, ağır:1) VOH gelişti. Sonuç olarak allojenik HKHT sonrası VOH önemli bir morbidite ve mortalite nedenini oluşturmakla birlikte hazırlama rejiminde kullanılan daha yüksek doz busulfan VOH gelişme riskini ve mortaliteyi artırmamıştır.

### Oral

## ALLOJENEİK TRANSPLANTASYON ADAYLARINDA PARANAZAL SİNÜS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN KLİNİK ÖNEMİ VE ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ SONUÇLARI:

<sup>1</sup>İ. Yorulmaz, <sup>2</sup>E. A. Soydan, <sup>2</sup>M. Kızıl, <sup>2</sup>B. Ceydilek, <sup>2</sup>M. Arat.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı, Ankara,

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara.

Allojeneik hemapoietik hücre nakli (AHHN) sonrası immünsupresyon gelişen hastalarda bakteriyel ve invaziv fungal sinüzitler komplikasyonla ve hatta mortalite ile sonuçlanabilir. Sinüs ostiumlarını daraltan anatomik varyasyonlar ve AHHN öncesinde varolan sessiz kronik sinüzit, hayati tehdit oluşturabilecek komplikasyonların riskini artırabilir. AHHN sonrasında ortaya çıkabilecek sinüzit risklerini azaltmak amacıyla, Kulak Burun Boğaz (KBB) incelemesi ve paranazal sinüslerin bilgisayarlı tomografi (PSBT) ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada 1998 ve 2002 yılları arasında allojeneik AHHN uygulanan 83 hastada paranazal sinüs verileri ve nakil sonrası sonuçlar değerlendirilmiştir. Hasta verileri iki grupta incelenmiştir. Birinci grupta standart KBB muayenesi ve konvansiyonel sinüs grafisi ile değerlendirilip AHHN için onay verilen 15 hasta bulunmaktadır. Bu gruptaki bir hasta (%7) invaziv fungal sinüzit nedeniyle kaybedilmiştir. Ayrıca beş hastada (%33) nötropenik dönemde ciddi bir komplikasyonla karşılaşılma olmasına rağmen, AHHN sonrası takiplerinde cerrahi tedavi gerektiren kronik sinüzit saptanmıştır. İkinci gruptaki 68 hasta diagnostik nazal endoskopi ve PSBT ile değerlendirilmiştir. Hastaların

%60`ında bulgular normaldir; %22`sinde sinüsleri etkilemeyen minör anatomik varyasyonlar saptanmış, %18`inde (12/68) ise cerrahi tedavi gerektiren kronik sinüzit veya kronik sinüzitle birlikte olan anatomik varyasyonlar bulunmuştur. Kronik sinüziti olan 12 hastadan 10`unda AHHN öncesinde endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmıştır, diğer iki hasta cerrahi tedaviyi kabul etmemiştir. Hiçbir hastada AHHN`in nötropenik döneminde ciddi bir sinüs sorunu ile karşılaşmamış ve cerrahi tedavi uygulanan hastalarda AHHN sonrasında nüks görülmemiştir. Başlangıçta KBB değerlendirmesi normal olan bir hastada AHHN sonrasında kronik sinüzit gelişmiş ve cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, diagnostik nazal endoskopi ve paranazal sinüslerin bilgisayarlı tomografisi ile yapılan taramanın hastaların yaklaşık beşte birinde cerrahi tedavi gerektiren kronik sinüzit bulunduğunu göstermektedir. Standart KBB muayenesi ve konvansiyonel sinüs radyogramlarıyla nötropenik hastalarda tehlikeli olabilecek minör kronik sinüzit belirtileri gözden kaçırılabilir. Minimal invaziv teknikle uygulanan endoskopik sinüs cerrahisi, AHHN yapılacak olan hastalarda da güvenle uygulanabilen bir yöntemdir ve sinüzitin hayati tehdit oluşturabilecek komplikasyonlarının riskini azaltır.

## Oral

### **ALLOJENEİK HEMAPOİETİK HÜCRE NAKLİ KARARI ALINAN OLGULARIMIZIN İKİ YILLIK TAKİPLERİ: NAKİL HIZININ ERKEN DÖNEM NAKİL BAŞARISINA ETKİSİ:**

E. A. Soydan, M. Arat, T. Bulakbaşı, P. Topçuoğlu, Ö. Arslan, M. Özcan, G. Gürman, O. İlhan, M. Beksaç, H. Akan.

Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Kliniğimizin nakil ünitesinde 1988 yılından beri hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmaktadır. Ünitemiz 6 yatakla hizmet vermekte olup temmuz 2003 itibarıyla 370 allojeneik, 201 otolog HKHN gerçekleştirilmiş olup 90`lı yıllarda yıllarda yılda 15-20 olan nakil sayısı2002`de 70`e yaklaşmıştır. Yaptığımız bu çalışmada 2001-2002 yıllarında allojeneik nakil için başvuran ve Bilim Dalı konseyinde allojeneik HKHN yapılması uygun bulunan 98 hastanın zaman içindeki gelişimi değerlendirilmiştir. Ayrıca allojeneik HKHN gerçekleştirilen 51 olguda nakile kadar geçen sürecin nakil sonrası erken dönemde nakil ilişkili

mortaliteye ve relaps insidansına etkisi araştırılmıştır. Olguların hastalıklarına göre dağılımı; 31 AML, 26 KML, , 16 ALL, 3 MDS, 1 AA ve 20 diğer hastalıklar şeklinde idi. Allojeneik HKHN yapılan 51 olgunun dışındakilerden 24`ü (%51) merkezimize nakil hazırlıkları için geri dönüş yapmamıştır. Dört olgu (%8,5) nakil sırasında beklerken nüks etmiş, 16 olguda nakil için öngörülen koşullar (hastalığın remisyona girmemesi, ko-morbid olayların kontrol altına alınmaması vb.) sağlanamamış, 3 olguda diğer nedenler (vericinin vazgeçmesi, sağlık kurumundan onay alınmaması vb.) engel oluştururken dört olgu hala nakil sırasında beklemektedir. Allojeneik HKHN yapılan olgularda tanıdan konsey onayına kadar geçen süre ortanca 6,58 ay (0,57-44,33 ay) konsey onayından nakile kadar geçen ortanca süre 4,4 ay (0,9724,37ay) ve tanıdan nakile kadar geçen ortanca süre ise ortanca 11,3 ay (3,33-49,9ay) olarak saptanmıştır. Tanıdan konsey onayına ve nakile kadar geçen sürenin erken transplanta bağlı mortalite relaps insidansı üzerine etkisi gözlenmemiştir. Sonuç olarak nakil adaylarının yarısının nakil programına devam edebilmekte, fakat geçirilen süreç adayların erken dönem transplant ilişkili mortalite ve relaps insidansında etkili olmamaktadır.

## Oral

### **ALLOJENİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASINDA ÇOCUK HASTALARDA BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:**

<sup>1</sup>M. Ertem, <sup>1</sup>T. İleri, <sup>1</sup>F. Azık, <sup>2</sup>B. Acar, <sup>2</sup>M. Ekim, <sup>2</sup>F. Yalçınkaya.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD,

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji BD.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan bir tedavi yaklaşımıdır. Allojenik HKHT(aHKHT) sonrasında transplantasyona bağlı mortalite oranı %10-25 olup böbrek yetmezliği gelişimi önemli organ toksisitelerinden birisidir. Akut böbrek yetmezliğine yol açabilecek sepsis, nefrotoksik antibiyotikler, veno oklüziv hastalık(VOH) gibi risk faktörlerine ek olarak GVHD profilaksisinde kullanılan siklosporin gibi nefrotoksik ajanların etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Böbrek yetmezliğine yol açan risk faktörlerinin saptanması ile alınabilecek

önlemler HKHT başarısını artıracaktır. Bu amaçla KİT ünitesinde aHKHT uygulanan hastalarda karşılaşılan nefrolojik problemleri ve nedenlerini değerlendirebilmek amacıyla prospektif bir çalışma planlandı. Bu çalışmada HKHT öncesi bazal ve sonrasındaki 100 günlük dönemde karşılaşılan en yüksek böbrek fonksiyon testleri sonuçları ile kısa dönemdeki böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Bu değerlendirmede; serum kreatinin seviyesinin bazalin iki katına çıkması böbrek yetersizliği; hastanın hemodiyaliz gereksinimi olması böbrek yetmezliği olarak tanımlandı. Uzun dönemdeki nefrolojik problemlere yönelik olarak; hem HKHT öncesinde hem de sonrasındaki 1. yıl kontrollerinde renal ultrasonografi ve DMSA ile böbreklerdeki yapısal değişiklikler, statik ve dinamik böbrek sintigrafisi ile glomerüler filtrasyon hızı ölçümü, idrarda b2 mikroglobulin, tübüler fosfor reabsorpsiyonu, fraksiyone sodyum ekskresyonu, konvansiyonel glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri ile böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Halen devam eden bu çalışmaya Nisan 1999 ve Mayıs 2003 yılları arasında HKHT uygulanan 26 olgu dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 10 yıl (R:1,9-17 yıl) olup 12`sinde primer hastalık hematolojik, 3`ünde aplastik anemi ve 11`inde hemoglobinopatidir. Hastalar, hazırlama rejimleri ve dozları, kullanılan nefrotoksik ajanlar ve karşılaşılan klinik problemler yönünden değerlendirildi. İzlemde ilk 100 günde 4 hasta (%15,3) transplantasyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. HKHT öncesinde bazal kreatinin ortanca değeri 0,5 mg/dl (R:0,3-0,7 mg/dl) iken sonrasında ortanca 27. günde (4-62. gün) en yüksek değerlere (0,4-2,3 mg/dl, ortanca:0,75 mg/dl) ulaştı. İlk 100 günde 26 hastanın 8`inde (%31) böbrek yetersizliği gelişirken bunların 4`ünde neden siklosporin nefrotoksitesisi, 3`ünde VOH, 1`inde ise ağır akciğer enfeksiyonu sonrasında gelişen multiorgan yetmezliği idi. VOH tanısıyla izlenen 3 hastadan ikisinde böbrek yetmezliği gelişerek diyaliz gereksinimi oldu ve bu hastalar kaybedildi. Bütün hastaların hazırlama rejimlerinde siklofosfamid kullanıldı ve 3 hastada (%12) hemorajik sistit gelişti. HKHT sonrası bir yılını tamamlayan 13 hasta uzun dönem böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde hiçbir hastada kronik böbrek yetmezliği gelişmedi. Yapısal ve fonksiyonel nefrotoksitesite değerlendirmesi amacıyla yapılan incelemelerde belirgin bir patolojik bulgu saptanmadı.

## Oral

## CİNSİYET UYUMSUZ ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK HÜCRE

## TRANSPLANTLARDA NAKİL ÖNCESİ PARİTE İLE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İNSİDANSI İLİŞKİSİ:

M. Arat, E. A. Soydan, P. Topçuoğlu, B. Aktaş, M. Beksaç.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Hematoloji B. D., Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara.*

Giriş ve Amaç: Özellikle skleroderma gibi kollagen doku hastalıkları olan kadın hastalardan yapılan cilt biyopsilerinde mikrokimerik yapıda Y kromozomu varlığına rastlanması, bu olgularda gebelikte uterosistemik bulaşa ikincil immün mekanizmaların etyopatogeneizde rol alabileceğini düşündürmüştür. Graft versus host hastalığında ve özellikle kronik formunda benzer patogenezin rolü düşünülebilir. Bu amaçla cinsiyet uyumsuz allojeneik hematopoietik hücre transplant (AHHT) alıcılarında iş-lem öncesi doğum öyküsü ve çocuk cinsiyetinin transplant sonrası graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Hastalar ve yöntem: HLA doku grubu uyumlu, cinsiyet uyumsuz kardeş vericilerinden AHHT yapılmış olan, çoğunluğunu hematolojik malignitelerin oluşturduğu (akut lösemi:47, kronik miyelositer lösemi:42, diğer:16) 105 hasta incelemeye alındı. Olguların veri tabanı, dosya bilgilerine ulaşıldı ve eksik veriler telefon ile öğrenildi. Transplant öncesi doğum yapmış kadın verici ve alıcılarda erkek çocuk varlığı ve sayısı sorgulandı ve veri tabanındaki histopatolojik ve klinik olarak GVHH tanıları ile birlikte veri tabanına aktarıldı. Sonuçlar: 105 olgunun 55`ine erkek vericiden (E-K), 50`nde kadın vericiden (K-E) nakil yapıldığı gözlemlendi. Nakil öncesi 50 olgunun doğum yaptığı anlaşılmıştır. Bu olgulardan 28 alıcının (%56) doğum yaptığı (ortanca çocuk sayısı:1, 1-4 ) ve bunların da 22 (%44) sinin erkek çocuğu olduğu anlaşılmıştır. Yirmi iki kadın verici doğum yapmış olup, 15 (%30) inin erkek çocuğu (ortanca çocuk sayısı:1, 1-3 ) bulunmaktadır. İki grup(E-K,K-E) arasında dağılım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm olgularda akut ve kronik GVHH insidansı sırasıyla %41 ve %59`dur. Doğum yapmış olgularda akut ve kronik GVHH sıklığı sırasıyla %36 ve %66 olup, yapmayanlara göre istatistiksel bir fark görülmemiştir. Fakat doğum yapan olgularda erkek çocuğu olanlarda (n=37) olmayanlara göre (n=17) daha sık akut GVHH (sırasıyla %46 karşılık %5,8) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014). Bu olgularda KE ve EK arasında fark saptanmamış ve kronik GVHH etkisi açısından bir fark (sırasıyla %51,5 karşılık %48,5) gözlenmemiştir. Bu olgularda akut veya kronik GVHH`ya etkileyebilecek

olan kök hücre kaynağı ve ABO uyumsuzluğu gibi diğer faktörlerin varlığı da incelenmiş olup doğum yapmayanlarda periferik kök hücre grubunda anlamlı artmış kronik GVHH insidansı izlenirken (%75,9 karşılık %21,1, p=0,04), doğum yapmış grupta bu etki gösterilememiştir. Sonuç olarak erkek çocuğa sahip olan kadın hastalarda akut GVHH sıklığındaki artış önemli bir bulgudur ve bundan sonraki aşamada bu tip olgularda moleküler yöntemlerle mikrokimerizmin saptanması hedeflenmektedir.

---

## Oral

### **TÜRK HEMOFİLİ A HASTALARIN- DA FVIII İNTRON-1 İNVERSİYON MUTASYONU TARAMASI:**

İ. D. Fidancı, S. H. Çağlayan.

*Boğaziçi Üniversitesi İstanbul.*

Hemofili A, X kromozomuna bağlı, çekinik geçiş gösteren kalıtsal bir kan hastalığıdır. Faktör VIII Geni'nde görülen değişik tipte mutasyonlar, bu hastalığa sebep olmaktadır. Ağır Hemofili A vakalarının yaklaşık %50'sinde görülen mutasyon, intron 22 inversiyon mutasyonudur. Bu mutasyon intron 22'de ve genin 5' ucunda bulunan dizi tekrarları arasında intrakromozomal rekombinasyon sonucu oluşmaktadır. Çok büyük intron bölgeleri içeren FVIII Geni'nde buna benzer rekombinasyonlar beklenmektedir. Nitekim, intron 1'de de bir başka inversiyon mutasyonu tanımlanmıştır. İtron 1'in 1041 bazlık bir bölgesinin (Int1h-1) gen dışında, C61A ve VBP1 genleri arasında ve ters yönde bir tekrarı olduğu (Int1h-2) tespit edilmiş ve bu iki homolog bölgenin rekombinasyonu sonucu intron 1 inversiyonu meydana geldiği gösterilmiştir. İtron 1 inversiyon mutasyonu, PCR yöntemi ile saptanabilmekte ve ağır Hemofili A vakalarında %5 sıklıkta görülmektedir. Bu çalışma çerçevesinde, bilinen diğer mutasyonları taşımadığı saptanan ya da mutasyon taraması yapılmamış 52 Türk Hemofili A hastası, intron 1 inversiyon mutasyonu için araştırılmıştır. Taranan hasta grubunda ilgili mutasyona rastlanmamıştır. Rutin Hemofili A tanısı kapsamına alınan bu yöntemle daha fazla sayıda Türk Hemofili A hastası tarandığında bu mutasyonun Türkiye'deki sıklığının açıklığa kavuşması beklenmektedir.

---

## Oral

### **TÜRK HEMOFİLİ A HASTALARIN- DA SAPTANAN KÜÇÜK DELESYONLAR:**

<sup>1</sup>E. Berber, <sup>2</sup>C. Ün, <sup>3</sup>O. El Maari, <sup>1</sup>S. H. Çağlayan.

<sup>1</sup>*Boğaziçi Üniversitesi İstanbul,*

<sup>2</sup>*Institute of Developmental Genetics, Neuherberg,*

<sup>3</sup>*Institute of Experimental Haematology, Bonn.*

FVIII geninde meydana gelen heterojen mutasyonlar koagülasyon proteinlerinden faktör VIII de kalitatif ve kantitatif eksikliğe yol açarak, X'e bağlı çekinik kalıtım gösteren kanama bozukluğu olan hemofili A hastalığına sebep olmaktadır. Ağır hemofili A vakalarının yaklaşık %50'sinde görülen, intron-22 ile gen dışındaki homolog bölgeler arasındaki rekombinasyon sonucu oluşan inversiyon mutasyonu FVIII geninde en sıklıkla rastlanan mutasyondur. Bu çalışma kapsamında intron-22 mutasyonu olmadığı gösterilen ve ekson-14 hariç genin kodlayıcı bölgeleri, promotor ve 3'-UTR bölgesi DGGE yöntemiyle tarandığında mutasyona rastlanmayan 9 hemofili A hastasında doğrudan dizi analizi yapılmıştır. DNA dizi analizine genin bütün eksonları, promotor ve 3'-UTR bölgesi dahil edilmiştir. Bu çalışma sonucunda üç hastada iki tanesi şimdiye kadar tanımlanmamış olan küçük delesyon (c.205delCT ve c.3699delACAT) ve iki hastada bir tanesi yeni tanımlanan (Pro685Ser) iki yanlış anlamlı nokta mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca, DNA dizi analizi uygulaması bu hastalarda polimorfik bölgelerin de belirlenmesini sağlamış ve bir yeni polimorfik bölgeye rastlanmıştır.

---

## Oral

### **SERİN/TREONİN PROTEİN FOSFATAZ İNHİBİTÖRLERİ PAKLİTAKSEL/DOSETAKSEL İLE İNDÜKLENEN HL-60 LÖSEMİK HÜCRE SİTOTOKSİSİTESİNİ ART- TIRIRLAR:**

F. Şahin, G. Saydam, H. H. Aydın, N. Selvi, G. Öktem,  
G. G. Müezzinoğlu, S. B. Omay.

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.*

Paklitaksel ve dosetaksel gibi mikrotubul hasarına yol açan ajanlar klinik olarak uzun yıllardır antikanser tedavide kullanılmaktadır. Mikrotubul depolimerizasyonunu inhibe eden bu ajanların anti-lösemik etkileri konusunda laboratuvar ve klinik çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir.

Grubumuzun daha önce meme kanseri hücre serilerindeki çalışmaları mikrotubuller üzerine etkilerinin protein fosfataz yolağını kullanarak olabileceğini gösterdi. Bu çalışmada akut myeloblastik lösemi hücre serisi olan HL-60 model olarak kullanılıp, hem anti-lösemik etki profilleri hem de olası protein fosfataz yolağının rolü araştırıldı. Serin/treonin protein fosfatazlar metabolizma, transkripsiyon, translasyon, hücre siklusu, sinyal iletimi, diferensiasyon ve onkojenik transformasyon gibi birçok farklı hücreysel olayı düzenlemektedir. Serin/treonin protein fosfatazlar temel olarak dört gruba ayrılmakta ve çeşitli hücreysel fenomenlerdeki net fosforilasyon dengesinin sağlanmasında önemli sorumluluk taşımaktadırlar. Anti-tubuler ajanlarla ilgili olarak da mitotik iğciğin oluşmasında ve kromozomların mikrotubuller boyunca çekilmesinde PP1'in önemli fonksiyonu olduğu daha önce grubumuz tarafından rapor edilmişti. Bu çalışmada, paklitaksel ve dosetaksel'in indüklediği hücre içi olaylarda PP2A'nın düzenleyici rolü iki spesifik fosfataz inhibitörü olan kalikulin A ve okadaik asid kullanılarak araştırıldı. Her iki inhibitör de PP1'i inhibe etmekle birlikte kalikulin A'nın PP1 inhibisyonu daha potent ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda hücreysel sitotoksisteyi belirlemek için trypan blue dye exclusion test ve XTT kullanıldı. Paklitaksel ve dosetaksel için sitotoksistite değerleri IC50 olarak 20nM ve 5nM bulundu. Sitotoksistenin altındaki olası mekanizma apoptozis açısından acridin orange ethidium bromide dye staining ve ELISA enrichment faktör ile değerlendirildi ve belirgin apoptozis kanıtlandı. Flowsitometri, morfolojik analizler ve NBT, paklitaksel/ dosetakselin HL-60 diferansiyasyonunu indüklediğini gösterdi. HL-60 hücre kültürleri daha önce rapor ettiğimiz optimum konsantrasyonlar olan 5 nM okadaik asid ve 0.5 nM kalikulin A ve paklitaksel/dosetakselin değişen konsantrasyonları ile karşılaştırıldı. Sitotoksistite değerleri protein fosfataz inhibitörlerinin paklitaksel/ dosetaksel ile uyarılan HL-60 apoptozisinde belirgin artmaya yol açtığını gösterdi. Bu veriler HL-60 hücre serisinde paklitaksel ve dosetakselin indüklediği apoptozun altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına önemli katkı sağlamaktadır ve sonraki ilaç çalışmalarına pencere açmaktadır.

## Oral

### FLUTAMİD VE TESTOSTERONUN LÖSEMİK HÜCRE SERİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ:

<sup>1</sup>T. Çetin, <sup>1</sup>F. Avcu, <sup>1</sup>A. U. Ural, <sup>2</sup>P. Elçi, <sup>2</sup>M. Sarper, <sup>3</sup>F. Arpacı.

<sup>1</sup>GATA Hematoloji BD., Ankara,

<sup>2</sup>GATA Araştırma Merkez Başkanlığı, Ankara,

<sup>3</sup>GATA Onkoloji BD., Ankara.

Prostat kanseri nedeniyle antiandrojen ilaçlarla tedavi görmekte olan bir hastada hastalığı sırasında ortaya çıkan kronik myeloid lösemisinin alışılmıştan daha hızlı seyrettiği gözlenmiştir. Bu nedenle hastanın aldığı antiandrojen ajanların hızlı seyirde bir katkısının olup olmadığını araştırmak amacıyla flutamidin in vitro olarak hücre serilerine etkisi incelenmiştir. Bu incelemede kronik myelositik lösemiden transforme eritrolösemi (K-562), akut promyelositik lösemi (HL-60) ve akut lenfoblastik lösemi (CEM) hücre serilerine çeşitli konsantrasyonlarda önce androjen sonra flutamid ve ardından K-562 hücre serisi bu iki ajanın kombinasyonu ile muamele edilmiştir. Ajanların hücre serilerinde proliferasyona olan etkileri 24 saat ve 72 saat sonra MTT assay ile değerlendirilmiştir. Tek başına testosteronun K-562 hücre serileri üzerine özellikle 24. saatte daha belirgin olmak üzere inhibe edici etkisi olduğu saptanırken (%55.5; p<0.001), flutamidin tersine proliferatif etkisi olduğu, bu etkinin 72. saatte daha belirgin hale geldiği gözlenmiştir (%182.0; p<0.001). Flutamidin lösemik hücreleri proliferatif etkisinin testosteron ile kombine edilmesini takiben de devam ettiği gözlenmiştir (%101.9). Bu gözlemler sonucunda, kronik myeloid lösemisinin seyrinin antiandrojen ilaç kullanılmasıyla hızlandığı; bu etkiyi hem testosteronun inhibe edici etkisini ortadan kaldırarak hem de direkt olarak hücre proliferasyonunu artırarak yaptığı anlaşılmaktadır. Flutamidin proliferatif etkisinin hücre düzeyindeki etki mekanizmasını anlamak için moleküler çalışmalara gereksinim vardır.

## Oral

### LİGAND/RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİNİ İNCELEMELİK İÇİN YENİ GELİŞTİRİLEN FLOV SİTOMETRİK BİR YÖNTEM:

<sup>1</sup>T. Yardımcı, <sup>1</sup>Ş. Tetik, <sup>1</sup>F. Uras, <sup>2</sup>M. Bayık, <sup>2</sup>E. E. Demiralp.

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı İstanbul,

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul.

Saflaştırılmış reseptörlere, işaretli ligandların bağlanmasını incelemek için kullanılan geleneksel

metodlar arasında immün-blotlama, elektron mikroskopu, ince tabaka kromatografisi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi sayılabilir. Bunlar zaman alıcı, kalitatif yöntemlerdir ve kantitatif çalışmalara imkan vermezler. Bu çalışmanın amacı kolay, hızlı, güvenilir ve gerektiğinde kantitatif amaçla kullanılabilir bir ligand/reseptör inceleme metodu geliştirmektir. Bu amaçla önce 1 mikrometre çapındaki polistiren boncuklar (Bangslab) saflaştırılmış bir reseptörle kaplandı. Glikoprotein IIB/IIIA (Gp IIB/IIIA) kompleksi trombosit yüzeyinde bulunan ve bazı ligandları çok iyi bilinen bir reseptördür. Fibrinojenin bu reseptöre bağlandığı bilindiği için saf fibrinojen ve sığır serum albumini (BSA) fluoresan bir etiket olan fluoresin izotiyosiyanat (FITC) ile işaretlendi. Bunların herbiri boncuğa kaplı Gp IIB/IIIA reseptörleriyle inkübe edildikten sonra flov sitometrede analiz edildi. BSA'nın reseptörlere bağlanmadığı görüldüğünden daha sonraki çalışmalarda negatif kontrol olarak kullanıldı. Fibrinojenin beklendiği şekilde boncuğa bağlı reseptörlere bağlandığı görüldü. Bağlanmaya sıcaklığın bir etkisi olup olmadığını anlamak için çeşitli sıcaklıklarda bu deneyler tekrarlandı ve bağlanmanın sıcaklıktan etkilendiği saptandı. Farklı fibrinojen konsantrasyonlarında yapılan bir dizi deney sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde bağlanmanın fibrinojen konsantrasyonuyla değiştiği ve bağlanma eğrisinin doyumluğa ulaştığı görüldü. FITC işaretli fibrinojenin, izole edilmiş trombositlere bağlanma kinetiği flov sitometrede incelendi. Fibrinojenin izole trombositlere bağlanması da konsantrasyona bağımlıydı, doyumluğa ulaşıyordu ve agoniste ihtiyaç duymuyordu. Hem reseptör kaplı boncuklar hem de izole trombositlere fibrinojenin bağlanması birbirine paralel sonuçlar verdi. Bu bulgular, reseptör kaplı mikro boncukların flov sitometrede ölçümüne dayanan yeni geliştirdiğimiz yöntemin gerçek trombositlerle yapılan çalışmaların bir modelini oluşturabileceğini göstermektedir. Bu yüzden bu yöntem, saflaştırılmış reseptör/ligand ilişkisini moleküler düzeyde çok spesifik ölçebilecek, hızlı, tekrarlanabilir, kantitatif ve güvenilir bir yöntem gibi görünmektedir.

## Oral

### **LDL`NİN SAF GLİKOPROTEİN IIB/IIIA`YA VE TROMBOSİTLERE BAĞLANMASININ FLOV SİTOMETRİK İNCELENMESİ:**

<sup>1</sup>F. Uras, <sup>1</sup>Ş. Tetik, <sup>1</sup>T. Yardımcı, <sup>2</sup>M. Bayık, <sup>2</sup>E. E. Demiralp.

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı İstanbul,  
<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, İmmunoloji Bilim Dalı İstanbul.

Trombosit reseptörü glikoprotein IIB/IIIA (Gp IIB/IIIA) trombosit agregasyonunun başlamasında çok önemli bir reseptördür. Trombositlerin çeşitli agonistlerle aktivasyonu sonucu Gp IIB ve IIIA`dan oluşan kalsiyum iyonlarına bağımlı yapı Gp IIB/IIIA kompleksi haline geçer ve fibrinojeni bağlayabilir. Çeşitli lipoproteinlerin trombositleri aktive ederek agregasyonu başlattıkları ileri sürülmektedir. Aterojenik bir lipoprotein olan Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) trombositler üzerindeki bağlanma bölgesi son zamanlarda araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Ancak bu konudaki yayınlar Gp IIB/IIIA`nın LDL`nin spesifik reseptörü olup olmadığı konusuna açıklık getirememiştir. Biz bu çalışmada Gp IIB/IIIA`yı trombositlerden saflaştırarak bu reseptörün LDL ile olan ilişkisini flov sitometrik bir yöntemle incelemek istedik. Önce sağlıklı kişilerden sağlanan trombositlerinden afinite kromatografisi ile Gp IIB/IIIA reseptörlerini saflaştırdık. Bağlanma çalışmalarını gözleyebilmek için yeni geliştirdiğimiz flov sitometrik bir yöntem kullandık. Önce polistiren mikro boncuklar saflaştırılmış Gp IIB/IIIA ile kaplandı, sonra bunlara fluoresin izotiyosiyanatla (FITC) işaretlenmiş ligandlar eklenerek flov sitometrede analiz edildi. Deneyler sırasında negatif kontrol olarak FITC etiketli sığır serum albumini kullanıldı. Gp IIB/IIIA kaplı boncuklara fibrinojenin bağlandığı, bunun fibrinojen konsantrasyonuna bağımlı ve doyumluğa erişen bir mekanizmayla olduğu saptandı. LDL`nin de fibrinojen gibi Gp IIB/IIIA kaplı boncuklara konsantrasyona bağımlı bir şekilde bağlandığı ve doyumluğa eriştiği gözlemlendi. LDL`nin Gp IIB/IIIA kaplı boncuklara bağlanmasına fibrinojenin etkisini incelemek için, bir önceki deney koşullarına değişen konsantrasyonda fibrinojen eklenerek yeni deneyler yapıldı. Fibrinojenin LDL bağlanmasını %50 inhibe ettiği saptandı. Benzer şekilde LDL`nin Gp IIB/IIIA kaplı boncuklara fibrinojen bağlanmasını etkileyip etkilemediği incelendiğinde ise %30 oranında inhibisyon görüldü. Bu bulgular LDL`nin Gp IIB/IIIA`ya bağlandığını, bu bağlanmanın konsantrasyona bağımlı olup, doyumluğa ulaştığını ve fibrinojenin bunu inhibe ettiğini göstermektedir. LDL`nin izole trombositlere bağlanma kinetiği bir flov sitometrik yöntemle incelendi; saf reseptöre bağlanmaya benzer bulgular elde edildi. İzole trombositlere LDL bağlanmasını fibrinojen % 100 inhibe ediyordu. Bütün bu bulgular fibrinojen reseptörü olduğu iyi bilinen Gp IIB/IIIA`nın aynı zamanda LDL reseptörü olduğunu göstermekte-

dir. Daha kapsamlı araştırmalarla bu bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

## Oral

### TRANSPLANTASYON SONRASI GELİŞEN LENFOPROLİ FERATİF HASTALIK OLGULARI:

<sup>1</sup>A. Timurağaoğlu, <sup>1</sup>A. U. Bilgin, <sup>2</sup>M. Tuncer, <sup>3</sup>İ. Gölbaşı,  
<sup>4</sup>B. Kılıçaslan, <sup>5</sup>D. Çolak, <sup>6</sup>S. Dizlek.

<sup>1</sup>Akdeniz Ü. Tıp Fak. Hematoloji Bilim Dalı,

<sup>2</sup>Nefroloji Bilim Dalı,

<sup>3</sup>Kalp Cerrahisi Anabilim Dalı,

<sup>4</sup>Patoloji Anabilim Dalı,

<sup>5</sup>Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>6</sup>Merkez Lab. Moleküler Hematoloji Bölümü.

Transplantasyon sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH) organ transplantasyonu ve immünsupresyonu takiben ortaya çıkan bir grup lenfoid doku hiperplazisi ve neoplazisidir. Hastalık polimorfik B hücre hiperplazisinden monoklonal malign lenfoma gelişimine kadar değişik histopatolojilerde görülmektedir. Histopatolojik tipine ve monoklonaliteye bağlı olmaksızın hastalık genellikle agresif bir seyir göstermektedir. PTLH sıklığı değişik çalışmalarda farklı oranlarda gösterilmiştir. PTLH sıklığını transplante edilen organın tipi, alıcının yaşı ve Epstein-Barr virüs (EBV) serolojisi etkilemektedir. Bazı çalışmalarda CMV serolojisinin de önemli olduğu gösterilmiştir. İnce bağırsak, akciğer-kalp ve Thücre depleasyonu yapılan kemik iliği alıcılarında (%5-30) karaciğer, kalp, böbrek ve T hücre depleasyonu yapılmayan kemik iliği alıcılarına göre PTLH daha sık (%1-5) olduğu tespit edilmiştir. Transplantasyon sonrası yoğun olarak kullanılan siklosporin A ve takrolimus gibi immünsupresif ajanların etkisiyle PTLH transplantasyon sonrası 4-6 ay içinde karşımıza çıkabilmektedir. EBV ünün transplantasyon sonrası ilk bir yılda ortaya çıkan PTLH olgularının %90 dan fazla bir kısmına eşlik ettiği gösterilmiştir. Biz bu çalışmada PTLH tespit edilen olgularımızı transplante edilen dokunun niteliği, lenfoproliferatif hastalığın histopatolojisi ve lokalizasyonu, CMV, EBV serolojisi, kullanılan immünsupresif ilaçlar açısından retrospektif değerlendirmeye çalıştık. Böbrek transplantasyonu yapılan 603 olgunun 4 ü (%0,6) , kalp transplantasyonu yapılmış 8 olgunun 1 inde (%12,5) PTLH tespit edildi. PTLH tespit edilen olguların median transplantasyon yaşı 46 (25-61) olup 4 hasta erkek bir hasta kadındı. Beş olgunun 4 ünde hastalık GIS-abdomende, bir olguda beyinde lokalize idi.

Patolojik dokularına ulaşılabilen 4 olgu diffüz büyük hücreli NHL olarak değerlendirildi. İki olguda hastalık transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkmıştı. Serolojileri tespit edilen 4 olgunun 4 ünde CMV IgG, 3 olguda EBV IgG pozitif olarak saptandı. Ayrıca 3 olguda CMV antijenemisi de pozitif. Dört olguda patolojik dokuda PCR ile EBV DNA çalışıldı ve hepsinde negatif olarak bulundu. Olguların hepsinde kortikosteroid kullanımı olup, böbrek nakli yapılmış olguların üçünde azathiopurine, ikisinde buna ek siklosporin A ile immünsupresyon söz konusuydu. PTLH tespit edilen olguların 3 ünün 1999 yılından sonra mikofenolat mofetil kullanıldığı tespit edildi. Tüm hastalar kemoterapi süreçlerini tamamlamadan kaybedilmiştir. Sonuç olarak olgularımızda EBV den çok CMV nin etken olabileceğini düşündüğümüz, diffüz büyük hücreli, ektranodal bölge kökenli, agresif seyirli PTLH tespit edilmiştir.

## Oral

### T(12,21) TELAMLı POZİTİF AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE APOPTOTİK BCL2, BAD VE BAX GENLERİ ANLATIMININ `REAL- TIME PCR` TEKNOLOJİSİYLE KANTİFİKASYONU:

<sup>1</sup>H. Savlı, <sup>2</sup>S. Sırma, <sup>2</sup>Ö. Hatırnaz, <sup>1</sup>U. Özбек.

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli,

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Genetik Anabilim Dalı, İstanbul.

Apoptozis doku gelişimi için önemli olduğu kadar kanser, immünolojik bozukluklar ve dejeneratif hastalıklarda da önem kazanmaktadır. Apoptozisi değerlendirmede geçerli bir ölçüt antiapoptotik BCL2 ve pro-apoptotik BAD ve BAX protein düzeylerinin saptanmasıdır. Söz konusu proteinleri kodlayan genlerin anlatım oranlarının saptanması ise daha duyarlı sonuçlara ulaşılmasını sağlar. t(12;21) translokasyonu pozitif pediatrik ALL hastaları bu hastalık gurubundaki diğer olgulara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Bu çalışmada t(12,21) taşıyan ve taşımayan lösemik hücrelerin apoptotik gen anlatımı açısından farklı olup olmadıklarının real-time kantitatif PCR ile tespiti amaçlanmıştır. Bu amaçla t(12,21) pozitif 7 adet ve negatif 5 adet pediatrik ALL`li hastaya ait kemik iliği hücrelerinde BCL2, BAD VE BAX genleri anlatımı real-time PCR analizi ile kantitate edildi. Elde edilen sonuçlar 5 adet sağlıklı bireye ait kemik iliği örneği sonuçlarıyla kar-

şılaştırıldı. Apoptotik genlere ait konsantrasyonlar HPRT `house keeping` genine oranlanarak ölçüldü. Kantifikasyon sonuçlarının istatistik analizi için SPSS istatistik programı student's t testi kullanıldı. Sonuçlar translokasyonlu ya da translokasyonsuz her iki hasta grupta da hedef genlerimizin anlatımının sağlıklı gruba göre anlamlı bir fark içermediğini ortaya koydu. Elde edilen veriler t(12,21) TELAML1 pozitif ALL hastalarda apoptotik genlerle yapılan kantitatif real-time PCR gen analizine ait ilk sonuçlardır. Optimize edilmiş olan bu yaklaşımla daha geniş örnek gruplarında benzer analizlerin genişletilmesini öneriyoruz.

## Oral

### **MOLEKÜLER BELİRLEYİCİSİ SAPTANMIŞ AKUT LÖSEMİLİ OLGULARDA YANITIN POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU(PCR) VE FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) İLE İZLENMESİ:**

M. K. Yüksel, K. Dalva, M. Arat, M. Beksac.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Hematoloji Laboratuvarı.*

Akut lösemilerde iyi ve kötü prognostik özelliğe sahip sitogenetik ve/veya moleküler belirleyicilerin varlığı yanıt belirleme ve izlemede önemli yararlar sağlamaktadır. Hematolojik malignitelerde genetik belirleyiciler real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT PCR) ile yüksek duyarlılık ve özgünlük ile saptanabilir ve minimal residüel hastalık izleminde yol gösterebilir Akut lösemide tanımlanmış kromozom anomalilerden Akut Promyelositer Lösemi( APL) de t(15;17), Miyelomonositer Lösemide inv16, diferensiyel Miyeloblastik Lösemi de t(8;21), Akut Lenfoblastik Lösemide (ALL) MLL ya da bcr/abl gibi moleküler belirleyiciler kullanılabilir. MATERYAL METOD: Kasım 2002-Haziran 2003 tarihleri arasında Hematoloji Laboratuvarı Moleküler Hematoloji Birimine kaydı yapılan tanıları AML n=39(M1/M2/M3/M4/M5/M6: 2/8/10/14/4/1), ALL n=15 olan 54 hasta değerlendirildi. YÖNTEM: Real Time PCR: EDTAlı kemik iliği örneklerinden High Pure RNA Isolation kit ile RNA izolasyonunu takiben t(15;17), t(8;21), inv (16) "Quantification kit" leri kullanılarak RelQuant 1.01 yazılımı ile Light Cycler cihazında gerekli hesaplamalar yapıldı. t(9;22) için ise üretici firmanın kiti ile Light Cycler

5.3 yazılımı kullanıldı (Roche Diagnostics). FISH: Heparinli kemik iliği örneklerinde LSI bcr/abl ES probu ve LSI D7S486/CEP7, dual colour translokasyon problemleri LSI PMR-RARalfa ve LSI AML1ETO, ile dual colour break apart probu LSI Inv16 (Vysis, IL, ABD) kullanılarak floresan ataçmanlı mikroskop (Nikon E600) ile pozitif sinyal oranları değerlendirildi. SONUÇLAR: Tüm olgularda moleküler belirleyici AML`de %30.7, ALL`de %13,33`ünde saptanabildi. Bu olgulardan tanı anında moleküler belirleyici pozitifliği saptanan 13 hastanın[11 AML (M3 n=4, M4 n=5, M2 n=2), 2 ALL] 11`inde PCR (Light Cycler) kullanılırken, ikisinde FISH yöntemi kullanıldı. AML tanısı ile izlenen hastaların subtipleri : .Hastaların indüksiyon öncesi ve sonrası sonuçları tablo1 de gösterilmektedir. İndüksiyon tedavisini takiben de novo olguların 5/7de 1-4 log oranında azalma saptanırken (tablo1), nüks refrakter olgularda ancak transplantasyon ile moleküler remisyon elde edilebilmektedir (tablo 2). YORUM:Yeni tanı akut lösemilerde morfolojik, immünofenotipik özellikler ışığında mümkünse konvensiyonel sitogenetik bulgulardan destek alarak seçilecek moleküler belirleyicilerin araştırılması yanıt izleminde çok gereklidir ve yararlı sonuçlara ulaşmamızı sağlar.

## Oral

### **57 MULTİPL MYELOM HASTA DNA`LARINDA MİKOPLAZMANIN ARAŞTIRILMASI:**

<sup>1</sup>S. Çağırğan, <sup>1</sup>M. Pehlivan, <sup>2</sup>M. Hekimgil, <sup>1</sup>M. Tombuloğlu, <sup>3</sup>S. Pehlivan.

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova,

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova,

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova.

Mikoplazmalar 50-300 nm boyutlarında, pleomorfik, bakteri filtrelerinden geçebilen, hücre çeperi bulunmayan, intraselüler, gram (-), hareketsiz ve sporsuz prokaryotlardır. Hücre kültürü çalışmalarının başladığı 1960`lı yıllardan itibaren onkojenik potansiyellerinin bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, multipl myelom (MM) ile mikoplazma infeksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu çalışmada mikoplazma türüne spesifik 16S ve 23S rDNA genleri arasında yer alan spacer bölgelere göre düzenlenmiş primerler (pr) kullanılmıştır. Kullanılan pr`ler ile en az 15 farklı mikoplazma



sp'nin saptanması olasıdır. PCR reaksiyonunun standardizasyonu ve pozitif kontrolü için M. orale, M. hyorhinitis suşları, Mikoplazma Detection Kiti ve mikoplazmanın bulunduğu HL-60 hücre hattı kullanılmıştır. Mikoplazma DNA'sı, taşıyıcı sistem olarak glikojenin kullanıldığı yöntemle izole edilmiş ve toplam 7 pr'in kullanıldığı (Dış Pr; IGSP-1, IGSP-2, IGSP-3, IGSP-4 ve iç Pr, IGSP-5- IGSP-6- IGSP-7) nested PCR reaksiyonu ile çoğaltılmıştır. PCR reaksiyonu; her bir nükleotid-den 25 µL, pr'lerden 20 pmol, 1xPCR tamponu, 3.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 ünite taq polimeraz, 10 ng DNA olmak üzere toplam 25µL`de uygulanmıştır. I. aşama PCR için 5 µL DNA (10ng) 20 µL reaksiyon karışımına eklenmiş ve amplifikasyon koşulları 95°C`de 1 dakika, 55°C`de 1 dk ve 72°C`de 2 dk olmak üzere 45 siklus uygulanmıştır. II. aşama PCR için, I. PCR ürününün 5 µL'si kalıp ve iç pr'ler kullanılarak amplifikasyon işlemi tekrarlanmıştır. PCR ürünleri %3 agaroz jelde yürütülerek beklenen uzunluklarda amplifikasyon olup olmadığı kontrol edilmiştir. 42 MM tanılı hastanın parafin bloklarından izole edilen DNA örneklerinin 17'sinde (%40.7) mikoplazma DNA'sının bulunduğu belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak normal doku tanısalan 40 farklı DNA`da ise sadece 2 (%5) örnekte mikoplazma DNA'sı saptanmıştır (p=0.000). Mikoplazma DNA pozitifliği gösteren ve göstermeyen hastalar arasında uygulanan tedavilere (35 OPKHT, 6 VAD, 1MP) yanıt ile total ve olaysız yaşam süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Mikoplazma DNA pozitifliği olan hastalarda beta-2 mikroglobülinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.039). Çalışmamızda myelom doku örneklerinde yüksek oranda mikoplazma DNA'sının saptanması, MM'lu hastaların bir kısmının etyopatogenezinde mikoplazmaların da yer aldığı çok aşamalı onkogenез mekanizmasının sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Sınırlı sayıda çalışmada mikoplazma üzerine etkili bir antibiyotik olan klaritromisin bazı MM'lu hastalarda etkili olabileceğinin bildirilmiş olması da mikoplazma infeksiyonu ile MM arasında ilginç bir ilişki olabileceğini desteklemektedir. Sonuçlarımız mikoplazmanın MM etyopatogenezinde rolü olup olmadığı belirlenmesi açısından daha geniş hasta serilerinde ve ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışma TÜBİTAK (SBAG-AYD-409-102S251) tarafından desteklenmiştir.

## Oral

## DETOKSİFİKASYON ENZİM GEN POLİMORFİZMLERİNİN AKUT

## LÖSEMİ ETİYOLOJİSİNDEKİ ROLLERİ:

M. A. Sayitoğlu, Ö. Hatırnaz, U. Özbek.

*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik ABD, İstanbul, Türkiye.*

Bilinen az sayıdaki risk faktörü ve genetik değişimler tüm lösemi olgularının çok az bir kısmının etiyolojisini açıklayabilmektedir. Genetik ve çevresel faktörler lökomogeneze yakınlıkta beraber görev almaktadır. Yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli detoksifikasyon enzimleri ile spesifik kanser türleri (akciğer kanseri, kolon, safra kesesi kanserleri) arasında ilişkiler gösterilmiştir. Kanser etiyolojisini anlayabilmek için genetik ve çevresel risk faktörlerini belirlemek, yüksek riske sahip bireylerin belirlenmesi, malign ve premalign hastalığın erken teşhisi ve de hastalığın sınıflandırmasının genetik temellere oturtulması gerekmektedir. Bu çalışmada karaciğer detoksifikasyon enzimlerinden sitokrom p450 -faz I-CYP1A1, CYP2D6 ve CYP2E1 ve glutatyon S-transferaz -faz II-GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin pediatrik (n=248) ve yetişkin (n=92) akut lösemilerin etiyolojisindeki rolleri Türkiye popülasyonu açısından incelemiştir. PCR-RFLP yöntemi kullanılarak yapılan genotipleme sonucu, akut lösemi hastalarında GSTT1 "null", CYP2D6 \*4, CYP1A1\*2A ve CYP2E1\*6 allelik varyantları ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. CYP2D6\*3 varyantı akut lösemi hasta gurubu (n=337, %3), kontrol gurubu (n=140, %7) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01 OR 0.1 %95CI 0.04-0.7). GSTM1 "null" genotip sıklığı, akut lösemi hasta gurubu (n=328, %61.0), kontrol gurubu (n=200, %47.0) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.002 OR 1.7 %95CI 1.2-2.5). Aynı şekilde CYP2E1\*5B allelik varyantı akut lösemi hasta gurubunda (n=279, %14.7) kontrol gurubuna (n=152, %4) kıyasla anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur (P<0.001 OR 4.1 %95CI 1.7-10.1). Sonuçta CYP2D6\*3 varyant allelinin koruyucu faktör ve GSTM1 "null" genotip varlığının akut lösemi gelişimi için artmış risk oluşturduğu bulunmuştur. GSTM1 ve GSTT1 mRNA ekspresyonları ve proteinleri kemik iliğinde tespit edilmiştir bu nedenle GST enzim aktivitesi ile lösemi riski arasında biyolojik bir mekanizma olması muhtemeldir. CYP2E1\*5B varyant allelinin akut lösemi hastalarında akut lösemi riskini yaklaşık 4 kat arttırdığı bulunmuştur. CYP2E1\*5B allelik varyantlarının akut lösemi gelişiminde risk faktörü olabileceğini göstermektedir. CYP2E1 varyantlarının benzen ve

nitrozaminler vb. karsinojenlerin metabolizmasına katılmaktadır. CYP2E1 fare modellerinde, akut toksisiteye maruz kaldıklarında, apoptosise kadar giden kaskadları indükledikleri görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar CYP2D6\*3 varyantının koruyucu ve GSTM1 "null" alleli ile CYP2E1\*5B allelik varyantlarının akut lösemi gelişiminde risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma Türk Hematoloji Derneği Araştırma Projelerine Destek Programı tarafından desteklenmiştir.

---

## Oral

### **İSKEMİK KALP HASTALIĞINA BAĞLI KONJESTİF KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:**

M. Özbaran, S. B. Omay, S. Nalbantgil, H. Kültürsay, K. Kumanlioğlu, D. Nart, E. Pektok.

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.*

İskemik kalp hastalığı kardiyovasküler ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır ve konjestif kalp yetmezliğinin başta gelen nedenidir. Tıbbi tedavi, yardımcı kalp cihazları ve kalp naklini de içeren cerrahi işlemler sınırlı etkinliğe ve ulaşılabilirliğe sahiptir. İn vitro ve hayvan çalışmalarında hematopoietik kök hücre ve mezenkimal kök hücrelerin kardiyomyosit transdiferansiyasyonu kanıtlanmıştır. Önceki çalışmalarda G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kök hücre süspansiyonlarında CD34 pozitif ve CD34 negatif hücre popülasyonlarının her ikisinin de mezenkimal kök hücre içerdiği bilinmektedir. Bu hastalar için kök hücre nakli yeni bir tedavi şansı yaratmaktadır. Bu çalışmaya iskemik kardiyomyopati tanılı 6 hasta alınmış ve hastaların tümü, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları ile kalp yetmezliği olarak değerlendirilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %25'in altında olan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir. Miyokardiyal iskemi ve viabiliteyi belirlemek için koroner anjiyografi, dobutamin stres ekokardiyografisi, talium sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar standart koroner arter bypass cerrahisi için uygun olmayan, kalp nakli adayını NYHA (New York Heart Association) Class 3-4 hastalardır. Lokal etik kurul onayı ve hasta gönüllü olur formu alındıktan sonra G-CSF ile periferik kök hücre mobilizasyonu uygulanmıştır. Periferik kanda yeterli CD34 pozitif hücre sayısına ulaşıldığında periferik kök hücre aferezi yapılmıştır. 8-20x106

CD34 pozitif kök hücre içeren mononükleer hücre süspansiyonu elde edilmiştir. Bu hücre süspansiyonu açık kalp cerrahisi ile hasarlı kalp bölgelerine özel bir prosedür ile transplante edilmiş ve vaskülarizasyonu sağlamak için modifiye koroner arter by-pass cerrahisi uygulanmıştır. Hastalar en az 4 ay takip edilmiştir. Cerrahi sonrası en az 6 hafta sonrasında olmak üzere ekokardiyografi, talium sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi kontrolü yapılmıştır. Klinik olarak hayat kalitesinde, NYHA sınıfında belirgin artma olmuştur. Ekokardiyografi, talium sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisinde hastadan hastaya değişen oranlarda olumlu gelişmeler saptanmıştır. Bu yaklaşım konjestif kalp yetmezlikli, No-hope hastalar için yeni bir tedavi penceresi açmaktadır.

---

## Oral

### **MEZENKİMAL KÖK HÜCRENİN İMMUNOFENOTİPİK VE HİSTOLOJİK ÖZELLİKLERİ: KTÜ DENEYİMİ:**

<sup>1</sup>M. Yılmaz, <sup>2</sup>Y. Tekelioğlu, <sup>1</sup>T. Dikmen, <sup>1</sup>E. Maytalan, <sup>1</sup>M. Sönmez, <sup>1</sup>E. Akdoğan, <sup>1</sup>S.S. Kartı, <sup>1</sup>E. Ovalı.

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon,  
<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

Mezenkimal kök hücre (MKH); kemik iliği, kord kanı, fetal akciğer, karaciğer ve dalak gibi organlarda bol miktarda bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda kolaylığı nedeniyle ile kemik iliği mononükleer hücreleri (MNH), MKH kaynağı olarak sıklıkla tercih edilmektedir. MKH'lerin immunofenotipik özellikleri tam olarak tanımlanamamıştır. MKH için tipik olarak kabul edilen markerler SH1+, SH2+, CD45-, CD34- olmakla birlikte MKH fenotipine ait bir çok reseptör bildirilmiştir. Bu çalışmada kemik iliğinden izole edilen mononükleer hücreleri kültüre etmek, bu hücrelerden MKH üretmek, üretilen MKH pasajlayarak morfolojilerine ve antijenik özelliklerine ait oluşabilecek değişiklikleri Flow cytometri (FCM) ve ışık mikroskopi tekniklerini kullanarak tanımlamayı amaçladık. Kemik iliği kaynağı olarak 3 sağlıklı allojenik donör kullanıldı. Posterior iliac crestten elde edilen 20cc'lik ürünlerden ficoll histopaque 1077 kullanılarak MNH izole edildi. İzole edilen MNH'ler RPMI 1640 ile iki kez yıkılarak kültür ve başlangıç FCM analizi için hazır hale getirildi. Primer kültür için 1x10<sup>7</sup> MNH plastik flasklarda %20 FBS içeren RPMI 1640 ile %5 CO<sub>2</sub> 'li ortamda 37 °C'de kültüre edildi.

Fibroblast benzeri hücreler flask tabanını kaplayınca kadar kültür mediumu her 4 günde bir yenilendi. Onikinci günde flask tabanını kaplayan hücreler tripsinize edilerek FCM için örnekler alındı ve her bir flaskta 1x10<sup>6</sup> hücre olacak şekilde 1. ve takiben 2. pasajlar için inkübasyona devam edildi. Başlangıçta, primer kültür sonrası, birinci ve ikinci pasajları takiben hücrelerin immunofenotipik özellikleri FCM ile ve morfolojik özellikleri ışık mikroskopu ile tanımlandı. Başlangıçta yüksek oranda ekspres edilen CD45, CD3, CD34, CD19 hücre yüzey markırlarının primer kültür sonunda belirgin olarak azaldığı ve özellikle 2. pasaj sonunda tamamen kaybolduğu saptandı. Başlangıçta negatif olan CD50, CD54 ve CD58 hücre yüzey markırlarının 1. ve 2. pasajlar sonunda üretilen MKH'lerinden ekspres olduğu görüldü. Işık mikroskopik incelemede ise MKH lerin çok kutuplu, geniş sitoplazmalı, merkezi yerleşimli ökromatik bir çekirdek ve içinde belirgin çekirdekciklere sahip olduğu gözlemlendi. Stoplazma içinde mikroflamanlar ve hücre kenarlarında Masson trikrom ile boyanan kollajen yapımı dikkat çeken diğer bulgular. Bu çalışmada MKH'lerin CD45 ve CD34 negatifliği gibi tipik özellikleri yanında CD50 ve CD54 gibi intraselüler adezyon molekülleri ve CD58 gibi fibroblast benzeri bir markır ekspres ettiği saptandı. Ayrıca kostimülasyon olan CD80 ve CD86 gibi dentritik hücre tamamlayıcı reseptörleri ekspres ettikleri de gösterildi.

## Oral

### **ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA METİLTETRAHİ DROFOLAT REDUKTAZ (C677T) VE PROTROMBİN (G20210A) MUTASYONU SIKLIĞI:**

<sup>1</sup>Z. Bolaman, <sup>2</sup>S. Batun, <sup>2</sup>M. Yurt, <sup>1</sup>T. Şentürk, <sup>1</sup>G. Kadıköylü, <sup>1</sup>İ. Yavaşca, <sup>2</sup>E. Müftüoğlu.

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD. Aydın,

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD. Diyarbakır.

Romatoid artrit (RA) immün aracılıklı mekanizma ile oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre sık tromboembolik olaylar görülmektedir. Bu hastalarda trombofilinin önemli nedenlerinden olan protrombin (G20210A) ve metiltetrahidrofolat (C677T) mutasyon sıklığı ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğinde Ocak 2000 ve

Ocak 2003 tarihleri arasında RA tanısı konulan 47 hasta ve 53 sağlıklı kişide metiltetrahidrofolat (C677T) ve protrombin (G20210A) mutasyon sıklığı araştırıldı. Hastalarda daha evvel tromboemboli anamnezi mevcut değildi. Hasta DNA'ları Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında EDTA'lı tüp içerisindeki kandan "Orijinal Hazırlama Kiti" kullanılarak elde edildi. Daha sonra Real Time PCR (LightCycler) cihazında "LightCycler-Protrombin (G20210A) Mutasyon Saptama Kiti" kullanılarak Protrombin (G20210A) noktasal mutasyonu araştırıldı. Bu amaçla; Real Time PCR (LightCycler, Roche Diagnostics) cihazında Protrombin geninin 165 baz çiftlik parçaları özel primerler ile amplifiye edildi. Amplifikasyon hibridizasyon problemleri ile gösterildi. Problar 5' ve 3' ucundan LightCycler-Red 640 ve florescein ile işaretlendi. Hibridizasyon sonrası iki probun yaklaşmasının oluşturduğu floresan rezonans enerji transferi esnasında LightCycler cihazının ışık kaynağı ayarlanması ve kısmen enerjinin LightCycler-Red 640 transferi sonrası burada emilen floresanın LightCycler cihazında ölçülerek Protrombin (G20210A) noktasal mutasyonuna bakıldı. Erime eğrisi programı kullanılarak homozigot (wild veya mutant) veya heterozigot genotip varlığı tanımlandı. MTHFR mutasyonu (C677T) için hasta DNA'ları Real Time PCR cihazında LightCycler-DNA master hybridization problemleri, QIA amp DNA Blood Midi Kit kullanılarak MTHR geninin 233 baz çiftlik DNA parçaları özel primerler (Metabion) ile amplifiye edildi. Amplifikasyon hibridizasyon problemleri (TIB, MOLBIOL) ile gösterildi. DNA örneklerinde floresan LightCycler içindeki erime noktasındaki piklerine göre wild, heterozigot ya da homozigot MTHR (C677T) mutasyonu tanısı konuldu. Protrombin (G20210A) gen mutasyonu araştırılan 47 RA'lı hastanın 9'nda heterozigot Protrombin (G20210A) noktasal mutasyonu (%15) saptandı; kontrol gurubundaki 53 sağlıklı kişinin hiçbirinde Protrombin (G20210A) mutasyonu saptanmadı (p<0.001). MTHFR mutasyonu (C677T) 47 hastanın 40'nda (%85) heterozigot, kontrol gurubunda 53 kişinin 13'nde (%24.5) heterozigot, 2'nde homozigot (%3.7) MTHR (C677T) mutasyonu saptandı (p<0.001). Bu çalışma; Protrombin (G20210A) ve MTHR (C677T) mutasyonunun RA'lı hastalarda sağlıklı kişilere göre yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu sonuçlar başka çalışmalarla desteklenmelidir. RA'lı hastalarda yüksek oranda saptanan Protrombin (G20210A) ve MTHR (C677T) mutasyonunun klinik öneme sahip olup olmadığını anlayabilmek için bu hastaların yakın takibi yararlı olacaktır.

---

## Oral

# MİKROALBÜMİNÜRİ VE KOAGÜLASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR İLİŞKİSİNDE İNSÜLİN DİRENCİNİN ROLÜ:

<sup>1</sup>Ç. Canbolat, <sup>2</sup>C. Boğa, <sup>2</sup>H. Özdoğu, <sup>3</sup>V. Okan.

<sup>1</sup>*İstanbul Batı Bahat Hastanesi İç Hastalıkları,*  
<sup>2</sup>*Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji,*  
<sup>3</sup>*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep.*

Günümüzün en önemli mortalite nedenlerinden birisi miyokard infarktüsüdür. Miyokard infarktüsünün, koronerlerdeki aterosklerotik plak üzerinde tromboz ile oluştuğu bilinmektedir. Çalışmalar, mikroalbuminüri tespit edilen insüline bağımlı olmayan diabetik hastalarda, normoalbuminürik insüline bağımlı olmayan diabetik hastalara göre koroner aterosklerozun 2 kat, kardiovasküler ölümlerin ise 15 kat arttığını ortaya koymuştur. Fakat bunun hangi mekanizma ile meydana geldiği yeterince tespit edilememiştir. Çalışmamızda insülin direnci ve koagülasyon inhibitör faktörlerin (protein - C, protein - S ve antitrombin -III) aktivite eksikliğinin mikroalbuminüri - kardiovasküler mortalite ilişkisi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, yaşları 40 - 60 arasında, vücut kitle indeksleri 27 kg/m<sup>2</sup>'nin altında 20 nondiabetik (insülin direnci bulunan 8 olgu ile insülin direnci bulunmayan 12 olgu) ve 40 diabetik erkek hastada idrar albümin ekskresyon hızı, plazma protein - C, protein - S aktiviteleri ve antitrombin -III değerleri ölçüldü. Ayrıca nondiabetik hastalarda insülin direncinin bulunup bulunmadığı, diabetik hastalarda ise plazma glukozunun regülasyonu, koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığı araştırıldı. İnsülin direnci bulunan ve bulunmayan nondiabetik gruplarda ve gerekse diabetik grupta üriner albümin ekskresyon hızlarına göre protein - C ve protein - S aktiviteleriyle antitrombin - III seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bundan başka, diabetik gruptaki normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olgularda koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı mevcudiyeti ve diabetin iyi yahut kötü kontrolüne göre protein - C ve protein - S aktivitesiyle antitrombin - III değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu çalışmadan sonra mikroalbuminüri - kardiovasküler mortalite ilişkisinin açıklamak için koagülasyon inhibitör faktörler ve diğer mekanizmalar üzerinde daha geniş

kapsamlı çalışmalara gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

---

## Oral

# TEDAVİYE REFRAKTER VEYA RELAPS OLMUŞ KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ VE LOW GRADE LENFOMALARDA FLUDARABİN KULLANIMI:

<sup>1</sup>R. Ulu, <sup>1</sup>İ. Aydoğu, <sup>1</sup>İ. Kuku, <sup>1</sup>E. Kaya, <sup>1</sup>A. Er Kurt, <sup>1</sup>K. Şerefhanoglu.

<sup>1</sup>*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya.*

Kronik lenfositler lösemi (KLL) ve low grade lenfoma (LGL) hücre kökenleri ve klinik seyirleri birbirine benzeyen lenfoproliferatif hastalıklardır. İleri evre KLL ve LGL'da alkile edici ilaçlar tek başlarına ve/veya steroidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. İleri evre hastalarda kullanılan bu tedavilerle remisyona girme ve kalma oranları genellikle düşüktür. Bu nedenle KLL ve LGL tedavisinde yeni tedaviler için arayışlar devam etmektedir. Son yıllarda fludarabine (Fld) fosfat tek başına veya kombine edilerek ile KLL ve LGL tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bu çalışma, tedaviye cevapsız KLL ve LGL hastalarda Fld ile Fld, mitoxantrone ve dexametazone (FND) kombinasyonlarının etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalında 1997-2003 yılları arasında tamı konulmuş, Fld dışı ajanlarla tedavi edilirken ilerleme görülen veya nüks olmuş KLL ve LGL'li 22 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, yan etkilerin değerlendirilmesinde ise Dünya Sağlık Örgütü'nün hematolojik toksisite kriterleri uygulandı. Hastaların 13'ü (% 54.2) erkek, 11'i (% 45.8) kadın, yaş ortalaması ise 62 (35-86) idi. Hastalardan 9 tanesine (% 41) Fld, 13 tanesine ise (% 59) FND protokolü uygulandı. Uygulanan tedavi sonrasında 7 hastada (%31.8) TR, 5 hastada (%22.7) KR olmak üzere 12 hastada (%54.5) remisyon elde edilirken 10 hastada (%45.5) progresyon gözlemlendi. FND ve Fld alan gruplar arasında toplam remisyon oranları açısından fark gözlenmedi. Fld grubunda 5 hastada (%56) remisyon, 4 hastada (%44) progresyon, FND grubunda ise 7 hastada (%54) remisyon, 6 hastada ise (%46) progresyon görüldü (p>0.05). Tedaviye bağımlı etkiler incelendiğinde değişen derecelerde olmak üzere 11 hastada (%50)

lökopeni, 10 hastada (% 45.5) trombositopeni, 10 hastada (%45.5) anemi, 1 hastada (% 4.5) kanama, 15 hastada (% 68) infeksiyon, 2 hastada (% 9) kusma ve 4 hastada (% 18) diyare tespit edildi. İnfeksiyon dağılımı incelendiğinde 1 hastada (% 6.67) sepsis, 1 hastada (% 6.67) Herpes simlex virüs infeksiyonu, 3 hastada (% 20) zona zoster ve 2 hastada (% 13.33) ise pnömöni gözlemlendi. Çalışmamızda infeksiyon (%68) ve miyelosüpresyon (%41-50) en sık görülen yan etkiler oldu. FND gurubunda infeksiyon sıklığı (%85) Fld gurubuna göre (%45) anlamlı bir şekilde yüksek gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak tek başına Fld ile FND kombinasyonuna yakın remisyon oranı sağlanırken daha düşük infeksiyon riski avantajı elde edilmektedir.

---

## Oral

### **B-KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ-DE TH<sub>1</sub> VE TH<sub>2</sub> LENFOSİT DÜZEYLERİ:**

V. Aslan, G. Demirel, Z. Gülbaş.

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

B-KLL`de hücrel immünitinin bozulduğu, dolaşan T lenfositlerin ve NK hücrelerinin arttığı, T helper/T supressör lenfosit oranının azaldığı bilinmektedir. Bu olgularda T helper lenfositlerden salınan tip 1 ve tip 2 sitokin düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmamızda B-KLL`li olgularda T helper (Th) 1 ve Th 2 lenfosit düzeylerini, salgıladıkları sitokinlerin hücre yüzey ekspresyonlarını flow sitometri ile değerlendirerek araştırdık. Çalışmaya 18 olgu yeni tanı, 2 olgu relaps olmak üzere 20 B-KLL`li olgu ile 10 sağlıklı gönüllü alındı. Th 1 lenfosit düzeyi, IL-2 salgılayan CD4+ lenfositler belirlenerek, Th 2 lenfosit düzeyi IL-4 salgılayan CD4+ lenfositler belirlenerek bulundu. Absolü T helper, T supressör ve NK hücreleri, hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Hastalarda IL-2 eksprese eden CD4+ lenfosit oranı %20.4 iken kontrol grubunda %30.2, IL-4 eksprese eden CD4+ lenfosit oranı hastalarda %2.1 iken kontrol grubunda %4.2 bulundu ve bu değerler arasında önemli fark saptandı ( $p=0.02$ ,  $p=0.01$ ). IFN eksprese eden CD4+ lenfosit oranı ise farklı değildi ( $p>0.05$ ). IL-2 salgılayan Th1 lenfositler ile IL-4 salgılayan Th2 lenfositlerin oranı da hastalarla kontrol grubu arasında farksız bulundu ( $p>0.05$ ). Geç evre (Binet evre B,C) olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında da benzer farklılıklar izlendi. Erken evre (Binet A) olgularla kontrol

grubu arasında IL-2 eksprese eden CD4+ lenfosit oranı arasında fark saptanmazken IL-4 eksprese eden CD4+ lenfosit oranı bu hastalarda %1,8, kontrol grubunda %3.9 bulundu ve bu değerler arasında fark saptandı ( $p=0.01$ ). Hipogammaglobulinemi saptanan 13 hasta ile hipogammaglobulinemi saptanmayan 7 hastanın değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmadı. Hipogammaglobulinemili hastalarda IL-2 eksprese eden CD4+ hücre oranı %20.2, kontrol grubunda ise %30.2 ( $p=0.03$ ), IL-4 eksprese eden CD4+ lenfosit oranı ise bu hastalarda %2.3, kontrol grubunda %4.2 bulundu ( $p=0.04$ ). IL-4 eksprese eden CD4+ lenfosit oranı hipogammaglobulinemi olmayan hastalarda %1.7, kontrol grubunda %4.2 bulundu ( $p=0.01$ ). Sonuç olarak B-KLL`li hastalarda IL-2 ve IL-4 eksprese eden CD4+ lenfosit oranları sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu fark hipogammaglobulinemisi olan B-KLL`li hastalarda daha belirgin olarak saptandı. Th 1 ve Th 2 düzeylerinin hasta grubunda düşük olması, hastalığın gelişiminin nedeni veya hastalığın sonucu olabilir. Ayrıca hipogammaglobulineminin gelişmesinde Th 1 ve Th 2 lenfosit düzeyinin düşük olması rol oynuyor olabilir. Bu konuların daha geniş hasta serileriyle araştırılması gerekmektedir. \* Bu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca desteklenmiştir.

---

## Oral

### **KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISI ALAN 98 OLGUMUZUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ:**

<sup>1</sup>O. M. Akay, <sup>1</sup>D. Üsküdar, <sup>1</sup>V. Aslan, <sup>2</sup>F. Şahin, <sup>1</sup>Z. Gülbaş.

*<sup>1</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Eskişehir,*

*<sup>2</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD, Eskişehir.*

Çalışmamızda Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında 1987-2003 tarihleri arasında KLL tanısı konulan 98 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ek sistemik hastalık, tanı sırasında fizik muayene bulguları (lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali), laboratuvar bulguları (hemoglobün, absolü lenfosit sayısı, platelet sayısı, sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, IgG, IgA, IgM,  $\beta_2$  mikroglobulin, D.Coombs), evreleri, kemik iliği lenfosit yüzdesi ve biopsi paternleri

kaydedildi. Ek olarak flow sitometrik analiz sonuçları (CD5 %-ekspresyon, CD19 %ekspresyon, CD20 %-ekspresyon, CD23 %-ekspresyon, FMC7 %-ekspresyon, CD38 %-ekspresyon, Hafif zincir tipi - %-ekspresyon) değerlendirildi. Hastaların 67'si erkek, 31'i kadın idi (E/K=2,2). Tanı sırasında hastaların median yaşları  $63 \pm 0,3$  olarak bulundu (sınır 46-80). 3 olgu ( % 3 ) 50 yaşın altında, 46 olgu ( % 47 ) 65 yaşın üzerinde idi. Tanıda olguların 63'ünde (%64) servikal, 49'unda (%50) aksiller, 32'sinde (%33) inguinal lenfadenopati; 59'unda (%60) splenomegali, 56'sında (%57) hepatomegali mevcut idi. Olguların RAI evrelemesine göre 14'ü evre 0, 11'i evre 1, 37'si evre 2, 22'si evre 3, 13'ü evre 4; Binet evrelemesine göre 25'i evre A, 40'ı evre B, 32'si evre C idi. En sık görülen kemik iliği biopsi paterni interstisyel tip idi (%41). 1 olguda CD23 (-) KLL ve yine 1 olguda CD5 (-) KLL saptandı. Tanı sırasında 2 (%2) olguda hemolitik anemi, 3 (%3) olguda KLL-PLL saptanırken, takip sırasında 3 (%3) olguda sekonder malignite, 2 (%2) olguda PLL'ye dönüşüm ve 1 (%1) olguda da Richter sendromu gelişti. Albumin düzeyi, ileri yaş (>70) ve anemisi (Hb<9g/dL) olan olgularda düşük ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ), kemik iliği lenfosit yüzdesi Binet C`de yüksek ( $p<0,05$ ) iken CD23 ekspresyonu ile yaş ve  $\beta 2$  mikroglobulin arasında pozitif korelasyon elde edildi ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ). Sonuç olarak KLL'li olgularımızın yaş ve cinsiyet dağılımı literatür ile uyumlu iken; tanı sırasındaki bulguları, ileri evrede hastaneye başvurmaları ve interstisyel tip biyopsi paterni hakimiyeti ile literatürdeki olgulardan farklı idi. Bulgularımız albumin ve kemik iliği lenfosit yüzdesinin evrelendirmede kullanılabilecek yeni faktörler olabileceğini desteklemektedir. CD23 ekspresyonu ile  $\beta 2$  mikroglobulin arasında pozitif ilişki olmasına rağmen evre ile korelasyon saptanmaması ise prospektif çalışmalar gerektirmektedir.

## Oral

### **KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA 11Q23 VE 13Q14 DELESYONLARININ FLORESAN IN SITU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE TESBİTİ:**

<sup>1</sup>G. E. Karahan, <sup>2</sup>M. Aktan, <sup>1</sup>F. Aydın, <sup>2</sup>Y. Pekçelen, <sup>1</sup>M. Çarın.

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı.*

Kronik lenfositik lösemi(KLL), olgun görünümlü B lenfositlerinin neoplastik bir hastalığıdır. Lösemik hücreler hızla bölündüklerinden dolayı değil, apoptoz mekanizmasındaki bozukluk sonucu normalden çok daha uzun bir süre yaşadıklarından dolayı vücutta birikirler. KLL yetişkinlerde en sık görülen lösemidir. Heterojen seyirli bir hastalıktır. KLL'nin patogenezindeki genomik aberasyonlarla ilgili bilgi yeni gelişmektedir. Tümör hücrelerinde mitotik aktivitenin düşük olması sebebiyle kromozom bantlama ve konvansiyonel sitogenetik çalışmaların zorlaşmaktadır. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile genomik anomaliler, KLL hücrelerinden metafaz kromozomu eldesine gerek kalmadan ve bölünmeyen hücrelerde, tek hücre seviyesinde saptanabilir. FISH ile KLL vakalarının %80'inden fazlasında aberasyon tespit edilmiştir. KLL'de en yaygın genomik aberasyon tipi delesyonlardır. 13q14 ve 11q22-23 bantları KLL'de en sık rastlanan delesyon bölgeleridir. 13q14 delesyonunun varlığı iyi prognoz göstergesi iken, 11q23 delesyonunun varlığı kötü bir prognostik değer olarak kabul edilmektedir. Biz de çalışmamızda Türkiye'de ilk defa KLL hasta grubunda 13q14 ve 11q23 delesyonlarının anlamlılığını değerlendirmeyi ve laboratuvar bulgularımızı klinik-biyolojik özelliklerle ilişkilendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji polikliniğinde 1992-2002 tarihleri arasında takip edilen 40 KLL hastası değerlendirildi. Kırk hastanın 15'inde (%37.5) del(11) (q23) ve 13'ünde (%32.5) del(13)(q14) saptanmıştır. On iki hastada (%30) ise iki bölgenin de delesyonu saptanmamıştır. Her iki delesyonu birden gösteren hasta yoktur. Elde edilen sonuçlar hastalık evresi, lenfosit katlanma zamanı (LKZ), kemik iliği infiltrasyon şekli, CD38 ekspresyonu ve beta-2 mikroglobulin seviyesi gibi diğer prognostik faktörler ile karşılaştırıldı, ancak istatistiksel bir ilişki kurulamadı. İyi prognostik anlam taşıdığı düşünülen 13q delesyonuna sahip hastaların %69'u hastalığın erken evresinde( Binet evre A), kötü prognostik anlamı olduğu düşünülen 11q delesyonuna sahip hastaların ise %53'ü ileri evrelerdedir (Binet evre B-C). LKZ'nin 12 aydan kısa olması kötü bir prognostik faktördür ve 11q delesyonu pozitif hastaların %53.8'inde LKZ 12 aydan küçük, 13q delesyonu pozitif olan hastaların ise %75'inde 12 aydan büyük bulunmuştur. Çalışmaya daha fazla hasta dahil edilebilseydi ve delesyon tesbiti tekrarlanabilseydi delesyonların hastalığın gidişatı üzerine etkileri daha iyi izlenebilirdi ve daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi düşüncesindeyiz.

## Oral

### KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA COX<sub>2</sub> İNHİBİTÖR TEDAVİSİ, PRELİMİNAR KLİNİK ÇALIŞMA:

İ. O. Kara, B. Şahin, U. Dişel, S. Yavuz, S. Paydaş, A. Taş.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji.

COX-2 ( siklooksijenaz-2) kanser gelişimi ve hücre siklusunda yer alan önemli bir enzimdir. Gastrointestinal hastalıklar başta olmak üzere, değişik oranlarda COX-2 ekspresyonu tanımlanmış ve hastalıkların fizyopatolojilerindeki yeri tanımlanmaya çalışılmıştır. Hematolojik malignansilerde anjiogenezis fizyopatolojide önemli rol almaktadır. Belirgin olarak çalışılmamış olsada COX-2 ekspresyonunun varlığı hematolojik bazı malignansilerde (ör: Kronik myelositik lösemi) kötü prognozu telkin ettiğine dair yayınlar mevcuttur. Ancak Kronik lenfositik lösemide (KLL) COX-2 inhibisyonu ile ilişkili tanımlanmış bir bulguya rastlanmamaktadır. Biz bu amaçla lenfositoz aktif problemi olan, daha önce tedavi almış veya almamış toplam 14 KLL hastasına COX-2 inhibitörü verip belli periyotlar sonrası kontrollerinde lenfosit düzeylerini takip edip, COX-2 inhibisyonunun klinik ve lenfosit sayı ve dağılımları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Toplam 13 hastaya 3 ay boyunca günde 400 mg olacak şekilde peroral Celecoxib verildi ve 3 ay sonrasında beyaz küre ve lenfosit oranlarına bakıldı. Hastaların yaş ortancası 65 idi, 10 bayan ve 3 tanesi erkek hasta çalışmaya alındı. Hastaların Rai sınıflamasına göre dağılımı ise; evre 0: 8, evre-1: 2, evre-2: 2 ve evre-3: 1 hasta olmak üzere toplam 13 hasta dahil edildi. Hastaların 3 tanesi değişik dönemlerde sistemik tedavi almıştı. Üç aylık kontrol sonrasında yapılan kan sayımı ve lenfosit dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların hemen hepsinde ileri yaş nedeniyle dejeneratif eklem yakınmalarında azalma saptandı. Biz burada tedavi endikasyonu olmayan veya daha öncesinde tedavi edilip down-stage edilmiş hastalarda COX-2 inhibisyonu ile beyaz küre sayısında ve lenfosit dağılımında bir değişiklik saptayamadık, bu tedavi yönteminin de diğer bazı malignansilerde tanımlandığı gibi etkisinin olmayacağı kanısına vardık.

## Oral

### İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ HASTALARINDA GELİŞEN KRONİK SİNOVİTİN TEDAVİSİNDE ETKİN BİR YÖNTEM: RADYOİZOTOP SİNOVEKTOMİ:

<sup>1</sup>K. Kavaklı, <sup>2</sup>S. Aydoğdu, <sup>3</sup>S. B. Omay, <sup>4</sup>Y. Duman, <sup>4</sup>M. Taner, <sup>5</sup>K. Çapacı, <sup>6</sup>A. Memiş, <sup>1</sup>D. Yılmaz, <sup>1</sup>C. Balkan.

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Hastanesi, Ege Hemofili Merkezi İzmir, Pediatrik Hematoloji BD,

<sup>2</sup>Ortopedi ABD,

<sup>3</sup>Erişkin Hematolojisi BD,

<sup>4</sup>Nükleer Tıp ABD,

<sup>5</sup>Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD,

<sup>6</sup>Radyoloji ABD.

Radyoaktif Sinovektomi (RS) ile ilgili deneyimler hemofili açısından son 10 yılda önemli düzeyde artmıştır. Gelişmiş ülkelerde ideal faktör kullanımıyla hemofilik artropati görülmemektedir. Yeterince faktör kullanılmayan ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için RS eklem sakatlıklarını önlemede değerli bir tedavi modeli olabilir. İnhibitörlü hastalarda ise eklem harabiyeti daha hızlı gelişmektedir. Sakatlık gelişmeden yapılacak RS önemlidir. Ege Hemofili Merkezinde 3 yıl önce başlanan RS ile; 37 hastanın 60 farklı eklemine İtrium 90 uygulandı. Bu çalışmada inhibitörlü hasta grubundaki protokolumuzu ve elde ettiğimiz uzun dönem sonuçlarını sunuyoruz. Ege Hemofili Konseyi tarafından muayene ve MR ile endikasyon konulmaktadır. Radyoizotop "Kolloidal İtrium 90" (ScheringCis/Fransa) N.Tıp konsültanınca getirildi, radyokimyagerce hazırlandı ve hematolog gözetiminde ortopedist tarafından steril ortamda eklem içine enjekte edildi. Diz eklemine 5 mCi, dirsek ve ayak bileğine 2 mCi kullanıldı. Eklem içine kortizon uygulanmadı, Citanest eklem içine uygulanarak radyoizotop sızıntısı önlendi ve analjezi sağlandı. İki yılda RS uygulanan inhibitörlü 8 hasta da ağır tip hemofili A idi. Yaş ort. 13±6 yıl (3-24) idi. Uygulama yapılan 14 eklemde 9'u diz, 3'ü ayak bileği ve 2'si de dirsek eklemleriydi. Sekiz hastadan HR inhibitörlü (280-308.8 BU/ml) 3 olgunun 6 eklemine uygulama yapıldı. 3 eklemde NovoSeven, 3 eklemde FEIBA ile hemostaz desteği hastanede sağlandı. NovoSeven eklem içi enjeksiyondan 1h önce 90 mcg/kg IV bolus başlandı ve ilk 3 dozu 3 h arayla olmak kaydıyla 24 saatte toplam 6 doz uygulandı. FEIBA ise uygulamadan 3 saat önce ilk doz (75 IU/kg) uygulanarak 12 saat arayla toplam 3 doz tamamlanarak 36 saatte kesildi. Transamin NovoSeven grubuna 7 gün uygulandı. LR inhibitörü olanlarda (0.8-1.2-1.2-1.5 ve 3.2 BU/ml) ise faktör 8 desteği ile hemostaz desteği sağlandı. Uygulama dozu yüksek tutularak FVIII > % 50 iken eklem içi enjeksiyon yapıldı. Uygulama son-

rası eklem alçıya alındı ve 2 gün süreyle faktör 8 grubuna sabah-ak-şam evlerinde FVIII uygulandı. Analjezik uygulaması gerekmedi. Üçüncü gün hastaların alçıları çıkarılıp elastik bandaj uygulamasına geçildi. Fizik tedavisi uz. tarafından eklem ölçüleri alındı ve gerekli egzersizler verildi. Bir hafta sonra iş ve okullarına problemsiz devam edebildiler. Hastaların ort. 1.5 yıllık takibinde (3 ay- 2 yıl) 8 eklemde yeni kanama ve aktif sinovit izlenmezken, 6 eklemde de kanama sayısında çok belirgin azalma izlendi. Uygulama öncesi faktör kullanımı ve tedavi maliyeti tüm hastalarda belirgin olarak azaldı. Radyoizotop sızıntısı veya yan etki hiçbir hastada izlenmedi. Hedef eklemeleri ve sinovitleri stabilize edilen hastalarda yaşam konforu arttı. Okulları- na ve işlerine devam edebildiler. Sonuçta Radyoizotop Sinovektomi inhibitörlü hastalarda da uygulanabilir, ucuz, etkin ve güvenilir bir tedavi yoludur. Yurdumuz gibi yeterli faktör kullanılmayan ülkelerde RS işlemi mutlaka bir çok merkezde uygulanabilmelidir.

## Oral

### TÜRKİYE İNHİBİTÖR TARAMA PROJESİNİN SONUÇLARI:

<sup>1</sup>K. Kavaklı, <sup>2</sup>G. Aktuğlu, <sup>3</sup>S. Kemahlı, <sup>4</sup>Ö. Devecioğlu, <sup>2</sup>Z. Başlar, <sup>4</sup>A. Ünüvar, <sup>1</sup>B. Bilenoglu, <sup>2</sup>M. Gülseven, <sup>3</sup>C. Gürman

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fak. Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir. THD Hemofili Alt Komitesi Bşk. ve lab.

<sup>2</sup>Cerrahpaşa Tıp Fak. Hematoloji BD, İstanbul. Hemofili Alt Komitesi Bşk ve Sekreteri ve lab.

<sup>3</sup>Ankara Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara. Hemofili Alt Komitesi

<sup>2</sup>. Başkanı ve lab.

<sup>4</sup>İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul. Hemofili Alt Komitesi Sekreteri.

İnhibitör gelişimi günümüzde hemofili tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. Viral bulaş modern konsantrelerin yurdumuzda da kullanıma girmesiyle sorun olmaktan çıkmıştır. İnhibitör problemi ciddi kanamaların tedavi edilememesi nedeniyle çok önemli bir sorundur. Ağır hemofili-A (HA) hastalarında %20-30, hemofili-B (HB) de %3 inhibitör riski bildirilmektedir. Özellikle faktör kullanan ağır HA hastalarının her yıl düzenli olarak inhibitör taramasından geçirilmesi gerekir. Ülkemizde yüzlerce hasta izleyen birçok merkezin inhibitör testi yapamaması, söz konusu hastalarda gereksiz yere çok yüksek doz ve uzun süre faktör VIII kullanılmasına yol açmakta idi. Bu nedenle THD-Hemofili Alt Komitesi (2000-2002 dönemi) Türkiye İnhibitör Tarama projesini oluşturmuş olup çalışma Temmuz-2003`de tamam-

lanmıştır. Türkiye`de takip edilen hasta sayısı; HA için 1059, HB için 252`dir. Söz konusu hastalar için 2 yıllık bir sürede inhibitör testlerinin ücretsiz yapılması programlandı. Hemofili Alt Komitesi üyeleriyle 3 referans lab. oluşturuldu. (Cerrahpaşa Erişkin Hematoloji lab., Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji lab. ve Ankara Üniversitesi Pediatrik Hematoloji lab.).Ege, İstanbul ve Ankara Tıp Fakülteleri Etik Kurullarından izin alındı. İnhibitör tarama testi ve titraj ölçümleri Bethesda yöntemi ile yapıldı. >0.6 BU/ml olan değerler (+) olarak kabul edildi. Lab. sarf malzemelerinin tamamı resmi sponsor firma olan Novo Nordisk tarafından karşılandı. Ağır HA`da 6 ayda bir, hafif HA ve tüm HB`de yılda 1 kez test planlandı. Sonuçlar en geç 1 ay içinde ilgili hekime iletildi. 2 yılın sonunda tüm yurttan toplam 1199 hastanın testi sonuçlandırıldı (hemofili-A: 1006, hemofili-B: 116, vWH: 65, diğer: 12). Hastaların yaş dağılımı 6 ay-55 yıl idi. Olguların 2/3`ü ağır tipte hemofili idi. Sonuçlara göre Türk hemofili hastalarında inhibitör gelişme oranı genelde % 13.8 olarak bulundu. HA`da % 14.6, Ağır HA`da % 21.9 olan oran HB`de % 6.8, vWH`da % 1.5 olarak saptandı. İnhibitör (+)156 hastanın 147`si HA, 8`i HB, 1`i vWH idi. 156 hastanın 90`ında (% 57) HR tipte inhibitör (>5 BU/ml) olduğu izlendi. Diğerleri LR tipte idi. (+) olgularda dağılımı 0.6 BU/ml - 800 BU/ml arasındaydı. İki yıllık izlem sonrası inhibitör (+) olgulardan 37`sinde (HA:31, HB:6) inhibitör negatifleşti. Kalıcı inhibitör oranları HA=%11.6 (ağır:%17.4), HB= %3.4 idi. Yurdumuzda konsantrelerin kullanımı henüz batı ülkeleri düzeyinde değildir. Ancak gelişmekte olan ülkeler arasında iyi durumda olduğumuz söylenebilir. Faktör kullanım düzeyinin az olması nedeniyle kronik hemofilik artropati sık olmakla birlikte inhibitör gelişme oranının ağır hastalarda batı ülkelerine göre daha az oranda olduğu düşünülmektedir. İnhibitör projesinin tamamlanmasıyla birlikte ülkede takip altındaki hemofiliklerin tamamına yakını taramadan geçirilmiştir. Böylece artık inhibitörlü hastalarda eskisi gibi gereksiz ve uzun süre mega doz faktör 8 kullanılmayacak ve NovoSeven ile FEIBA gibi spesifik ilaçlardan faydalanılabilecektir.

## Oral

### EKLEM SORUNU OLAN HEMOFİLİKLERDE RADYOAKTİF SİNOVEKTOMİ:

<sup>1</sup>O. B. Zülfiyar, <sup>2</sup>Ö. Taşer, <sup>3</sup>A. Kizir, <sup>4</sup>C. Türkmen, <sup>5</sup>F. Bezglal, <sup>5</sup>M. Kaplan, <sup>3</sup>G. Kemikler, <sup>4</sup>S. Cantez.



<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Türkiye Hemofili Derneği, Fatih, İstanbul,*

<sup>2</sup>*İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Türkiye Hemofili Derneği, Fatih, İstanbul,*

<sup>3</sup>*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Fatih, İstanbul,*

<sup>4</sup>*İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul,*

<sup>5</sup>*Türkiye Hemofili Derneği, Fatih, İstanbul.*

Hemofililerde en önemli sorun kanamaları izleyen sinovitin, kronik dejeneratif eklem hasarıyla sonuçlanmasıdır. Sinovitin giderilmesi konservatif tedavilerin yanı sıra artroskopik, kimyasal, radyoaktif ve açık cerrahi sinovektomi ile sağlanır. Radyoaktif sinovektomi (RAS, radyosinovyoortez) 1971`den beri artropati tedavisinde kullanılan rutin bir tedavi yöntemidir. Uygulamada başta altın 198, fosfor 32, yitrium 90 olmak üzere çeşitli radyofarmasötikler kullanılmış ve halen geliştirilen renyum 186, erbiyum 169 gibi yeni β ışını yayan ajanlar da dahil olmak üzere kullanımları sürdürülmektedir. Multidisipliner hemofili konseyinde endikasyon konulan hastalar ve aileleri bilgilendirilerek, izin belgesi alındıktan sonra ürün reçete edilerek Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından izinli kılınan, firmadan temin edilmiş, (inhibitörlü olgular hariç) operasyondan 2 saat önce başlanılan faktör konsantreleri ise 4 gün kullanılarak hemostaz sağlanmıştır. Son 4 yılda medyan yaşları 16 (dağılım;5,5-41) yıl olan 37`si hemofili A, 1`i hemofili B, 1`i de akkiz hemofili 39 hastanın 60 (27 diz, 16 ayak bileği, 15 dirsek, ve 2 omuz) eklemine Y.90, P.32 ve Re.186 ile RAS yapıldı. 24 hastada tek, 11 hastada çift, 3 hastada 3, 1 hastada da 5 eklem uygulandı. Medyan 22 aydır (dağılım;1-42 ay) izlenen hastaların 14`ü değerlendirmeye alınmadı. 37 (%80) operasyon başarılı sonuç verirken, 9 (%20) operasyonda kanamalar tekrarladı. Sadece 2 uygulamada radyasyon kaçağı görüldü. Radyoaktif sinovektomi tekrarlayan eklem kanamalarını önlemede etkili, basit ve ucuz bir yöntemdir. Eklem hareket açıklığını etkilememektedir. Özellikle inhibitörlü, hepatit C sorunu olan, faktör temin etmede güçlüklerle karşılaşan düşük sosyo-ekonomik durumdaki hastalarda erken yaşta itibaren tercih edilmelidir.

## Oral

### **GENÇ YAŞTA KORONER ARTER TROMBOZU GELİŞEN OLGULARDA FAKTÖR XIII VAL34LEU POLİMORFİZMİNİN KATKISININ ARAŞTIRILMASI:**

<sup>1</sup>V. S. Hançer, <sup>1</sup>R. Küçükçaya, <sup>2</sup>G. Ergen, <sup>1</sup>M. Nalçacı.

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İstanbul,*

<sup>2</sup>*Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji ABD, İzmir.*

Faktör XIII (FXIII) fibrin monomerleri arasında kovalent bağlar oluşturarak pıhtıyı stabil hale getiren bir transglutaminaz enzimidir. Konjenital FXIII eksikliği kanama eğilimi ile seyreden nadir bir hastalıktır. Son yıllarda FXIII geninde gelişen ve belirgin bir kanama bulgusu vermeyen bazı polimorfizmler gösterilmiştir. FXIII Val34Leu polimorfizmi, FXIII`ün A alt-ünitesini kodlayan genin 2. ekzonunda oluşan bir polimorfizmdir. Yapılan çalışmalarda bu polimorfizmin hem arteriyel hem de venöz trombozdan koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmaya koroner anjiyografik inceleme ile akut miyokardinfarktüsü tanısı konmuş altmış yaşın altında 117 hasta ve tromboz öyküsü olmayan 126 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunda median yaş 45 (27-60), kadın erkek oranı 100/17 idi. FXIII Val34Leu polimorfizmi, periferik venöz kandan elde edilen DNA`lar uygun primerler ile Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak çoğaltılmıştır. Hin 6I enzimi ile PCR ürünleri kesilip agaroz jelde görüntülenmiştir. Sonuçta hasta grubunda 93 bireyde VV, 24 bireyde VL genotipi saptanmıştır (V allel sıklığı %89.7, L allel sıklığı %10.2`dir). Kontrol grubunda 79 bireyde VV, 45 bireyde VL, 2 bireyde LL genotipi saptanmıştır (V allel sıklığı %80.5, L allel sıklığı %19.4`dir) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.002, x2). Bu bulgular, FXIII Val34Leu polimorfizminin miyokard infarktüsünden koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini desteklemektedir.

## Oral

### **TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU OLGULARDA ASPİRİN VE RAMİPRİL TEDAVİSİNİN TROMBOSİT AKTİVASYONU, KOAGÜLASYON SİSTEMİ VE FİBRİNOLİZİS ÜZERİNE ETKİSİ:**

<sup>1</sup>M. Dinçer, <sup>2</sup>G. Demirel, <sup>2</sup>Z. Gülbaş.

<sup>1</sup>*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir,*

<sup>2</sup>*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir.*

Diabetik hastalarda trombosit aktivasyonunun arttığı, koagülasyon sisteminin aktive olduğu, fibrinolitik kapasitenin bozulduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda aspirin ve bir ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörü olan ramipril tedavisinin trombosit aktivasyonu, koagülasyonfibrinolitik sistem üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 16 tip 2 diabetik olgu alındı. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Diabetik gruptaki hastaların tümü oral antidiabetik tedavi altında idi, lipid profilini etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Hastalardan başlangıç, aspirin sonrası, aspirin + ramipril tedavisi sonrası kan örnekleri alındı. Tüm hastalardan trombosit aktivasyon parametreleri: flow cytometri ile CD62%, CD62P ekspresyonu, ELISA ile Solubl P selektin, vWF (von Willebrand faktör), Koagülasyon Fibrinolitik parametreleri: tPA (doku plazminojen aktivatör), PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör 1), Prothrombin fragman 1+2, D Dimer çalışıldı. Diabetik hasta grubunda sPselektin, vWF, düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek idi. CD62P% ve CD62P ekspresyonu düzeyleri kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı farklılık göstermez iken ADP ile uyarılmış CD62P% ve CD62P ekspresyonu düzeyleri diabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Diabetik hastalarda tPA, PAI-1, Prothrombin fragman 1+2, D-Dimer düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Aspirin tedavisini takiben hastaların sPselektin ve vWF düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ramipril tedavisi sonrası diabetik hasta grubunda başlangıca oranla PAI-1 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ve kontrol grubu düzeyine gerilediğini saptadık. Çalışmamız diabetik hastalarda aspirin tedavisine eklenen ACE inhibitörünün bozulmuş fibrinolitik sistemi olumlu şekilde etkilediğini göstermektedir. \*Bu çalışma Osman-gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonunca desteklenmiştir.

## Oral

### **TÜRK HEMOFİLİ A HASTALARIN- DA FAKTÖR VIII GENİ NİN I. İNTRONUNDAKİ İNVERSİYONUN ARAŞTIRILMASI:**

<sup>1</sup>M. Pehlivan, <sup>2</sup>S. Pehlivan, <sup>1</sup>F. Büyükkeçeci, <sup>1</sup>S. Çağırğan, <sup>1</sup>S. B. Omay, <sup>3</sup>H. Bulut, <sup>4</sup>C. Ün, <sup>1</sup>M. Tombuloğlu, <sup>5</sup>K. Kavaklı.

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Genetik Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi,

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Genel Biyoloji Ana Bilim Dalı,

<sup>4</sup>Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi İstanbul,

<sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı.

Hemofili A, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren ve koagülasyon faktörü VIII'in aktivite eksikliği sonucu oluşan bir kanama bozukluğudur. Xq28 bölgesinde yer alan Faktör VIII geninde yaklaşık olarak 280 farklı mutasyonun bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, aralarında akrabalık olmayan 44 Türk Hemofili A hastasında (ağır form 30, orta form 11, hafif form 3) Faktör VIII geninde yer alan İntron 1 bölgesindeki inversiyon tipi mutasyonunun bulunup-bulunmadığı araştırılmıştır. Kırkdört hastanın 9'unda (%20.4) inhibitör saptanırken, 25 (%56.8) hastada aile öyküsü belirlenmiştir. EDTA'lı tüpe alınan 37 hasta ile sitratlı tüpe alınan 7 hastaya ait periferik kandan tuzla çöktürme yöntemiyle DNA izole edilmiştir. Faktör VIII geninin 1. intronundaki mutasyonu belirleyecek şekilde düzenlenmiş primerler (9F, 9cR, Int1h-2F, Int1h-2R) ile ilgili bölge PCR yardımıyla hem hastalarda hem de hemofili olmayan 30 erkek DNA'sında (kontrol grubu) çoğaltılmış (550C annealing, 35 döngü) ve %2 agaroz jel elektroforezinde yürütülerek değerlendirilmiştir. Hemofili A'lı hastalara ve kontrol grubuna ait DNA'larda Faktör VIII geni 13. intronundaki mikrosatellit bölgesi (Int13F ve Int13R) ve 5. kromozomda yer alan Survival Motor Nöron (SMN) genine (SMN7F ve SMN7R) ait primerler kullanılarak amplifiye (içsel kontrol olarak) edilmişlerdir. Sonuç olarak; a) Her zaman laboratuvarda kullanılan EDTA'lı kandan DNA izolasyonu ile birlikte sitratlı tüpe alınan kandan da DNA izole edilip kullanılabilirliği (modifiye ettiğimiz tuzla çöktürme yöntemi ile) gösterilmiş ve rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. b) Aralarında akrabalık olmayan 44 Hemofili A hastasına ait DNA örneklerinde Faktör VIII geninin 1. İntronunda bir mutasyonun olmadığı belirlenmiştir. c) Faktör VIII geninin 1. İntronunda inversiyon tipi mutasyon saptanmamasına karşın 1 hastada bu bölgenin de içinde yer aldığı en az 2 farklı mutasyonun bulunabileceği indirekt yolla belirlenmiştir. İki hastada İntron 13 bölgesinde amplifikasyon gözlenmezken, bir hastada hem İntron 1 hem de İntron 13 bölgesinde amplifikasyon gözlenmemiş ve örneklerin tümünde içsel kontrol olarak kullanılan SMN geni 7. ekzonunda amplifikasyon gerçekleşmiştir. Faktör VIII geni İntron 1 bölgesinde ve SMN geni Ekzon 7 bölgesinde amplifikasyon olan ama Faktör VIII geni İntron 13 bölgesinde amplifikasyon gözlenmeyen 2 hasta DNA'sından bir tanesinde İntron 22 inversiyonu var iken diğerinde indirekt olarak bu bölgede bir mutasyonun olabileceği belirlenmiştir. Bu çalışma Ege Üniversitesi Araştırma Fonu (EBİLTEM) tarafından desteklenmiştir.

---

## Oral

### **KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE STI571 TEDAVİSİNİN MOLEKÜLER (QRT-PCR) İZLEMİ:**

S. Sırma, Ö. Hatırnaz, N. Çine, U. Özbek.

*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Genetik Anabilim Dalı, İstanbul.*

Kronik myeloid lösemi gelişimindeki asıl nedenin, t(9;22) dengeli translokasyonundan kaynaklanan tirozin kinaz aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. t(9;22) translokasyonu pozitif KML hastaları sitogenetik remisyona ulaştıkları dönemde dahi  $1 \times 10^{-6}$  lösemik hücreye kadar hastalık yükü bulunabilmektedir. STI571 BCRABL füzyon geni ürünü olan tirozin kinazın selektif inhibitörü olarak, interferon tedavisi ile tedavisi başarısız KML hastalarında kullanılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda, STI571'in kronik, akselere ve blastik kriz fazlarındaki kullanımlarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada STI571 tedavisi alan KML hastalarının rezidüel hastalıklarının kinetiği araştırılmıştır. Kemik iliği ya da çevresel kan örneklerinden elde edilen mRNA, ters transkripsiyon yöntemi ile cDNA'ya dönüştürülmüş ve glukoz-6-fosfatdehidrogenaz (G6PDH) geni endojen kontrol olarak kullanılarak t(9;22) translokasyonu ürünü BCRABL füzyon transkripti varlığı kantitatif real-time polimeraz zincirleme reaksiyonu (QRT-PCR) ile tayin edilmiştir. Sonuçlar BCRABL/G6PDH yüzde oranı olarak verilmiştir. Bölümümüzde bugüne kadar toplam 36 hastanın (20 kadın, 16 erkek; ortalama yaş; 47.52 (17-66)) takibi yapılmıştır. Hastaların 29'u STI571 kullanımı, 2'si interferon kullanımı, 1'i ise kemik iliği transplantasyonu sonrası STI571 kullanımı sırasında bize gönderilmişlerdir. Bu hastalardan 30'unun, ilk takip örneği incelenmiş olup tedavi süresince takip edileceklerdir. Diğer beş hastanın 2. takip örnekleri, 1 hastanın ise 5. örneği elimize ulaşmıştır. Otuz altı hastanın 24'ü BCRABL füzyon geni açısından pozitif (BCRABL/G6PDH  $2,2 \times 10^{-5}$  ile  $1 \times 10^{-1}$  arasında), 6'sı ise negatif olarak tespit edilmiştir. STI571 takibindeki hastalardan birinin ilk örneği negatif, ikinci örneği pozitif (BCRABL/G6PDH  $1,6 \times 10^{-4}$ ) olarak belirlenmiştir. Otolog kemik iliği nakli yapılan bu hastanın 1'er ay ara ile yapılan daha sonraki takiplerinde 4. örneğinde yeniden BCRABL negatif olarak bulunmuş, 5. örneğinde ise BCRABL pozitif (BCRABL/G6PDH  $9 \times 10^{-4}$ ) olarak tespit edilmiştir. Takipli diğer 5 hastamızdan 3'ü her iki örneklerinde de BCRABL pozitif (BCRABL/G6PDH oranı sırasıyla;  $2,2 \times 10^{-2}$  ve

$6,3 \times 10^{-3}$ ;  $4,4 \times 10^{-3}$  ve  $2,1 \times 10^{-2}$ ;  $1,6 \times 10^{-1}$  ve  $1,4 \times 10^{-1}$ ), 2'si ise her iki örneklerinde de BCRABL negatif olarak tespit edilmişlerdir. Sonuç olarak QRT-PCR yöntemi, KML'de özellikle STI571 tedavisi izleminde en etkin ve duyarlı bir araç olarak kullanılabilir molekül seçenektir ve özellikle BCRABL füzyon geninin KML hastalığı dinamiğindeki rolünün açıklanmasına katkıda bulunacaktır.

---

## Oral

### **KRONİK MYELOİD LÖSEMİLİ OLGULARDA TEDAVİ ÖNCESİ, İMATİNİB MESİLAT TEDAVİSİ VE DİĞER TEDAVİLER SONRASI (HİDREA, İNTERFERON, SİTOZİN ARABİNOZİD) KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİMİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI:**

<sup>1</sup>A. Uçur, <sup>1</sup>Ş. Öztürk, <sup>1</sup>Ş. Palanduz, <sup>1</sup>K. Çeçle, <sup>1</sup>A. Bayrak, <sup>1</sup>H. Erkal, <sup>2</sup>M. Aktan, <sup>2</sup>S. K. Beşışık, <sup>2</sup>G. Dinçol.

*<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Bilim Dalı Şehremini Fatih İstanbul,*

*<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Şehremini Fatih İstanbul.*

Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) hücre bölünmesi sırasında meydana gelen ve bir çok kimyasal maddenin genotoksik potansiyelini araştırmak üzere kullanılan duyarlı bir sitogenetik yöntemdir. Akut ve kronik lenfositik lösemili olgularda KKD sıklığında artış bulunduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. KML'li olgularda ise KKD sıklığının tedavi sonrası arttığını bildiren çalışmalar yanında değişmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada moleküler hedefe yönelik yeni bir tedavi seçeneği olan imatinib mesilat= Glivec kullanan bir grup hasta ile diğer bazı tedavi seçeneklerini (Hidrea, İnterferon, Sitozin Arabinozid) kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik iliği hücrelerinde KKD sıklığı araştırılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Bilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarına KML tanısıyla sitogenetik analiz için gönderilen, tedavi öncesi (Grup 1), İmatinib Mesilat kullanmakta olan (Grup 2), ve diğer tedavi seçeneklerini alan (Grup 3) 13'ü kadın, toplam 40 hastanın (yaş ortalaması  $43.42 \pm 14.27$ ) kemik iliği kültüre edildi. Her hastadan biri Filadelfiya Kromozomu (Ph1) analizi diğeri KKD analizi için (BrdU ilaveli) olmak üzere iki kültür yapıldı. Her gruptaki hasta için KKD sıklığı ayrı ayrı hesap-

landı. İmatinib mesilat tedavisi alan (Grup 2) hastalarda metafaz başına KKD sıklığı tedavi öncesi (Grup 1) ve diğer tedavi grubuna (Grup 3) göre hafif yüksek bulundu, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait veriler tabloda verilmiştir. Bazı olgularda KKD sıklığı tedavi sonrası artmış görünmekle birlikte; sonuçlar KML'li olgularda tedavinin (İmatinib mesilat ve diğer tedaviler) KKD sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığını düşündürmektedir.

## Oral

### **KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRE SERİLERİNDE STİ-571 VE FLUDARABİNE KOMBİNASYONUN SİNERJİ STİK ETKİSİ:**

M. A.Özcan, G. H. Özsan, H. Ateş, Ö. Pişkin, F. Demirkan, İ. Kılıçarslan, B. Ündar.

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı İzmir.*

Sti-571 Ph(+) KML'de etkinliği gösterilmiş bir spesifik tirozin kinaz inhibitörüdür. Çalışmamızda bu ajanın fludarabine ile kombinasyonunun KML blastik faz hücre serilerinde (K-562, Meg-01) etkinliği ilk kez araştırılmıştır. Proliferasyon inhibisyon testi olarak XTT yöntemi kullanılmıştır. İlaç konsantrasyonları artan dozlarda her bir ilaç için ayrı ayrı doz-yanıt eğrileri elde edilmiştir. Sti-571 için IC50 değerleri K-562 hücre serisinde 0.8 µM ve Meg01 hücrelerinde 0.29 µM; fludarabine için ise sırasıyla 504 ve 219 µM'dır. Her iki ilacın etkin bulunan 5 ayırıkonsantrasyonları (Sti571 =0,1-1,6 µM, fludarabine =62,5-1000 µM) 25 farklı kombinasyonda üçlü olarak test edilmiştir. Kombinasyon sonuçlarının değerlendirilmesinde Chou-Talalay tarafından tanımlanan medyan etki prensibi ile izobologram analizleri gerçekleştirilerek kombinasyon indexleri (CI)  $CI = d1/D1 + d2/D2$  formülü ile hesaplanmıştır. CI değerleri  $CI < 1$  sinerjizm,  $CI = 1$  additif,  $CI > 1$  ise antagonizmayı tanımlamaktadır. Her iki hücre serisine ait CI değerleri tabloda gösterilmiştir. Özellikle IC50 kombinasyon değerlendirmelerinde belirgin sinerjizm saptanmıştır. Sonuç olarak, Sti-571 KML blastik hücre serilerinde fludarabine duyarlılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Tedavi sonuçlarının kötü olduğu KML blastik faz olgularında AML'de etkin bulunan ancak oldukça toksik olan fludarabine bazlı FLAG rejiminin sti-571 ile kombine edilmesi halinde etkinlik korunurken toksisitesi azaltılabilir.

## Oral

### **KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİDE UYGULANAN FARKLI TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN HEMATOLOJİK VE SİTOGENETİK YANIT ÜZERİNE ETKİSİ:**

M. Çetin, İ. Sarı, F. Altuntaş, B. Eser, K. Gündoğan, Y. Özkul, A. Ünal.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi.*

Kronik Myelositer Lösemi (KML) hematopoietik öncül hücrelerin klonal olarak çoğalması ile gelişen bir hastalıktır. Hematoloji ve KİT ünitesinde 1995-2003 yılları arasında 81 olgu KML tanısı ile tedavi ve takip edilmiştir. Takip edilen olgulardaki hematolojik ve sitogenetik yanıtlar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 61'i erkek (%75), 20'i kadın (%25) ve ortalama yaş 50 (19-85) idi. 62 hasta (%76) kronik stabil faz (KSF), 7 hasta (%9) akselere fazda (AF) ve 12 hasta (%15) ise blastik fazda (BF) tespit edilmiştir. Philedelphia kromozomu tespiti RT-PCR ile yapılmıştır. 71 hastada (%87) M-BCR-ABL pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 48 tanesinde b3a2, 23 tanesinde b2a3 kırılma formu vardır. Birinci basamak tedavide olarak 23 hastada (%28) (21'i KSF, 2'si AF) hidroksiürea, 24 hastada (%30) (24 ü KSF) interferon, 9 hastada (%11) (4 ü KSF, 5'i AF) interferon + ARA-C, 11 hastada (%14) (10'u BF, 2'si AF, 1'i KSF) ise imatinib kullanıldığı gözlemlendi. 14 olguya da (%17) (12'si KSF, 2'si BF) allogeneik periferik kök hücre transplantasyonu yapıldı. Hidroksiürea kullanan hastaların %78'inde tam hematolojik yanıt tespit edilirken ve hiç bir olguda sitogenetik yanıt elde edilmemiştir. İnterferon tedavisi alan hastaların %83'ünde tam hematolojik yanıt ve %46'sında da tam sitogenetik yanıt tespit edildi. İnterferon+ARA-C tedavisi alan hastaların ise %66'sında tam hematolojik yanıt ve %22'sinde sitogenetik yanıt elde edilmiştir. İmatinib kullanan 10 hastanın tamamında tam hematolojik yanıt ve 9 olguda (%90) da sitogenetik yanıt elde edildi. Ortanca takip süresi 16 ay (1-60 ay) idi. Ortanca yaşam süresi hidroksiürea alan hastalarda 28 ay (3-42), interferon alan hastalarda 39 ay (6-60), interferon+ARA-C alan hastalarda 24 ay (1-36 ay) idi. İmatinib kullanan hastalarda ise ortalama hastaliksiz yaşam süresi 3 ay (1-12 ay) saptandı. APKHT yapılan hastaların ortalama yaşam süresi ise 12 ay (6-36 ay) idi. Serimizde INF alan hastaların yaşam süreleri daha iyi görünmesine rağmen imatinib kullanan hasta sayısı az ve ileri evre olgulardan oluşması nedeniyle sağlıklı yorum yapı-

mak güçleşmektedir. Ancak KSF evrede imatinib ve INF tercihi her hasta için bireyselleştirilmelidir. APKHT ise uygun vericisi olan 40 yaş altı olgularda, deneyimli merkezlerde kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranlarıyla alternatif iyi bir küratif tedavi yöntemidir.

---

## Oral

### **KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİDE ALLOJENEİK HEMATOPOİ ETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: STANDART DOZ İLE İNDİRGENMİŞ DOZ HAZIRLIK REJİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:**

G. Gürman, M. Arat, P. Topçuoğlu, E. A. Soydan, O. İlhan, M. Beksaç, M. Özcan, N. Konuk, A. Uysal, H. Koç, Ö. Arslan, H. Akan.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji BD Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara.*

Kronik miyelositer lösemi (KML) tedavisinde allojeneik hematopoietik hücre transplantasyonu (alloHHT) standart tedavi yaklaşımlarından biridir. Miyeloablatif tedavilere göre, özellikle transplantla ilişkili mortalite azalmasıyla üzere pek çok avantaj vaat eden indirgenmiş doz hazırlık rejimleri (İDHR) ile alloHHT uygulaması giderek yaygınlaşma eğilimindedir. Standart riskli hastalarda bu uygulamaların etkinlik ve toksisite farklılıkları tam olarak ortaya konmamıştır. Bu nedenle geriye dönük analizle, KML tanısı ile İDHR uygulanan toplam 16 hasta ile, Gratwohl skorlamasına göre benzer riskte, standart dozda hazırlık tedavisini takiben yapılan 16 hastanın transplantasyon sonuçları karşılaştırıldı. Hastalar: Tüm hastalara HLA uyumlu kardeş vericilerinden periferik hematopoietik hücre nakli yapıldı. İDHR grubunda transplantasyon öncesi değerlendirmede hastalar 1.kronik faz (KF, n=11), 2.KF (n=1), 1.akselere faz (AF, n=2) veya 1.blastik fazda (BF, n=2) iken, benzer olarak miyeloablatif grupta hastalar 1.KF (n=12), 1.AF (3) ve 1.BF (n=1) da idi. Miyeloablatif grupta hastaların tümü standart dozda siklofosfamid ile birlikte busulfan aldı. Diğer grupta hazırlık tedavisinde Fludarabine tabanlı rejimler verildi. İDHR grubunda ortalama yaş 38 (24-47) ve E/K oranı=7/9 du. Miyeloablatif grupta ortalama yaş 37,5 (25-46) ve E/K oranı= 7/9 du. Sonuçlar: Transplantasyon ile ilişkili komplikasyonlar ve sonuçlar tabloda ayrıntıları ile gösterilmiştir. İDHR grubunda standart gruba göre evre 4 nötropenik ve trombositopenik kalma süresi ve buna bağlı olarak kan ürünü tüketimi anlamalı olarak daha azdır. Bu sonuca uyumlu olarak

ciddi mukozit süresi de kısalmıştır. Total parenteral nütrisyona (TPN) gereksinimi düşük oranda idi ( $p<0,0001$ ). Her iki grupta erken transplantasyon ile ilişkili ölüm benzerdi. İDHR grubunda kimerik yapılanma gecikmekte ve olgularda STI571 veya donör lenfosit infüzyonu gibi hastalık kontrolüne yönelik ek işlemlere gereksinim ortaya çıkması gözlemlendi. Standart doz grubunda kimerik yapılanma ve moleküler remisyona kinetiği görece daha hızlandı. İDHR`de akut GVHH sıklığı düşüktü. Fakat kronik GVHH sıklığı benzerdir. Bu durum İDHR`ye özgün artmış de novo kronik GVHH ile açıklanabilir. İki yıllık hastaliksız yaşam olasılığı İDHR`de %59,7; ablatif grupta % 61,4 (log-rank analiz,  $p=0,54$ ), genel sağ kalım ise %52,8, ablatif grupta % 62,5 ( $p=0,75$ ) idi. Hasta takip süreleri İDHR`de ortalama 16 ay±3,7 aya karşın standart grupta 31 ay±5,5 ay ( $p=0,043$ ) idi. Beklendiği üzere İDHR ile hızlı engraftman kinetiği ve rejime bağlı azalmış toksisite izlenmiştir, akut GVHH sıklığı azalmış olmakla birlikte kronik GVHH sıklığı benzerdir. Bir yılı aşkın takip süresinde sağ kalım süreleri açısından fark saptanamamış olmakla birlikte, takip süresinin artması gerekmektedir.

---

## Oral

### **İNTERFERONA YANITSIZ KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEĞİ İLE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ SONRASI İMATİNİB:**

S. K. Beşışık, D. Sargin, G. Bahat, M. Nalçacı, R. Küçükçaya, M. N. Yenerel, S. Yavuz, M. Aktan, T. Atamer, Y. Pekçelen, G. Dinçol.

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji B.D., İstanbul.*

Kronik Myeloid Lösemi (KML) tedavisindeki küratif tedavişekli alojenik kök hücre naklidir. Alojenik nakil yapılamayan olgularda son yıllarda başarılı bir tedavi seçeneği haline gelen imatinib mesilat (glivec) kullanılabilir. Ancak önceden interferon (IFN) ve otolog kök hücre nakli (OKHN) ile tedavi edilmiş olgularda imatinib tedavisinin etkinliği konusunda henüz yeterli deneyim bulunmamaktadır. Burada IFN`a yanıt-sız kalmış HLA doku grubu uygun vericisi olmayan sitoredüktif tedavi ve sitokin ile toplanmış kök hücre desteği ile yüksek doz kemoterapi (YDK) uygulandıktan sonra imatinib tedavisi verilmiş 3 KML olgusu sunuldu. Hastaların hepsine IFN`a yanıt-sız kaldıkları belirlendiği zaman kronik fazda iken mini-İCE (idarubisin, sitozin

arabinozid, etopozid) protokolü ve granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile kök hücre mobilizasyonu uygulandı. Olguların ikisinde doğrudan hastalık kronik fazda iken, birinde hastanın YDK' i red etmesi nedeni ile hastalık akselere faza ilerlemiş halde iken YDK programına ilerlendi. Hazırlama rejimi üç hastada da busulfan ve siklofosamid olarak kullanıldı. Nakil sonrası +5.günden itibaren G-CSF (5mg/kg/gün, deri altına) lökosit engraftmenti sağlanana kadar verildi. Nakil sonrası 3 ayda bir Ph %'si bakıldı. Nakil sonrası sırasıyla +37., +27. ve +41. aylarında olan hastaların hepsinde tam sitogenetik yanıt elde edilmiş olup biri hariç (Olgu 3) ikisinde moleküler yanıt da elde edilmiş haldedir. Tartışma: OKHN, KML tedavisinde küratif olmayan, hastaliksız sağkalımı uzatan ancak toplam sağkalım süresine etkisi olmayan bir tedavi şeklidir. Literatürde bu grup hastalarda imatinib tedavisinin başarısını araştıran çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmalarda OKHN yapılmış ve yapılmamış hastalar arasında imatinib etkinliği farklı bulunmamıştır. Sunduğumuz olgularda olduğu gibi ilerlemiş hastalık halinde yapılan OKHN sonrası imatinib tedavisindeki başarı oranındaki yükseklik, kemoterapi ile Ph+ hücre sayısında azalma sağlanması, imatinib ile bu etkinin pekiştirilmesi ile açıklanabilir.

## Oral

### LENFOMA`LI EVRELEMESİNDE F-18 FDG COINCIDENCE PET:

<sup>1</sup>İ. Ak, <sup>2</sup>V. Aslan, <sup>1</sup>E. Vardareli, <sup>2</sup>Z. Gülbaş.

<sup>1</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir,  
<sup>2</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir.

AMAÇ: Lenfomalı olgularda doğru evreleme; uygun tedavi seçimi ve prognoz belirlemede en önemli faktördür. Positron Emission Tomography (PET) ile malign hücrelerde artmış F-18 FDG uptake'inin gösterilmesinin diğer onkolojik uygulamalarda olduğu gibi lenfoma evrelemesinde de tanusal doğruluğu arttıran bir yöntem olduğu bilinmektedir. Ancak dedicated PET kameralarının pahalı oluşu sınırlı kullanımlarına neden olmaktadır. Yeni bir F-18 FDG görüntüleme tekniği olarak, coincidence mode`da veri kaydedebilen dual head gamma kameralar (Co-PET), dedicated PET kameralara göre relative olarak ucuz bir sistem olarak sunulmaktadır. METOD: Yaş ortalaması 51.9 ± 4 (range 23-80 ) yaş, 10 erkek, 11 kadın toplam 21 lenfomalı hasta (10'u NHL,

11'i HL) çalışmaya dahil edildi. Fizik muayene, biyopsi, servikal, torakal, abdominopelvik CT, USG ve gerekli durumda MRI gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile (2 hastada da Ga-67 sintigrafisi) lenfoma evrelemesi yapıldı. Bir gecelik açlık ve istirahat halinde hasta hidrasyonu sağlandıktan sonra, 370-555 MBq F-18 FDG'nin i.v. enjeksiyonundan sonraki 1. saatte, dual head gamma kamerada (Axis g-PET, 5/8 inch kristal, Marconi Medical Systems), kafa kaidesinden pelvise kadar iki ya da üç yatak pozisyonunda coincidence mode`da veri kaydedildi (128x128 matrix, 40 sn, 32 step). Hastaların hiç birisi diyabetik değildi ve ortalama kan şekeri düzeyleri 98.3 ± 3.05 (range 78-126) mg/dl olarak ölçüldü. BULGULAR: Konvansiyonel evrelemeye göre iki hasta evre I, üç hasta evre II, on hasta evre III ve altı hasta da evre IV olarak değerlendirilmişti. F18 FDG Co-PET bulgularına göre ise 15 (%72) hastada evrelemede değişiklik olmaz iken, altı (%28) hastada evrelemede farklılık saptandı. SONUÇ: Bu bulgular, F-18 FDG Co-PET'in lenfomalı olguların doğru evrelemesinde kullanılabileceğini göstermiştir.

## Oral

### CD-20 POZİTİF B-LENFOPROLİFERATİF HASTALIK OLGULARINDA İN VİTRO RİTUXİMAB DUYARLILIĞININ AKIM SİTOMETRİK OLARAK SAPTANMASI:

K. Dalva, G. Akar, M. Beksaç.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.

Rituximab, büyük B hücreli non-Hodgkin lenfomada (NHL) ve düşük dereceli NHL da kullanılan biyolojik bir ajandır. Tek başına uygulama ile düşük dereceli daha önce tedavi görmemiş folliküler NHL da % 73 yanıt sağlanabilirken agresif NHL da bu oran %22-38 arasında değişmektedir. Rituximab, bu etkilerini kompleman (CDC) veya antikor aracılı hücre sitotoksitesi (ADCC); DNA sentez inhibisyonu, apoptozisin artırılması, ve hücre içine kalsiyum girişini artırarak gerçekleştirir. Bu prospektif araştırmanın amacı in vitro Rituximab duyarlılığının akım sitometrik olarak incelenmesidir. Çalışmaya yeni tanı B-lenfoproliferatif hastalık tanularıyla ( 3 FL, 30 KLL, 1 NHL, 2 MCL, 1 HCL, 1 PLL/HCL-v ) izlenen yaşı ortanca 58(35-90) 38 hasta alınmıştır. Olguların perifer kanı veya kemik iliğinde CD20 (+) ora-

nı %72(4195)idi. Bu olguların 28 inde CDC çalışması yapıldı, dördünde 2-3 Rituximab tedavisi sonrasında tekrarlandı. On olguda ise lenfoma hücrelerinde in vitro antiCD-20 bağlanması(uptake) ve ilaçsız ortamda efflux varlığı araştırıldı. Yöntem: CDC: ikiye ayrılan hücelere önce CD20, ayrıca CDC etkinliğini belirleyen kompleman düzenleyici proteinlerden CD55, CD59 a özgü antikorlar (BeckmanCoulter) ve hücre ölümünü saptamak için 7AAD(BeckmanCoulter) eklendi. İkinci grupta Rituximab(Roche) ile kompleman varlığında antijen ekspresyonu ve canlılık değerlendirildi. Veriler, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) saptanan olgularda elde edilenler ile karşılaştırıldı. Hücre-ilaç kinetiği: Lenfoma hücrelerine antiCD20 antikor, CiclosporinA (CsA)(2mg/ml) eklenmiş/eklenmemiş tüplere Rituximab (10 mg/ml) dağıtılarak 20dk,1,2,3,4,24 saat süreyle enkübe edildi ve akım sitometrik olarak değerlendirildi. Sonuçlar: CD55 ve CD59 ekspresyonunun hasta örneklerinde geniş bir dağılım gösterdiği (%24 - %99) ve normal havuz ile PNH örneklerine göre daha yüksek olduğu saptandı. İstatistiksel değerlendirme sonuçları tabloda görülmektedir. RituximabCDC çalışma sonuçları hücre ölümünün %2699(ortanca: %66) olduğu saptanırken hücrelerde farklı derecelerde duyarlık gözlemlendi. Kompleman düzenleyici proteinler ile duyarlık düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilemedi. Tedavi sonrası izlenebilen dört hastada, in vitro duyarlılık ile uyumlu olarak; Rituximab tedavisi ile CD 20 düzeyinin giderek azaldığı görüldü. Hücre-ilaç kinetiği değerlendirmesinde efflux olmadığı saptandı.CsA eklenmesinin sonuçlar üzerine etkisi görülmedi. Yorum: Bu olgularda CD55 ve CD59 düzeylerinin azalması, Rituximab gibi monoklonal antikorların CDC aracılıklı etkinliğini azaltan bir özelliktir. Bu çalışma ile Rituximab'ın hücre membranından internalize olmadığı ve çoğul ilaç dirençliliğinden etkilenmediği dolayısıyla kemoterapiye dirençli olgularda bir tedavi seçeneği olabileceği görülmüştür.

## Oral

### **MULTİPLE MYELOMADA İMMUNSİTOKİN YANIT VE İNTERFERON-ALFA-2A`NİN ETKİLERİ:**

<sup>1</sup>M. Sönmez, <sup>2</sup>B. Sönmez, <sup>1</sup>N. Eren, <sup>1</sup>M. Yılmaz, <sup>1</sup>S. Kartı, <sup>1</sup>E.Ovalı.

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Trabzon,

<sup>2</sup>Numune Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü Trabzon.

Multiple myeloma (MM) da konvansiyonel kemoterapiler ile tümör kitlesi küçülüp minimal rezidüel hastalık safhasına gelmesine rağmen, tam kür elde edilememektedir. MM hücreleri, TGF- $\beta$  sekrete ederek Th3 hücrelerine benzer etki gösterir. MM` da Th3 yanıtın artmasının sonucu olarak Th1 ve Th2 immün yanıtın azaldığı gösterilmiştir. Bundan dolayı hastalarda belirgin bir immünsupresyon görülmekte ve immün sistem minimal rezidüel hastalık safhasında hastalığı eradike edememektedir. MM`da mevcut olan immün supresyonu düzeltmek için çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavilerden biri olan İnterferon-alfa (INF- $\alpha$ ), gerek immünmodülatör gerekse direkt ve indirekt antitümöral etkilerinden dolayı MM tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, yeni tanı konmuş ve daha önce kemoterapi almamış MM hastalarında immünsitokin yanıt ve bunlara INF- $\alpha$ 'nın etkilerini göstermeyi amaçladık. Çalışmaya 15 MM hastası (8 erkek, 7 kadın) ve benzer demografik özelliklere sahip 15 sağlıklı gönüllü (9 erkek, 6 kadın) birey alındı. MM hastalarına 15 gün boyunca haftada 3 kez 3 milyon ünite/gün INF- $\alpha$ -2a subkutan uygulandı. MM hastalarında (INF- $\alpha$ -2a tedavisinden önce ve sonra) ve kontrol grubunda ELISA yöntemiyle IL-4, IL-2, TGF- $\beta$ , IL-10, INF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  düzeyleri ölçüldü. Aynı zamanda tüm MM hastalarının INF- $\alpha$ -2a tedavisinden önce ve sonra ESR, M-protein, CRP ve  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeylerine bakıldı. Çalışmaya alınan MM`lu hastaların interferon tedavisi öncesi IL-2 ve IL-4 seviyeleri kontrol grubuna göre düşük, TGF- $\beta$  seviyeleri ise kontrol grubuna göre yüksekti (p< 0.05). Hasta grubunun interferon tedavisi sonrası değerlerine baktığımızda; interferon tedavisi öncesi değerlere göre IL-2 seviyeleri yükselirken (p<0.05), diğer sitokin seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Kontrol grubuyla hastaların interferon tedavisi sonrası değerlerini karşılaştırdığımızda; TGF- $\beta$  ve IL-4 düzeyleri istatistiksel olarak değişmezken, IL-2 düzeyinin yükselerek kontrol grubundaki değerlere yaklaştığı görüldü. Ayrıca MM`lu hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen M-protein, ESR, CRP ve  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyleri tedavi sonrasında hafif bir azalma göstermesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı. Sonuç olarak, bu çalışmada MM`lu hastalarda Th3 immünsitokin yanıt artarken, Th1 ve Th2 immünsitokin yanıtın baskılandığı gözlemlendi. İnterferon tedavisi ile hastaların IL-2 seviyelerinin artmış olması Th3 dışı immünsitokin yanıtın düzelebileceğini telkin etmektedir. Bu bulgular interferon tedavisinin yeterli doz ve sürede verilmesinin immünmodülatör etkiyle MM tedavisinde yararlı olabileceğini ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

---

## Oral

### **MULTİPL MYELOMDA PLAZMA HÜCRELERİNDE CD 95 (FAS) VE FAS LİGAND (FASL) EKSPRESYONU VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ:**

<sup>1</sup>M. Hekimgil, <sup>2</sup>S. Çağrgan, <sup>2</sup>M. Pehlivan, <sup>1</sup>B. Doğanavşargil, <sup>2</sup>M.Tombuloğlu, <sup>1</sup>S. Soydan.

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Bornova.

Multipl myelom (MM) kemik iliğinde neoplastik bir plazma hücre klonunun kontrolsüz proliferasyonu sonucu gelişen bir malignitedir. Malign plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonuna neden olan mekanizmalardan biri de apoptozis üzerindeki kontrolün kaybıdır. Fas ligandı (FasL) tümör nekrozis faktör ailesine ait bir hücre yüzey molekülü olup, transmembran reseptörü olan Fas (Apo-1/CD95) antijeni aracılığıyla apoptozisi indükler. FasL sınırlı bazı hücrelerde eksprese edilirken, Fas reseptörü vücut hücrelerinde daha yaygın olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla membran Fas ekspresyonunun kaybı Fas/FasL ile indüklenen apoptozis mekanizmasından bir kaçış yolu olabilir. Bu çalışmada merkezimizde Kasım 1995-2002 tarihleri MM tanısı alan (1 evre I, 5 evre II, 30 evre III) ve 31`inde otolog periferik kök hücre transplantasyonu uygulanan 36 hastada apoptotik kaskadı harekete geçiren Fas reseptörü ve FasL`ın total ve olaysız yaşam süreleri (EFS) üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu olguların seçilen doku bloklarından yapılan immunohistokimyasal incelemeyle Fas reseptörü ve FasL`nin malign plazma hücrelerindeki dağılımı değerlendirilmiştir. Hastaların 18`i erkek, 18`i kadın olup medyan yaş 52 (3075)`dir. Uygulanan tedaviler (31 OPKHT, 5 VAD) sonrası 14 hastada tam remisyon, 18 hastada kısmi yanıt durumu saptanmıştır. Medyan 36.7 (2.9-91.9) aylık izlem süresinde 14 hastada relaps-progresyon gözlenmiş, 10 hasta progressif hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Halen 9`u tam remisyonunda olmak üzere 24 hasta yaşamaktadır. Medyan total yaşam süresi 70.1 ay olup, 8 yılda beklenen total sağkalım %43; olaysız yaşam süresi 13.3 ay, 5 yılda beklenen olaysız sağkalım %34 olarak saptanmıştır. Fas reseptörü ile FasL birlikte 13 olguda yüksek pozitiflik verirken, 3 olguda düşük bulunmuş, 10 olguda Fas ekspresyonu yüksek iken FasL düşük, 10 olguda ise tersine Fas ekspresyonu düşük iken FasL yüksek bulunmuştur. Fas reseptörü ve FasL ekspresyonunun total yaşam süresine bir etkisi

saptanamazken, FasL pozitifliğinin olaysız yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir (p=0.0335). Fas reseptörü ve FasL ile çalışılan diğer prognostik faktörler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış, fakat Fas ve FasL arasında anlamlı olmasa da, ters bir korelasyonun olduğu dikkati çekmiştir (p=0.066, R=-0.319). Bu çalışmada, apoptojenik bir yüzey molekülü olan FasL`nin malign plazma hücrelerindeki pozitifliği`nin olaysız sağkalımı anlamlı olarak kısalttığı gösterilmiş, özellikle Fas reseptörü negatif olgularda FasL ekspresyonunun konağın immün mekanizmalarından kaçışı sağlayabileceği ve apoptozis reseptörlerindeki bozukluğun MM olgularında hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma Ege Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

---

## Oral

### **MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONUÇLARI:**

A. U. Bilgin, İ. Karadoğan, H. Beköz, A. Timurağaoğlu, F. G. Yılmaz, F. E. Özel, R. Ören, E. Armutcu, L. Ündar.

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya.*

Günümüzde semptomatik multipl myelom (MM) tanısıyla takip edilen hastaların tedavisinde periferik kök hücre (PKH) destekli yüksek doz tedavi standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu çalışmada merkezimizde Ocak 1999-Haziran 2003 tarihleri arasında Evre II (n=1) ve III (n=12) MM tanılı toplam 13 hastada [erkek=6, kadın=7, ortalama yaş=53 (28-72)] gerçekleştirilen 17 PKH nakli (nonmyeloablative (NMA) transplantasyon n=2, otolog n=15) sonuçları sunulmuştur. Tüm hastalar 3 ila 4 kür VAD rejimi almış olup transplantasyon öncesi sadece 1 hastada tam remisyon, 12 hastada ise kısmi yanıt durumu saptanmıştır. Tanı ile transplantasyon arasında geçen süre ortalama 11 (5-28) aydır. Mobilizasyon rejimi olarak tüm hastalarda siklofosamid+G-CSF kullanılmıştır. Hazırlama rejimi olarak intravenöz melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulanmış ve transplantasyon amacı ile 2 (1-3) aferez ile toplanan 6,4 (2,4-50) x10<sup>6</sup>/kg CD34(+) hücre infüzyonla verilmiştir. Tüm hastalar nötrofil engraftmanı oluşuncaya kadar G-CSF almıştır. Nötrofil engraftmanı (>500/mL) ortalama 10 (8-19) gün, trombosit engraftmanı (>20000/mL) 12 (9-43) günlerde gerçekleşmiştir. Hastaların ortalama izlem süresi 14 (5-44) aydır. NMA transplantasyon yapılan hastalar-



dan biri transplantasyon ilişkili komplikasyon (sepsis+multiorgan yetmezliği) nedeniyle erken dönemde kaybedilmiştir. Ototolog transplantasyon yapılan hastalardan birine progresif refrakter hastalık nedeniyle tam uyumlu kardeşinden NMA transplantasyon yapılmıştır. Bu hastanın takibinin 10. ayında tekrar monoklonal band saptanması üzerine 3 kez ardışık donör lenfosit infüzyonu (DLI) verilmiş ve ardından talidomid başlanmıştır. Hasta halen posttransplant 37. ayında tam remisyona ile takip edilmektedir. Ayrıca 3 hastaya daha (2 hasta refrakter hastalık, 1 hasta tam remisyonda iken) 2. kez otolog PKH nakli uygulanmıştır. Takip edilen hastalardan biri transplantasyondan 1,5 yıl sonra akut lösemiye dönüşüm nedeniyle kaybedilmiştir, geriye kalan 11 hastanın (tam remisyona n=4, parsiyel yanıt n=7) ise takiplerine devam edilmektedir. Bizim sonuçlarımız myelomlu hastaların tedavisinde PKH naklinin ileri yaşlarda bile güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir. Ayrıca 1 hastada NMA transplantasyon+DLI ile tam remisyona elde edilmiş olması graft versus myelom etkisini desteklemekte ve refrakter-yüksek riskli hastalarda uygun bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

---

## Oral

### **MULTİPL MIYELOMDA (MM) TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (TNF-A), TRANSFORMING GROWTH FAKTÖR BETA (TGF-B), İNTERLÖKİN -10 (IL-10), İNTERLÖKİN6 (İL-6) VE İNTERFERON GAMA(İFN-I) TEK NÜKLEOTİD GEN POLİMORFİZMLERİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI, KARDEŞLERLE KARŞILAŞTIRILMASI VE TEDAVİYE YANIT ÜZERİNE ETKİLERİ:**

<sup>1</sup>M. Kızıl, <sup>1</sup>E. Soydan, <sup>1</sup>E. Serbest, <sup>2</sup>C. A. Boylu, <sup>1</sup>K. Dalva, <sup>1</sup>M. Beksaç.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Ankara,  
<sup>2</sup>Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Ankara.

Giriş ve Amaç: Son yıllarda bireyler arasındaki polimorfizm farklılıklarının sitokin ekspresyon profilleri, hastalıklara yatkınlık, tedaviye yanıt ile ilişkileri giderek önem kazanan bir konudur. MM da Zheng ve arkadaşlarıncı II-1 $\beta$ , II-6, TNF-? (2000) ,daha sonra ilave olarak IL10(2001)

polimorfizmleri incelenmiş ancak hastalarla sağlıklı populasyon karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmamıştır.Daha sonra 2002 de bir başka grup TNF- ? polimorfizmi ile Talidomid yanıtı arasında ilişki bildirmişlerdir. Bir başka grup ta 2001 de MM ile kontrol olgularını IL-10 polimorfizmi açısından karşılaştırmış ve bir farklılık gösterememişlerdir. Daha önce hiç araştırılmamış olan MM hastaları ile kardeşleri arasında bu sitokin gen polimorfizm sıklıklarını karşılaştırmak ve tedaviye yanıt ile ilişkilendirmek amacıyla 2002-2003 arasında izlenen daha önce tedavi almış 35, toplam 46 MM olgusu 51 yaş (28-78) (E/K:29/17) , B2M:46 (0.4-7.8) CRP 7.35(2-36) , IgG/A/M /hafif zincir( (28/6/1/4), 1-6(ortanca: 2 )kardeş çalışmaya alındı. Ortanca takip süresi 27.5 ay(3-140 ay)idi. Transplantasyon yapılan olgular değerlendirmeye alınmadı.Tedavi olarak VAD(n:25 )veya Melfalan ve Prednisolon(n:29 ) seçilmişti. Yöntem: TNF ?(-308) , TGF- $\beta$  (10, -25) ,IL-10 (-1082, -819 T, -592) , IL6( -174)ve İFN-? (+874) gen bölgeleri perifer kandan elde edilen DNA( Purgene DNA izolasyon kiti, Gentra, ABD) dan dizilime spesifik primerler (cytokine genotyping Tray Kit, One Lambda ,ABD) kullanılarak PCR ile amplifiye edildi ve %2.5 agoroz jel elektroforezde yürütülerek fotoğraflandı. Sonuçlar önerilen şekilde okundu ve sitokin ekspresyonları düşük /orta/yüksek şeklinde gruplandırıldı. Hasta ve kardeşlerinin karşılaştırmalı sonuçlarıTablo da özetlenmiştir.Yorum: 1. İncelenen bütün sitokinler için MM olguları ile sağlıklı kardeşler arasında genotip frekanslarında farklılık saptanamamıştır. Ancak olmak üzere tüm?hastakardeşler birebir karşılaştırıldığında başta TNF-incelenen sitokin genotipleri açısından beklenenden daha benzer oldukları gözlenmiştir. Bu da miyelomlu ailelerde bir yatkınlık lehine olarak değerlendirilebilir. Bu sonucu destekleyen bu alanda yapılmış benzer hiçbir araştırma bulunmamaktadır. 2. İncelenen hiçbir sitokin genotipi tedaviye yanıt ve yaşam ile ilişki göstermemektedir.

---

## Oral

### **MULTİPLE MIYELOM (MM) OLGULARINDA KÖK HÜCRE DESTEĞİNDE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİNİN, KONVANSİYONEL TEDAVİLERLE KARŞILAŞTIRILDIĞINDA YAŞAM SÜRESİNİ UZATTIĞINA DAİR ANKARA TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALI DENEYİMİ:**

M. Beksac, E. A. Soydan, M. Arat, P. Topcuoglu, M. K. Yuksel, S. K. Toprak, M. Ozcan, G. Gurman, O. Ilhan, H. Akan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.

MM prognostik göstergelere göre değişmekle birlikte, konvansiyonel kemoterapi ile tam yanıt ve şifa oranının %5-15 arasında değiştiği bir hastalıktır. Bugün için bilinen en başarılı tedavi yöntemi otolog kök hücre desteğinde uygulanan yüksek doz kemoterapidir (YDK). YDKyi, konvansiyonel tedavi ile prospektif olarak karşılaştırarak üstünlüğünü gösteren kanıtlar mevcuttur. Ancak kök hücre nakli her olguda çeşitli nedenlerle gerçekleştirilememektedir. Merkezimizde bu tedavi seçeneklerinin gerçekleşme oranı ve sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla kayıtlarına ulaşılabilen 145 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Ortanca yaş 56 (28-82) olan, 55'i kadın 90'ı erkek, 88 IgG, 28 IgA, 1 IgM, 2 hafif zincir, 2 trikonal, 12 diğer Ig tiplerine sahip ve 20 plazmasitumlu olgu mevcuttu, 12 olguda ise Ig alt tipi belirlenemedi. Evrelemesi yapılabilen 119 olgunun 18'i evre I, 17'si II ve 84'ü ise evre III olarak belirlendi. Beta 2 mikroglobulin(3.5>,<), Albumin( 3 >,<) ve LDH (normal >,<) değerleri gözönüne alınarak yüksek, orta ve düşük risk grupları belirlendi. Bu şekilde değerlendirilebilen 75 olgunun yaşam analizleri yapılabildi: yüksek (%14.6), orta (%34.6) ve düşük (%50.8). Tüm olgular içerisinde kaybedilenler ve halen yaşayanlardan en az 2002 yılında kontrole başvurmuş olan toplam 83 olgu saptanabildi. Hem risk belirlemesi hem de takipli yaşam analizi yapılabilen olgu sayısı 43 olarak saptandı. Otolog(n:26), allojeneik(n:3) ile ardışık otolog ve allojeneik(n:2) kök hücre nakli olmak üzere kök hücre nakli yapılabilen olgu sayısı 31 olarak saptandı. Nakil gerçekleşme oranı %21.4 olarak saptandı. Transplant yapılan olguların birçoğunda farklı merkezlerde tedaviye başlanıp yönlendirilmiş olmaları nedeniyle ancak 10'unda unda risk belirlemesi yapılabildi. Konvansiyonel tedavi uygulanan olgularda %22.7 oranında tam yanıt elde edilirken, transplantasyon uygulanan olgularda tam yanıt oranı %51 olarak tespit edildi (p=0.000). Transplant içermeyen tedavi ile izlenen olgularda 5 yıllık sağ kalım %78 bulundu. Nakil öncesi hematolojik remisyon oranı %35.4, dirençlilik % 32.2 idi. Düzenli takibi olan 83 olgunun içerisinde transplantasyon uygulanabilen olgularda 3 yıllık sağkalım %85 iken, nakil uygulanmayanlarda %59(p=0.01) olarak saptandı. Risk belirlemesi mümkün olan ve takipli 43 olgunun nakil tedavisinden bağımsız olarak incelenmesinde yüksek (%12)/orta(%37)/düşük(%51) riskli olgularda 3 yıllık yaşam %80/ %27/ %76 olarak saptandı. Bu olgular arasında da nakil yapılanların yaşamı

nakil yapılmayanlardan daha iyi bulundu (p=0.016). Görüldüğü üzere gruplardaki hasta dağılımının dengesiz olması ve sayı azlığı nedeniyle prognostik faktörlerin yaşam üzerine etkisi gösterilememektedir. Sonuç olarak Merkezimizde izlenen MM olgularında prognostik faktörlerden bağımsız olarak YDK uygulaması konvansiyonel tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında hem tam yanıt oranını arttırmakta hem de yaşamı uzatmaktadır.

## Oral

### MİYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA NQO1 C609T POLİMORFİZMİ:

<sup>1</sup>A. E. Eşkazan, <sup>3</sup>S. Sırma, <sup>3</sup>D. Çaylı, <sup>2</sup>M. C. Ar, <sup>2</sup>Ü. Üre, <sup>2</sup>Ş. Öngören, <sup>4</sup>H. Akı, <sup>2</sup>Z. Başlar, <sup>2</sup>T. Soysal, <sup>2</sup>B. Ferhanoglu, <sup>4</sup>N. Tüzüner, <sup>2</sup>Y. Aydın, <sup>2</sup>B. Ülkü, <sup>2</sup>G. Aktuğlu, <sup>3</sup>U. Özbek.

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi DETAE Genetik Anabilim Dalı,

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Miyelodisplastik sendrom (MDS) multipotent kök hücrenin, tüm miyeloid hücre dizilerinin kantitatif ve kalitatif anomalileri ve kemik iliği yetmezliği ile birlikte gittiği edinsel klonal hastalıktır. MDS'ye yol açan nedenler çok açık olmamakla beraber hastalığın gelişiminde bazı genetik ve konjenital anomalilerin, radyasyon ve kimyasal maddelere maruz kalmanın rolü üzerinde durulmuştur. Benzen metabolitlerine uzun süre maruz kalmanın bazımaligniteler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. NAD(P)H: kuinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) enzim aktivitesi hücreleri benzen metabolitlerinin etkilerinden korur ve NQO1 enzim aktivitesinin eksikliğinde hematotoksisite ve lösemi oluşabildiği düşünülmektedir. NQO1 benzen metabolitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan kuinonların detoksifikasyonunda görevli bir enzimdir. Bu enzimi kodlayan gendeki polimorfizm cDNA'nın 609. nükleotidinde C\_T baz değişimine ve bu da NQO1 proteinin 187. kodonunda prolinlerin değişimine sebep olur. C609T alleli için homozigot olanlarda NQO1 enzim aktivitesi yoktur, heterozigot olanlarda ise azalmış aktivite söz konusudur. Çeşitli lösemi tipleri ile oksidatif strese ve çevresel karsinojenlere genetik yatkınlık yaratan fonksiyonel polimorfik enzim varyantları ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Bu çalışmada NQO1 C609T polimorfizminin ortaya

çıkardığı azalmış ya da tamamen kaybolmuş NQO1 enzim aktivitesi ile MDS gelişimi ilişkisinin araştırılması amaçlandı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve MDS tanısı olan 27 hasta ve 197 sağlıklı birey İ.Ü. DETAE, Genetik A.B.D. Laboratuvarında NAD(P)H: kuinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) C609T polimorfizmi açısından PCR-RFLP yöntemi ile incelendi. Yapılan genotipleme sonucunda 27 hastanın 11'i CC (%41), 13'ü CT (%48), 3'ü TT (%11) genotipine sahipken, 197 sağlıklı bireyin 110'u CC (%55.8), 78'i CT (%39.6) ve 9'u (%4.6) TT genotipine sahipti. Allel sıklığı açısından ise MDS gurubu için T alleli: % 35, C alleli % 65 ve sağlıklı gurup için T alleli %24.2, C alleli % 75.8 olarak hesaplandı. Sağlıklı ve MDS gurupları arasında kıyaslamada riskli T alleli hastalarda daha yüksek oranda görülmekle birlikte, yapılan X2 analizinde genotip (p=0.26) ve allel (p=0.11) sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çeşitli çalışmalarda lösemi alt tipleri ile NQO1 gen polimorfizmi arasında lösemi gelişimi açısından ilişki gösterilmiştir. MDS gelişimi ile NQO1 enzim varyantı ilişkisinin ortaya konulabilmesi için örnek sayısının artırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Oral

### MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİK BULGULARI:

<sup>1</sup>G. Kadıköylü, <sup>2</sup>V. Yükselen, <sup>3</sup>H. Yaşa, <sup>1</sup>A. Ö. Karaoğlu, <sup>1</sup>Z. Bolaman.

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Aydın,

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Aydın.

Myeloproliferatif hastalıklarda (MPH) ülser, portal hipertansiyon gelişimine bağlı özafagus varisleri ve trombositlerin fonksiyon bozukluğu nedeni ile gastrointestinal sistem kanamaları sık görülmektedir. Bu çalışmada MPH olan 19 kadın 11 erkek toplam 30 hastada (yaş ortalaması 57±16, yaş aralığı 31-83, hastalık yaşı 35±33 ay) endoskopik bulgular, Helikobakter pylori (HP) sıklığı ve trombotik olaylara çeşitli parametrelerin etkisi araştırıldı. Hastaların 15'inde esansiyel trombositoz (ET), 7'sinde kronik myelositer lösemi (KML), 5'inde polisitemia vera (PV) ve 4'ünde agnogenik myeloid metaplazi (AMM) vardı. Hastaların 11'inde (%37) tromboz (5'inde

serebrovasküler, 2'sinde portal ven ve koroner arter, 1'inde kavernoöz sinüs, derin ven, ölü doğum), 19'unda (%63) trombositoz, 14'ünde (%47) hipertansiyon saptandı. Ultrasonografide hastaların 20'sinde (%67) splenomegali, 13'ünde hepatomegali (%43), 2'sinde (%7) kolelitiazis, birinde (%3) parankimal böbrek hastalığı, portal ven trombozu, karaciğerde hemanjiomatozis vardı. Endoskopik olarak 8'inde (%27) antral gastrit, 7'sinde (%23) alkalin reflü gastrit, 5'inde (%17) atrofik gastrit, 2'sinde (%7) enterogastirik reflü, birer hastada (%3) erozif gastrit, pangastrit, yüzeysel gastrit, duodenal ülser, kardiada erozyon, erozif bulbit, özofagus varisi ve normal bulgular bulundu. CLO testi 14 hastada (%47) pozitif. Hasta grupları, trombositoz olan ve olmayanlar, tromboz olan ve olmayan gruplar arasında nda yaş, hastalık yaşı, trombotik olaylar, ultrasonografik ve endoskopik bulgular, HP sıklığı bakımından fark yoktu (p>0,05).

## Oral

### GRANÜLOSİTİK SARKOM: 25 OLGU NEDENİYLE KLİNİK VE HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLER:

S. Paydaş, S. Zorludemir, U. Dişel, S. Yavuz, B. Şahin, M. Ergin, İ. Tuncer.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı, Adana.

Granülositlik Sarkom (GS) miyeloproliferatif veya miyelodisplastik sendromlara eşlik eden veya bunlara öncelik eden ekstramedüller immatür miyeloid hücrelerden oluşmuş tümördür. İzole olgularla bu sendromlara öncelik eden olgularda tanısız zorluklar, genel olarak ise yönetimsel zorluklarla kötü prognozlu bir klinik entitedir. Burada 1988 ile 2003 yılları arasında kliniğimizde izlenen 25 GS olgusu sunulmuştur. Olguların K/E oranı 14 /11 ve yaşları 16 ile 70 arasındadır. 15 olguda AML, 7 olguda KML, 2 olguda MDS ilişkili iken 1 olguda GS izole olarak saptanmıştır. AML subtiplerinden M4 baskın ise de M1 ve M2 de saptanmıştır. Olgulardan biri allogeneik kök hücre transplantasyonu sonrası Kİ remisyonda iken ortaya çıkan ve kalp de dahil multipl odaklarda GS gelişen bir olgudur. Bir olgu ise ATRA içeren kemoterapi ile idame tedavisi sırasında plevrada GS saptana bir APL olgusudur. Dört olguda 3, 5, 6 ve 24 ay önce GS lokalizasyonuna ait semptom ve bulgular saptanmıştır. GS lokalizasyonları göz, over, testis, kalp, böbrek, lenf nodu, kemik, plevra, abdominal dev kitle, dişeti,

uterus ve pelvik kitledir. İzole olgularda ilk tanı anında genellikle NHL tanısı verilmişse de iyi bir klinik-patolojik iletişim ile GS tanısı konulmuştur. Histopatolojik incelemede rutin morfoloji yanı sıra lizozim, miyeloperoksidaz, CD68, pan T, pan B ve LCA boyaları ile tanı netleştirilmiş ve diğer klinik entiteler ekarte edilmiştir. Bu özel incelemelerden en fazla pozitif olarak saptanan lizozimdir. 2 olguda tanı FNA ile konulmuştur. Tedavide altta yatan hastalığı yanı sıra gereken olgularda lokal radyoterapi ve/veya cerrahi de uygulanmıştır. Allogeneik transplantasyon sonrası GS gelişen olguda GVL geliştirmek amacıyla DLİ verilmiş ilkinde gelişmemesi üzerine ilk uygulamadan 3 hafta sonra DLİ tekrarlanmış ve interfereon alfa eklenmiştir. Grade I GVHH gelişen bu olgu halen takip edilmektedir. Sekiz olgu 1-6 ay arasında kaybedilmiş olup 7 olgu 1, 15, 12, 5, 21, 12, 8 ve 27 aydan beri izlenmektedir. İki olgu izlemeden çıkmıştır, en uzun süre yaşayan olgu KML'ye eşlik eden olgu olup GS tanısından sonra 8 yıl yaşamıştır. Nedeni tam olarak bilinmeyen, CD56 gibi bazı adezyon moleküllerinin patogeneizde rolü olduğu ileri sürülen bu klinikopatolojik entitede immunsupresyonun da rolünün olduğunun bilinmesi ve ayrıca allogeneik kök hücre transplantasyonundan sonra da görülmesi nedeniyle transplant sayısı arttıkça GS olgularının da daha fazla artacağı kuşkusuzdur. Bu nedenle bu tablonun iyi bilinmesi ve gerek patogenetik gerekse tedavi yaklaşımlarının daha iyi hale getirilmesi için bu konudaki çalışmaların artırılması gerekmektedir.

## Oral

### **KRONİK MYELOPROLİFRATİF HASTALIĞI OLAN 50 OLGUNUN TANI ANINDAKİ SİTOGENETİK İNCELEME SONUÇLARI:**

<sup>1</sup>G. T. Sucak, <sup>2</sup>G. Oğur, <sup>1</sup>K. Acar, <sup>1</sup>M. Yağcı, <sup>1</sup>K. Yamaç, <sup>1</sup>R. Haznedar.

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji BD, <sup>2</sup>Gen-Med Genetik Hastalıklar ve Prenatal Tanı Merkezi.

Kronik myelositik lösemi dışındaki kronik myeloproliferatif hastalıklarda çok çeşitli kromozom anormallikleri görülmekle beraber bu sitogenetik anormalliklerden hiçbirisi bu hastalıklara özgü değildir. Değişik kromozomlarda saptanan çeşitli kromozom anormalliklerinden ancak bir kısmının prognostik önemi vardır. Bu çalışmada kasım 1995 ve mayıs 2003 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji klini-

ğinde polisitemia vera, idiyopatik myelofibrozis ve esansiyel trombositemi tanısı alan toplam 88 olgudan tanı anında kemik iliği materyalinden GTG bantlama yöntemi ile sitogenetik incelemesi yapılan 50 olgunun (21 polisitemia vera, 16 idiyopatik myelofibrozis, 13 esansiyel trombositemi) sonuçları sunulmuştur. Sitogenetik incelemesi yapılan olgulardan 49'unda (%98) metafaz elde edilmiştir. Tüm olguların 5'inde (%10) klonal sitogenetik bulgu saptanmıştır. 3 (%6) olguda ise normal sitogenetik bulgu tanımı için gerekli olan en az 10 metafaz elde edilemedi. Polisitemia vera'lı olguların 2'sinde (%9.5), idiyopatik myelofibrozis'li olguların ise 3'ünde (%18.8) kromozom anormallığı tespit edilmiştir. Esansiyel trombositemi'li olgulardan hiçbirisinde anormal karyotip tespit edilememiştir. Polisitemia vera tanısı alan olgularda görülen anormal sitogenetik bulgular 46XY t(2;11) (p21;q23) [15] ve 45XX, del (20) [20] idi. İdiyopatik myelofibrozis tanısı olan 3 hastada tespit edilen sitogenetik anormallikler ise 46XY [10]/46 XY, der (7), add(7q) [6] / 46XY, t(7;17) [1], 46 XY [7] / 46XY int del(5)(q13;q14) [9], ve 46 XX [11]/46XX, del (20q) (q11;q13) [9], idi. Olgularımızda literatürde belirtilen olgulara göre daha düşük oranda sitogenetik anormallik saptanmıştır. Ancak literatürde tanımlanan olguların önemli bir kısmı P32 dahil olmak üzere çeşitli sitotoksik ajanlar ile tedavi edilmiş olgulardır. Tanı anında elde edilen sitogenetik veriler incelendiğinde klonal kromozom anomalisi oranları sonuçlarımıza benzer oranlar göstermektedir. Bundan öte hastaların sitotoksik bir ilaç almadan veya sadece flebotomi ile izlendiği durumlarda bile zaman içerisinde yeni sitogenetik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Polisitemia vera'da tespit ettiğimiz t(2;11) (p21;q23) daha önceden literatürde bildirilmemiştir. Ancak bu translokasyonda etkilenen bölgeler olan 2p21 ve 11q23 bölgesini ilgilendiren translokasyon ve delesyonlara kronik myeloproliferatif hastalıklarda rastlanmaktadır. Önemli bir kısmı Rusya'nın Çuvaşistan bölgesinde yaşayan ailevi benign polisitemili olgularda 11'ci kromozomun q23 bölgesinin hastalıktan sorumlu lokus olduğu saptanmıştır. Polisitemia vera olgusunda tespit etmiş oldu ğumuz 11q23 lokusundaki translokasyon bu yönden de ilginçtir.

## Oral

### **HODGKİN VE NON-HODGLİN LENFOMALI HASTALARDA THİOTEPA-MELFALAN-CARBOPLATİN (TMCB) VE**

## İFOSFAMİD-CARBOPLATİN-ETOPOSİD ( İCE) REJİMLERİ İLE OTOLOG PERİFERİK STEM CELL TRANSPLANTASYONU SONUÇLARI:

<sup>1</sup>S. Dinçer, <sup>1</sup>A. Oymak, <sup>1</sup>Ö.Özdel, <sup>1</sup>N. Çelik, <sup>1</sup>Z. çelik, <sup>2</sup>T. Fen, <sup>1</sup>S. İsmailova, <sup>1</sup>V. Hüseyinov.

<sup>1</sup>Ankara Numune Hastanesi Kemik İliği Nakli Merkezi, Azerbaycan Sağlık Bakanlığı Merkezi Klinika Hastanesi Hem, Onkoloji Kliniği ve KİT merkezi,

<sup>2</sup>Ankara Onkoloji Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara.

Lenfoid maligniteli 42 hastaya (NHL=14,HL=28) TMCb ve ICE rejimleri ile 19/02/00-12/05/03 tarihleri arasında OPSCt uygulandı.TMCb rejimi Non-Hodgkin lenfomalı10 hastaya(NHL-TMCb grubu),Hodgkin lenfomalı 22 hastaya(HL-TMCb grubu) uygulandı. Non-Hodgkin lenfomalı4 hastaya(NHL-İCE grubu), Hodgkin lenfomalı 6 hastaya(HL-İCE grubu) İCE rejimi uygulandı..Mobilizasyon rejimi olarak HL grubunda (n=28) ve NHL grubunda (n=14)Cyc+Eto rejimi uygulandı. Mobilizasyonda G-csf dozları HL grubunda 10 mcg/kg/g(n=17),16 mcg/kg/g(n=11); NHLgrubunda10mcg/kg/g(n=5),16 mcg/kg/g(n=9) olarak uygulandı. Mobilizasyon-toplama arası süre NHL grubunda 12(10-14)gün,HL grubunda 12(10-14)gün;Aferez sayısı NHL grubunda 2(1-4)gün,HL grubunda 2(1-5)gün olarak gerçekleşti.İnfüze edilen ortanca CD34+sayıları NHL-TMCB grubunda 4,89 (2,8513,36) x106/kg, NHL-İCE grubunda 14,75(13,3615,72)x106/kg, HL-TMCB grubunda 6,35(3,0231,07)x106/kg, HL-İCE grubunda 12,15 (4,93-13,9) x106/kg idi. Tüm gruplarda ortanca engrafman günü +10.(8-14) gün olarak gerçekleşti.Post-transplant takipte NHL- TMCB grubunda 1hasta grade IV CVS ve renal toksisite nedeniyle +6. gün ex oldu, pretransplant primer refrakter olarak değerlendirilen 1 hasta progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. NHL-İCE grubunda 1 hasta posttransplant nüks olarak değerlendirildi.HL-TMCB grubunda 1 hasta +2.günde suisid,1 hasta +80.günde sepsis,1 hasta +9.günde cardio-pulmoner arrest nedeniyle ex oldu ;10 hasta remisyonda,9 hasta nüks olarak , HL-İCE grubunda 5 hasta remisyonda,1hasta nüks olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak TMCb ve İCE protokolleri için HL ve NHL lı hastalarda karar vermek için erkendir ve vaka sayılarının artırılmasına ihtiyaç vardır.

### Oral

## HODGKİN LENFOMA OLGULARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEĞİNDE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ: İBN-İ SİNA DENEYİMİ:

E. S. Koytak, E. A. Soydan, M. Arat, P. Topçuoğlu, Ö. Arslan, M. Beksaç, O. İlhan, A. Uysal, N. Konuk, M. Özcan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.

Giriş ve Amaç: Ototolog kök hücre desteğinde yapılan yüksek doz tedavi nüksetmiş ya da primer refrakter Hodgkin hastaları için artık standart tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada biz merkezimizde, 11 yıldır otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) desteğinde yüksek doz tedavi (YDT) uygulanmış olan Hodgkin hastalarının özelliklerini ve izlem sonuçlarını vermeyi amaçladık. Hastalar ve Metod: Aralık 1992 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında kliniğimizde OPKHN eşliğinde YDT verilen Hodgkin lenfomalı (HL) 11'i kadın, 20'si erkek, ortalama yaşları 32 (16-54) olan toplam 31 hasta retrospektif olarak incelendi. Bir hastaya çift nakil uygulanmıştı. Sonuçlar: Histopatolojik olarak değerlendirilebilen hastaların 15'i nodüler sklerozan, 11'i mikst selüler, biri lenfositten fakir HL idi. Tanı sırasında verilerine ulaşılabilen hastaların klinik olarak 12'si evre 4, 10'u evre 3 ve 5 hasta evre 2 HL idi. Kullanılan YDT tedavi rejimleri ICE (10 hasta), CVB (9 hasta), CTM (9 hasta), BEAM (2 hasta), MELBU (1 hasta) ve BU-CY (1 hasta) idi. On beş hasta kemosenitif relaps, 7 hasta kemorefrakter relaps, 5 hasta primer refrakter, 3 hasta sekonder refrakter ve 1 hasta aktif hastalık durumunda YDT aldılar. Yaşayan hastaların ortalama takip süresi 32,9 ay (1,8-70,9) idi. YDT + OPKHN sonrası 14 hasta tam remisyona, 6 hasta parsiyel remisyona girdi; 5 hastada cevap alınmadı, üç hasta nakil sonrası rejime bağlı toksisite (kardiyak, GIS ve fungal infeksiyon) nedeniyle erken dönemde kaybedildi. Üç hasta ise takip dışı kalmıştır. Takip edilen 25 hastanın 10'u kaybedildi. Hastaların kaybedilme nedenleri; 5 hastada hastalık nüksü, 1 hastada intihar, dört hastada ise refrakter seyre bağlı gelişen komplikasyonlar idi. Yirmi olgudan 9'unda (%45) relaps gelişti. Tahmini 3 yıllık ya-şam süresi kemosenitif hastalarda % 59 ve kemorefrakter hastalarda %49 dur. Genel sağ kalım süresi sırasıyla ortanca 35 ay (0,1 -69,7) ve 12 ay (0,3- 70,9) idi (p=0,91). Yorum: Kendi serimizde OPKHN ve YDT sonrası genel sağ kalım avantajı sağlanmaktadır. İleri evre Hodgkin hastalığında OPKHN ve YDKT ile sadece kemosenitif olgularda değil, kemorefrakter

olgular da uzayan sağ kalım elde edilebilmektedir.

## Oral

### **TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARINDA İŞINLANMA, LÖKOSİTTEN ARINDIRMA VE SAKLAMA SÜRELERİNİN TROMBOSİT AKTİVASYONU VE APOPTOZA ETKİLERİNİN `FLOW` SİTOMETRİK İNCELENMESİ:**

C. Adıgüzel, M. Sönmezoğlu, D. Argon, T. Akdeniz, E. E. Demiralp, M. Bayık.

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hematolojiİmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul.*

Trombosit konsantreleri rutin kan bankası saklama koşullarında trombosit depolanma hasarı denilen değişiklikler gösterir. Trombositler in vitro saklama koşullarında 5-6 gün beklemesi ile biyolojik aktivite ve canlılıklarında kaybolur. Ve apoptozun morfolojik bulguları ortaya çıkar. Diğer taraftan transfüze edilen trombositlerde bulunan lenfositler ve bunlardan salgılanan sitokinler graft versus host hastalığına neden olabilir. Bunu önlemek için uygulanan irradiasyon ve filtrasyon işlemlerinin trombosit depolanma hasarına ve apoptoza etkileri tartışmalıdır. Beş gün süresince depolanmış trombosit membranlarında CD62p ve Annexin V ekspresyonunu `flow` sitometri ile araştırdık. Onbeş aferez trombosit süspansiyonu Fenwall CS-3000+ aferez makinesi ile toplandı. Bunun yarısı filtre edildi, diğer yarısı filtre edilmeden saklandı. pH, CD62p ve Annexin V aseptik koşullarda filtre edilen ve edilmeyen, 0. gün 2500 cGy gama ışınıyla irradiye edilerek saklanan ve saklanırken test gününde (0-35. günler) aynı dozda irradiye edilen, ve irradiye edilmeyen trombositler çalışıldı. Filtre edilen ve edilmeyen gruplar arasında CD62p ve Annexin V değerlerinde anlamlı fark yoktur. Her iki grupta irradiye edilen trombositlerde CD62p ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulundu. Sıfırncı gün irradiye edilerek saklanan trombosit süspansiyonlarında başlangıçta yüksek olan aktivasyon 3. ve 5. günlerde irradiye edilmeyenlerle aynı düzeye indi. pH'lar ise 5.gün, 0. günden anlamlı olarak düşük bulundu. Lökosit azaltımı için filtre kullanım trombosit aktivasyonunu artırmadı. Çalışmamızda tek donörden aferez yoluyla toplanan trombositlere, filtre edilsin veya edilmesin, irradiasyon uygulanmasının trombosit fonksiyonlarını değiştiren etkilerinin olabileceği gösterildi.

Trombosit süspansiyonlarına irradiasyonunun aferez işleminin yapıldığı gün uygulanması daha az aktivasyona neden olacağı gösterildi.

## Oral

### **AFEREZ YOLUYLA ELDE EDİLMİŞ TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARININ, LÖKOSİTTEN ARINDIRILMALARI, İŞINLANMALARI VE SAKLAMA SÜRELERİNİN SERBEST RADİKAL OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİ:**

<sup>1</sup>D. Argon, <sup>2</sup>M. Yüksel, <sup>1</sup>C. Adıgüzel, <sup>3</sup>M. Sönmezoğlu, <sup>4</sup>A. S. Yalçın, <sup>1</sup>M. Bayık.

*<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Altunizade, İstanbul,  
<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Haydarpaşa, İstanbul,  
<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kan Bankası, Altunizade, İstanbul,  
<sup>4</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Altunizade, İstanbul.*

Trombosit süspansiyonları modern tıp pratiğinin vazgeçilmez unsurları arasına girmiştir. Özellikle de aferez tekniklerinin geliştirilmesi ile tek donörden büyük miktarlarda ve yoğun olarak toplanabilir hale gelen trombosit süspansiyonları aferez işleminin başlangıcından itibaren toplanma, filtrasyon, saklanma ve irradiye edilme işlemlerinin her aşamasında aktivasyon ve agregasyon riski ile karşı karşıyadır. Bu durum işlemin verimliliğini doğrudan etkilemektedir. Biz bu çalışmada daha önce trombosit süspansiyonlarında hiç çalışılmamış bir parametre olan serbest radikal oranlarını tayin ederek trombosit aktivasyon ve agregasyonunun önemli bir nedeni kabul edilen serbest radikallerin aferez yoluyla elde edilmiş trombosit süspansiyonlarının toplanma, filtrasyon, saklanma ve irradiye edilme aşamalarındaki rollerini inceledik. Çalışmamızda kullanılan trombositler aferez yoluyla 18 ayrı vericiden elde edildi ve iki eşit bölüme ayrıldı. Birinci grup lökosit firtresinden geçirildi ve lökositlerden arındırılmış grubu, ikinci grup ise filtre edilmeyerek lökosit zengin grubu oluşturdu. Her iki grupta yer alan trombosit süspansiyonları tekrar ikişer gruba ayrılarak bir kısmı gamma ışınlarına (25 gray, 513 saniye) maruz bırakıldı, diğerleri ışınlanmadı. Örnekler, bu çalışma için özel dizayn edilen saklamaya uygun 6'lı torba sisteminde saklandı. Bütün trombosit süspansiyonlarından işlemin yapıldığı gün ve takip eden üçüncü ve beşinci günlerde örnekler alınarak serbest radikal

düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. Bu amaçla süperoksit radikaline özgü olan lusigenin ve ayrıca hidrojenperoksit, peroksinitrit, hipoklorit ve hidroksil radikali gibi radikallere özgü olan luminol probundan faydalandı. Sonuç olarak lökositten arındırılmış trombosit süspansiyonlarında serbest radikal oranlarının lökosit zengin süspansiyonlara nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Dolayısıyla depolanma süresince lökoredüksiyonun yapılması durumunda serbest radikal oluşumunun göz önüne alınması gerektiği kanısına ulaştık. Ayrıca depolanma (saklanma) süresiyle de serbest radikal oluşumunun hem lökosit zengin hem de arındırılmış trombosit süspansiyonlarında anlamlı olarak arttığını gösterdik. Bu konuda da trombositlerin en optimum 0. ila 3. gün arasında verilmesinin uygun olacağı görüşünü benimsedik. Çalışmanın bir diğer amacı ise irradasyonun gerek lökosit zengin gerekse arındırılmış trombosit süspansiyonlarında olumsuz bir etkisinin olup olmadığının araştırılması idi. Çalışmanın sonucunda irradasyonun serbest radikal oluşumu açısından herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını, böylece transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı riskini etkin bir şekilde azaltan irradasyonun çekinilmeden yapılabileceğini gösterdik.

---

## Oral

### ORGANOFOSFAT İNTOKSİKASYONLARININ TEDAVİSİNDE İNSAN PLAZMASI:

M. Güven, M. Sungur, B. Eser, İ. Sarı, F. Altuntaş, M. Çetin, A. Ünal.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi, Hematoloji BD., Kayseri.*

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Organofosfat (OP) intoksikasyonlarının tedavisinde kullanılan atropin ve oksimler, bazı olguların morbidite ve mortalitesinin azalmasında yetersiz kalırlar. İnsan plazması potansiyel asetilkolinesteraz kaynağıdır. Bu çalışmada, organofosfat intoksikasyonu nedeni ile yatırılan hastalarda insan plazmasının AChE düzeylerine olan etkisini araştırdık. **METHOD:** Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gevher Nesibe Hastanesi, Yoğun bakım Ünitesi (YBÜ) nde gerçekleştirildi. Çalışmaya OP intoksikasyonu nedeni ile hastaneye başvuran 28 hasta alındı. Hastalara, hipersekresyon kontrol altına alınuncaya kadar atropin uygulandı. Atropinizasyon bulguları oluşuktan 24 saat sonra ise kesildi. Günlük 4 gr dört doza bölünerek veri-

len pralidoksim, Sağlık Bakanlığında temin edildi fakat her zaman bulunamadı. Taze donmuş plazma, pralidoksim alan 9 hastaya ve pralidoksim almayan 1 hastaya verildi. Plazma tedavisi 8 hastada 2. günde, bir hastada ise Intermediate Sendrom (IMS) sonrası başladı. Tedavi öncesi ve sonrası AChE düzeyleri düzeyleri ölçüldü. Hastanın atropin ihtiyacı kayboluncaya kadar günlük iki torba plazma (300-400 ml/torba) verildi. Çalışma Tıp Fakültesi Etik Komite'de kabul edildi. Ayrıca hasta ve hasta yakınlarının onayı alındı. **SONUÇLAR:** Onyediyedi hasta pralidoksim, 8 hasta 2.gün sonrası pralidoksim+ plazma, bir hasta Intermediate Sendrom geliştikten sonra yalnız plazma, bir hasta yalnız atropin ve bir hasta ise atropin+plazma aldı. Pralidoksim alan hastaların %29.4 (5/17) ünde IMS gelişirken, plazma alan hastalarda IMS gelişmedi (0/8). Pralidoksim alan grupta mortalite oranı %11.8 iken plazma alan grupta %0 idi. Atropin+plazma alan bir hasta da IMS gelişmedi ve tedavi süresinin sonunda hasta hayatta kaldı. Verilen ortalama plazma miktarı  $4.9 \pm 3.5$  torba idi. İnsan plazması AChE düzeyleri  $39944 \pm 538.1$  IU/L idi. Verilen iki torba plazma AChE düzeylerinde  $414.0 \pm 85.6$  IU/L artış sağladı. **TARTIŞMA:** OP intoksikasyonunda insan plazması AChE düzeylerini artırabilir. Plazma+atropin ve/veya pralidoksim tedavisi atropin+pralidoksim tedavisine göre daha efektif görünmektedir. Ayrıca bu yaklaşım IMS gelişmesini önleyerek mortaliteyi etkileyebilir. Bu nedenlerden dolayı, plazma tedavisi OP intoksikasyonu tedavisinde önerilebilir. Bununla birlikte, bu bulgular yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

---

## Oral

### DİREKT VE İNDİREKT COOMBS TESTİ POZİTİF HASTALARDA 3 FARKLI ABSORBSİYON-ELUSYON TEKNİĞİ İLE ALLOANTİKOR VE OTOANTİKOR AYIRIMI:

Z. Gulbas, M. O. Akay, B. Sezer.

*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Kan Merkezi, Eskişehir*

Direkt ve indirekt coombs testi pozitif olan hastalarda serumdaki antikorların otoantikormu yoksa alloantikormu olduğu hastaya kan transfüzyonu yapılabilmesi için çözümlenmesi gereken bir sorundur ve bunun için farklı absorbsiyon-elusyon yöntemleri önerilmektedir. Çalışmamızda, direkt ve indirekt coombs testi pozitif olan 11 olguda

otoantikör -alloantikör ayırımı için ısı, bromelin, papain ile absorpsiyon-elusyon yöntemlerini araştırdık. Isı elusyonu hiçbir olguda başarılı olmazken, bromelin ile 4 olguda başarı sağlandı ve beş olguda da sadece otoantikör olduğu alloantikör olmadığı gösterildi. Bromelin ile başarılı olunamayan 3 olguda ise papain ile başarılı olundu ve bu olgularda otoantikora ilaveten alloantikör mevcuttu ve anti E ye karşı idi. Bulgularımız absorpsiyon-elusyon testi kullanılarak otoantikör ve alloantikör ayırımında en iyi papainin sonrada bromelinin kullanılabilceğini göstermiştir.

---

## Oral

### **SAĞLIKLI VERİCİLERDE ÇİFT DOZ TROMBOSİT AFEREZİNİN NÖTROFİL TROMBOSİT KOMPLEKS OLUŞUMU VE NÖTROFİL AKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ:**

A. U. Bilgin, İ. Karadoğın, F. G. Yılmaz, F. E. Özel, B. Kaşkaval, L. Ündar.

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya.*

Normal sağlıklı kişilerin sistemik dolaşımında %25 düzeylerine varan oranlarda nötrofil-trombosit kompleks (NTK)lerine rastlanmakta ve bu oran trombosit ve/veya nötrofil aktivasyonuna yol açan herhangi bir uyarının varlığında belirgin olarak artmaktadır. Literatürde kardiyopulmoner bypass, hemodiyaliz gibi aferez işlemleri sırasında hemostatik parametrelerde değişiklikler meydana geldiğini gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda giderek tercih edilen bir yöntem haline gelen tek bir vericiden çift doz trombosit toplama (double tromboferez) işleminin vericinin nötrofil fonksiyonları ve NTK oluşumu üzerine etkisini gösteren bir çalışma ise bildiğimiz kadarı ile yoktur. Bu çalışmada yaşları 21 ila 49 arasında değişen (ortanca: 31) 22 erkek trombosit vericisinde farklı marka ve modeldeki (Haemonetics MCS+, n: 12, Fresenius AS.TEC 204, n: 10) iki aferez cihazı ile double trombosit toplama işleminin invivo NTK'leri ve nötrofil aktivasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Donörlerin periferik kan örnekleri aferez işleminde hemen önce, sonra, 1. gün ve 7. günde alınmış ve örnekler tam kan yöntemi ile akış sitometresinde çalışılmıştır. Fresenius AS.TEC 204 ve Haemonetics MCS+ ile gerçekleştirilen double tromboferez işlemlerinin vericilerde hem NTK'lerinin yüzdesinde (42b+ nötrofil) hem de her bir nötrofile bağlanan trombositlerin sayısında anlamlı bir artışa

neden olduğu bulunmuştur. CD62L (L-selektin) molekül yoğunluğunda Haemonetics ile yapılan işlemlerde anlamlı bir değişiklik olmazken Fresenius cihazı anlamlı azalma saptanmıştır. CD11b/CD18, CD50 ve CD54 ortalama florasan yoğunluklarında ise aferez işlemleri ile değişiklik tespit edilmemiştir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda Fresenius AS.TEC 204 ve Haemonetics MCS+ ile gerçekleştirilen double tromboferez işlemlerinin NTK oranlarında anlamlı bir artışa yol açtığı bulunmuştur. Ek olarak Fresenius AS.TEC 204 cihazı hafifte olsa nötrofil aktivasyonuna yol açmıştır. NTK'lerinin inflamasyon ve trombozda önemli role sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte aferez sırasında meydana gelen bütün bu değişikliklerin klinik önemi tam olarak bilinmemektedir.

---

## Oral

### **TİP-I HELLP SENDROMLU HASTALARDA POSTPARTUM PLAZMA DEĞİŞİMİ: MORTALİTE ORANINI AZALTIYOR MU?**

B. Eser, R. Coşkun, İ. Sarı, F. Altuntaş, M. Güven, M. Sungur, İ. S. Serin, M. Çetin, A. Ünal.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi, Hematoloji BD, Aferez Ünitesi.*

**GİRİŞ ve AMAÇ:** HELLP sendromu, hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma ve trombositopeni ile karakterizedir. Bu çalışmada, bir veya daha fazla risk faktörü olan HELLP sendromlu hastalarda postpartum plazma değişiminin mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. **METHOD:** Çalışma için iki grup belirlendi. 2000-2002 yılları arasında taze donmuş plazma ile postpartum tek veya çok sayıda plazma değişimi tedavisi uygulanan 23 HELLP sendromlu hasta grup-I'i oluştururken, 1993-1999 yılları arasında konservatif olarak tedavi edilen 26 HELLP sendromlu hasta ise kontrol grubu olarak alındı (Grup-II). Grup I'deki tüm işlemler Fresenius AS cell separator cihazında gerçekleştirildi. Tüm hastalar tek veya çok sayıda risk faktörüne sahipti (trombosit sayısı <50.000/mm<sup>3</sup>, LDH düzeyi>1.400 U/L veya AST düzeyi>150 U/L). Çalışmada kullanılan başlıca takip parametreleri maternal komplikasyonlar ve mortalite oranı idi. İstatistiksel karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. **SONUÇLAR:** Ortanca yaş, başlangıç LDH düzeyi, platelet ve hemoglobin düzeyi yönünden her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Normal LDH düzeyi veya trombosit sayısına ulaşıncaya kadar günlük 40 ml/kg plazma değişimi yapıldı. Ortanca beş



aferez işlemi (1-26) gerçekleştirildi. Kontrol grubunda mortalite oranı 23.1 iken, çalışma grubunda hiç ölüm gözlenmedi. Hastaların sınıflandırılmasında Martin ve ark.`nın önerdiği kriterler kullanıldı (Tip-I; trombosit <50.000/mm<sup>3</sup>, Tip-II; 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>, Tip-III; 100.000-150.000/mm<sup>3</sup>). Tüm ölümler Tip-I kontrol grubu hastalarında meydana gelirken, mortalite oranı çalışma grubundaki hastalardan yüksek bulundu (p<0.005). Mortalite nedenleri enfeksiyon, beyin ödemi ve ARDS idi. Her iki grup arasında diyaliz ihtiyacı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (%17.4 vs %23). TARTIŞMA: Çalışmamız, yüksek riske sahip, özellikle Tip-I HELLP sendromlu, hastalarda plazma değişimi tedavisinin mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, Tip-I HELLP sendromlu ve diğer yüksek riskli hastalarda plazma değişimi tedavisinin standart tedaviye eklenebileceğini düşünmekteyiz.

---

## Oral

### **ABO UYUMSUZ ALLOJENEİK HEMAPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE STANDART DOZ VE İNDİRGENMİŞ DOZ HAZIRLIK REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI:**

P. Topcuoglu, M. Arat, T. Bulakbası, E. A. Soydan, Y. Özer, Ö. Arslan.

*Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Nakli ve Kan Merkezi Ünitesi.*

Hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıklarda allojeneik periferik hemapoietik kök hücre nakli (APHKN)`nin kemik iliği nakline göre avantajı yanı sıra, son yıllarda erken dönem transplantasyon ile ilişkili morbitide ve morbite açısından avantaja sahip olduğu düşünülen myeloablatif olmayan hazırlık tedavileri ile APHKN gündeme gelmektedir. Solid organ transplantasyonlarından farklı olarak ABO kan grubu uyumsuzluğu APKHN yapılmasında herhangi bir kontrendikasyon teşkil etmemektedir. ABO uyumsuzluğu olanlarda indirgenmiş doz hazırlık tedavileri ile APKHN sonrası artmış geç tip hemoliz ve fatal seyir bildirilmektedir (BMT 2001; 28:315-321, Transfusion 2002; 42: 1293-1301). Ancak infüzyon öncesi eritrosit deplesyonu veya plazma azaltılması gibi işlemler gerektirmektedir. Bu çalışmada amacımız merkezimizde indirgenmiş dozda hazırlık tedavisi ile APHKN yapılan hastalarda alıcı ve verici ABO kan grubu uyumsuzluğu saptanan 10 hasta ile benzer özellikte

myeloablatif hazırlık tedavisi ile APKHN yapılan 10 hastada akut veya kronik hemoliz ve saf eritroid seri aplazisi gibi immunoematolojik komplikasyonlar ve erken dönem transplantasyon üzerine etkisini geriye dönük olarak karşılaştırmaktır. Hasta özellikleri tabloda görülmektedir. Her iki grupta da hem erken hem de geç hemoliz bulgusu saptanmadı. Hastaların kan grubu takip süresi her iki grupta benzerdi (Standart doz APKHN grubunda ortanca 189 güne karşın indirgenmiş doz APKHN grubunda 155 gün, p=0,247). Miyeloablatif grupta tüm olgularda kan grubu verici tipine döndüğü saptanırken, indirgenmiş dozda hazırlık tedavisi alanlarda minor kan grubu uygunsuzluğu sahip 2 olguda 111 ve 194 takip günlerinde kan grubu dönüşümü saptanmadı. Her iki hasta halen moleküler olarak mikst kimeriktir. Yalnızca major kan grubu uygunsuzluğu olan myeloablatif hazırlık tedavisi ile AML 1.tam remisyonunda APHKN yapılan bir olguda +66.gün gelişen soğuk antikor gelişimini takiben hemoglobin ve retikülosit sayısında ciddi düşüş, yapılan incelemelerinde saf eritroid aplazi gelişmiştir. Altı seans plazmaferez ve rekombinant eritropoietin desteği ile düzelmeyi takiben `geriye dönük` gruplama da +128 günde, `ileriye dönük` gruplama da +150.günde kan grubu alıcı tipine dönmüştür. Her iki grupta da eritrosit transfüzyon ihtiyacı benzer olduğu saptanmıştır. ABO/Rh uyumsuzluğu APHKN sonrasında erken dönem komplikasyonlar üzerinde olumsuz etkisi gözlenmemiştir. Bu konudaki kesin yanıt randomize çalışmalarla verilebilir.

---

## Oral

### **ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARININ HEMOGLOBİN İÇERİKLERİNE GÖRE RASYONEL KULLANIMI TRANSFÜZE EDİLEN ÜNİTE SAYISINI AZALTIR:**

Ö. Arslan, S. Toprak, M. Arat, Y. Kayalak.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kan Merkezi ve Aferez Ünitesi, Ankara.*

AMAC: Eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu ünite sayısından çok ünitenin Hb miktarı dikkate alınarak yapılmalıdır. Ancak pratikte torbalar Hb içerikleri açısından standart değildir ve özellikle düşük hacimli üniteler transfüzyon için kullanıldığında bu problem daha belirgin hale gelmektedir. Bu çalışmada 500ml tam kandan elde edilmiş ES`ları Hb içerikleri dikkate alınarak hastalara

transfüze edilmiş, böylece uygulanan transfüzyon sayıları azaltılmaya çalışılmıştır. MATERYAL ve METOT: 51 hasta çalışmaya alındı. Hastaların median yaş ortalaması 38 (16-69) ve E/K oranı 28/23 idi. Hastaların tanuları akut lösemi (38), lenfoma (11) ve MM (2) idi. Hastalara ES transfüzyonu istemi yapıldığında klinisyenlerden hastanın aktüel vücut ağırlığı (AVA), aktüel ve hedeflenen Hb değerlerini de kan merkezine bildirmeleri istendi. Kan Merkezimizde kullanmakta olduğumuz Kan Bankacılığı Yazılım programını (Hemosoft, versiyon 2.0) kullanarak, transfüzyon öncesi bu bilgilerle hastanın total kan hacimi hesaplandı ve hastanın istemindeki 2Ü ES istemi stoğumuzdan en uygun ve yüksek Hb içerikli ürünler seçilerek 1Ü'ye düşürülmeye çalışıldı. Transfüzyondan 2 saat sonra hastaların Hb değerleri kontrol edildi. Hastaların AVA ve median transfüzyon öncesi Hb değerleri sırasıyla 64 kg (40-100) ve 7.3 g/dL (5.6-9.8) idi. BULGULAR: Toplam 51 hastaya 104Ü ES isteminde bulunuldu. İstemlerden 49(%96.1) unda 2Ü, 2 (%3.9) inde ise 3Ü ES talep edilmekte idi. İstemlerden %62.7 sinde (32/51) Hemosoft programı yardımıyla kan istemi sayısını azaltacak olan ES stoklarımızdan bulundu. Bunun sonucunda hastaların %41.2 sine 2Ü ve %58.8 ine 1Ü ES transfüzyonu yapıldı. Toplam olarak 104Ü isteme karşılık hastalara 72Ü ES transfüzyonu yapılarak %30 (72/104) oranında tasarruf sağlandı. Transfüzyon öncesi hedeflenen Hb miktarı median 9.3 g/dL (range, 7-11.3) olup, hastaların %96.6 (range, 73.8-124.2) sinda bu hedefe ulaşıldı. SONUÇ: ES'larının Hb içeriklerine bakılarak transfüzyon politikasının yönlendirilmesi transfüzyon sayılarında azalma sağlayabilmektedir. Bu yaklaşımdan yararlanabilecek hasta sayıları sınırlı görülse de Hb içeriklerine göre ünitelerin seçimi rasyonel bir yaklaşımdır.

## Oral

### **-80°C`DE SAKLANAN OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE DESTEĞİNDE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA HEMATOPOETİK DÜZELMEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER:**

Ü. Ergene, S. Çağırğan, A. Dönmez, M. Pehlivan, C. Acarlar, A. Güngör, M. Tombuloğlu.

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir.*

Otolog periferik kök hücre transplantasyonu (OPKHT) hematolojik malign hastalıklarda yaygın kullanım alanı bulan etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Hematopoetik kök hücre ürünleri transplantasyona kadar genellikle -196 derecede saklanması karşın, -80 derecede de belirli bir süre hücrelerin yeterli viabilitesini koruyarak saklanabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada -80 derecede saklanan ürünlerin infüzyonu ile hematolojik malign hastalığı olan 90 hastada uygulanan 91 OPKHT`nda (28 MM, 25 NHL, 12 HH, 20 AML, 6 ALL) nötrofil ve trombosit engraftmanına etki eden faktörler (yaş, cinsiyet, infüze edilen MNH ve CD34+ hücre sayısı, tanı-transplant arası süre, aferez sayısı, ürünü saklama süresi, posttransplant büyüme faktörü başlama günü, tanı, uygulanan hazırlama rejimleri) geriye dönük olarak araştırılmıştır. Çalışmaya performans durumu ECOG 0-2 ve değerlendirme için yeterli kayıtlı verileri olan hastalar alınmıştır. Hastaların 52'si erkek, 39'u kadın olup, medyan yaş 40 (14-68) dir. Tanı ile transplantasyon arası geçen süre medyan 9 (2.3- 84.4) aydır. Medyan 3 (1-7) aferez ile toplanan 7.7x108/kg (2.26-21.9) MNH ve 11.47x106/kg (1.14132.48) CD34+ hücreden oluşan ürünler transplanta kadar geçen sürede -80 C`da saklanmış; hazırlama rejiminden sonra (MM`da 200mg/m2 melfalan, akut lösemilerde BuCy, NHL ve HH`da BEAM ve BuVP16Cy) hastalara reinfüze edilmiştir. İnfüze edilen CD34+ hücre miktarı 1 hasta dışında tüm hastalarda >2.5x106/kg`dır. Posttransplant nötrofil engraftmanı oluşuncaya kadar tüm hastalara büyüme faktörü uygulanmıştır. Nötrofil engraftmanı(>500/ $\mu$ L) medyan 10 (7-19), trombosit engraftmanı(>20000/ $\mu$ L) 13. (0-104) günlerde oluşmuştur. Tek değişkenli analizde nötrofil engraftmanını olumlu yönde etkileyen faktörler olarak CD34+ hücre sayısı (>10x106/kg), tanı-transplant arası süre (>1 yıl), hazırlama rejimi (BuCy`e karşı BEAM); trombosit engraftmanını etkileyen faktörler olarak CD34+ hücre sayısı (>7x106/kg), tanı(akut lösemiler ile karşılaştırıldığında MM) ve büyüme faktörü başlama günü (>2. gün) bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise, tek değişkenli analizde nötrofil engraftmanını etkileyen faktörler anlamlılığını yitirirken; trombosit engraftmanını etkileyen faktörlerden sadece infüze edilen CD34+ hücre miktarı (>7x106/kg) anlamlılığını devam ettirmiştir (p=0.005). Sonuç olarak, değişik hematolojik malign hastalıklarda uygulanan OPKHT`nda hematolojik düzelmeye açısından en belirleyici faktörün infüze edilen CD34+ hücre düzeyi olduğu; 2.5x106/kg`ın üzerinde CD34+ hücre infüzyonunun nötrofil ve trombosit engraftmanı için yeterli olmasına karşın 7x106/kg üzerindeki

miktarların trombosit engrafmanını olumlu yönde etkileyebileceği söylenebilir.

## Oral

### **ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SEYRİNDE GELİŞEN METOTREKSAT TOKSİSİTESİ VE METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T GEN POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ:**

<sup>1</sup>S. K. Beşışık, <sup>1</sup>Y. Çalışkan, <sup>2</sup>N. Gürses, <sup>2</sup>M. A. Sayitoğlu, <sup>2</sup>N. Cine, <sup>1</sup>D. Sargın, <sup>2</sup>U. Özbek.

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Kemik İliği Ünitesi,*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Genetik ABD., İstanbul.*

Metotreksat (MTX), etkinliğini büyük ölçüde dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek gösteren bir sitostatiktir. Metabolitleri, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) olarak bilinen 5-10 metilentetrahidrofolatın (MEFH4), 5-MEFH4'e dönüşümünü katalizleyen enzimi inhibe eder. MTHFR gen polimorfizmlerinden C677T ile ortaya çıkan enzimlerin özgül aktivitesi, doğal tipine göre daha düşüktür. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN) MTX, CsA ile birlikte başlıca graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi tedavisini oluşturmaktadır. Bu çalışmada allojenik HKHN yapılmış 53 hastada MTHFR C677T gen polimorfizmi ile MTX toksisitesi ilişkisi araştırıldı. Yöntem: Çalışmaya hematolojik hastalıklarından dolayı HLA doku grubu tam uygun vericilerden 37 çevre kanı kaynaklı ve 16 kemik iliği kaynaklı HKHN yapılmış alıcılar dahil edildi. Hazırlama rejiminde sıklıkla busulfan ve siklofosamid kombinasyonu kullanıldı. Hastaların hepsinde antimikrobiyal profilaksi ve GVHH profilaksisi (CsA ve kısa süreli MTX) aynı idi. Nakil sonrası dönemde dönemde MTX toksisitesi olarak engrafman süresi ve sindirim kanalı toksisitesi değerlendirildi. Bu amaca yönelik olarak hastalar engrafman olana kadar veya +28. güne kadar izlendi. Sindirim kanalı toksisitesini belirlemeye yönelik olarak oral mukozit derecesi yaygın olarak kullanılmakta olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oral mukozit derecelendirme sistemine göre belirlendi. Ayrıca serum bilirubin düzeyleri izlendi. Genotipleme HKHN öncesi saklanmış kemik iliği örneklerinden PCR-RFLP analizi ile yapıldı. Sonuçlar: Hastaların erkek kadın oranı 36:17 (%68/%32) olup ortalama yaş 31.4 (16-51) idi. Tabloda MTHFR C677T genotipleri ve

toksisite bulguları gösterilmiştir. Dördüncü derecede (ağır) mukozit gelişimi ile C677T gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.16). T ve C alel sıklığının sırasıyla %32 (33/106) ve %69 (73/106) olduğu ve C aleline sahip hastalarda dördüncü derecede oral mukozit gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı bulundu (p=0.046). Diğer MTX toksisitesi bulguları olarak serum bilirubin düzeylerindeki değişiklik ve engrafman günleri ile C677T gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.47). Yorum: Ulrich ve arkadaşları yetersiz folat düzeyi olan bireylerde MTHFR geni T alelinin risk artırıcı etkisinin ortadan kalktığını ve bozulmuş DNA metilasyonunun da bu etkiye katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Wetherilt ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterildiği gibi ülkemizde yaygın şekilde vitamin-ve folateksikliği bulunmaktadır. Bulgularımız folat düzeyi düşük bireylerde MTHFR, 677T alelinin MTX toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olabileceğini göstermektedir. Daha yüksek sayılı ve homojen hasta grubu ile çalışmamızın sürdürülmesi bu hipotezin ortaya konmasını sağlayacaktır. Çalışmamızın Türkiye'deki HKHN hastalarında MTHFR gen polimorfizmi çalışmalarına öncülük edeceğini düşünüyoruz.

## Oral

### **P-SELEKTİN GLİKOPROTEİN LİGAND-1 (PSGL-1) POLİ MORFİZMLERİNİN ÜLKEMİZDEKİ SIKLIĞI VE ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNDA TROMBOZ İLE İLİŞKİSİ:**

<sup>1</sup>R. Küçükçaya, <sup>2</sup>M. İnanç, <sup>3</sup>V. A. Kharghan, <sup>3</sup>J. A. Lopez, <sup>1</sup>Y. Pekçelen.

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İstanbul,*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD, İstanbul,*

<sup>3</sup>*Baylor College of Medicine, Thrombosis Research Unit, Houston, Texas, USA.*

Antifosfolipid sendromunda (AFS) tromboz gelişme mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Son çalışmalarda antifosfolipid antikorlarının endotel hücrelerini aktive ettiği, endotel üzerinde P-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığı ve bu mekanizmanın tromboz gelişimine katkısı olabileceği gösterilmiştir. P-selektin başlıca aktive endotel hücreleri ve trombositler üzerinde ekspresyonu olan bir adezyon molekülüdür. İnflamasyonda ve trombozda lökositlerin aktivas-

yon alanına çekilmesinde önemli rol oynar. P-selektinin lökositler üzerindeki major ligandı PSGL-1'dir. PSGL-1 bir homodimerdir. P-selektin bağlayan kısmı tekrarlı dizilerden oluşan bir müsin benzeri yapıyla plazma membranından ayrılır. Müsin benzeri bölgenin 3 allelli bir uzunluk polimorfizmi mevcuttur: A alleli 16 tekrarlı (en uzun), B alleli 15, C alleli 14 tekrarlıdır (en kısa). Bu bölgenin homozigot (BB ve CC) bireylerde kısalması veya heterozigot (AB, AC, BC) bireylerde ligand bağlanma bölgesinin yapısının değişmesinin P-selektin ile PSGL-1 arasındaki afiniteyi etkileyeceği ve tromboz eğilimine neden olacağı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada PSGL-1 polimorfizmlerinin ülkemizdeki sıklığı ve AFS'da tromboz gelişimine katkısı incelenmiştir. Hastalardan bilgilendirilmiş onay alınarak venöz kandan DNA elde edilmiş, PSGL-1 polimorfizmi PCR ile belirlenmiştir. Normal popülasyonda (n=120) genotip sıklıkları AA için %66.7, AB için %24.2, BB için %5, AC için %4.2; allel sıklıkları A alleli için %80.8, B için %17.1, C için %2.1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın ikinci bölümünde AFS'lu 69 hasta (arteriyel ve/veya venöz trombozlu 48 hasta ve en az 3 yıllık takipte tromboz geliştirmemiş 21 hasta) incelenmiştir. Tromboz geliştirmemiş AFS'lu hastalarda PSGL-1 genotip sıklıkları AA için %80.9, AB için %9.5, BB için %4.7, AC için %4.7; allel sıklıkları A için %88, B için %9.5, C için %2.3 olarak bulunmuştur. Trombozlu hastalarda ise PSGL-1 genotip sıklıkları AA için %62.5, AB için %33.3, BB için %4.1; allel sıklıkları A için %79.1, B için %20.8 olarak bulunmuştur. Genotip sıklıkları incelendiğinde AB allel sıklığının trombozlu AFS grubunda, trombozsuz gruba kıyasla anlamlı olarak artmış olduğu görülmektedir (33.3-9.5, p=0.038, x2). Bu sonuçlar AB genotipinin AFS'da tromboz gelişiminde katkısı olabileceğini düşündürmektedir. C allelinin trombozlu AFS grubunda hiç tespit edilememesi dikkat çekici bulunmuştur. Bu gözlemlerin doğrulanabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren gruplarla çalışılması ve değişik PSGL-1 genotiplerinin P-selektin ile bağlanma afinitelerinin araştırılması gereklidir.

---

## Oral

### ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARIN SPONTAN DÜŞÜKLERDEKİ ROLÜ:

<sup>1</sup>B. Payzin, <sup>1</sup>S. Çeneli, <sup>1</sup>F. Topçugil, <sup>1</sup>M. Sonbahar.

<sup>1</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup>. İç Hastalıkları Kliniği ve Hematoloji Birimi.

Antifosfolipid antikor (AFL) sendromu, lupus antikogulanının varlığına ya da yüksek antikardiyolipin antikor (AKA) düzeyine biri veya daha fazlası eklenen arteriyel/venöz tromboemboli, artmış fetal kayıp ve trombositopeni ile tanımlanır. Fetal kayıp gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Antifosfolipid antikorlar genel gebe popülasyonunda %5'in altında olmakla beraber, tekrarlayan fetal kayıp gösteren gebelerin %1638'sinde bulunmaktadır. AFL sendromu olan gebelerde koagülasyonun aktivasyonu artmıştır ve bu sendromu olan gebelerde görülen düşüklerin yarıya yakını ilk trimestirde olmaktadır. Çalışmamızın amacı spontan düşüğü olan ve olmayan gebelerde LAK ve AKA varlığının rolünü araştırmaktır. Grup1'de spontan düşüğü olan 40 gebe (ortanca yaş: 27, yaş aralığı:19-38), Grup2'de kontrol olarak düşük yapmamış 34 gebe (ortanca yaş:26, yaş aralığı:18-37) bulunmaktaydı. İki grup arasında yaş bakımından anlamlı fark yoktu (p=0,3). Ortalama gebelik haftası (Grup1'de 26 ±10,1 hafta ve Grup 2'de 23,1±10,4 hafta) olarak ta anlamlı fark bulunmadı (p=0,2). Ortalama gebelik sayısı ise Grup1'de anlamlı olarak Grup2'dekinden yüksek bulundu (sırası ile 3,9±2, 2,1±1,3, p<0,001). Grup1'deki gebelerin %57,5'i bir kez, %32,5'i iki kez, %10'u 3 kez düşük yapmıştı. Ortanca 1. düşük gebelik haftası: 10 (5-20 hafta), ortanca 2. düşük gebelik haftası: 10 (4-14 hafta), ortanca 3. düşük gebelik haftası: 16 (10-27 hafta) idi. Ortalama albumin düzeyi Grup1'de 3,8±0,4 ve Grup2'de 3,7±0,6 gm/dL, ortalama kreatinin düzeyi Grup1'de 0,6±0,1 ve Grup2'de 0,6±0,0 mg/dL idi. Gruplar arasında ortalama serum albumin ve kreatinin düzeyleri arasında fark yoktu (her ikisi için p=0,32). Tablo1'de grupların protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), fibrinojen, d-dimer düzeyi, ATIII, protein C, proteinS, faktör VIII aktivitesi ve trombosit sayısı sonuçları gösterildi. Pıhtılaşma temeline dayanan LAK tarama/ LAK doğrulama testleri sonucu göre Grup1'de 1 gebede (%2,5) LAK olumlu bulunurken diğer grupta olumlu LAK bulunan gebe yoktu. AKA testi ELISA yöntemi ile çalışıldı. Yüksek AKA IgA ve AKA IgM düzeyi hiçbir gebede bulunmazken yüksek AKA IgG düzeyi Grup1'deki 2 gebede (%5) ve Grup2'deki 1 (%2,9) gebede saptandı. Ancak iki grup arasında LAK olumluluğu ve yüksek AKA IgG düzeyleri anlamlı fark göstermedi (sırasıile p<0,32 ve p<0,89). Sonuç olarak çalışmamızda spontan düşüğü olan LAK varlığının ve AKA yüksekliğinin rolünü gösteremedik.

---

## Oral

## ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NE BAŞVURAN KİŞİLERDEKİ SERUM VİTAMİN B12 DÜZEYİ REFERANS ARALIK ANALİZİ:

M.Yılmaz, G. Özet, M. Aylı, S. Dağdaş, Z. Akı, A. G. Aköz, S. B.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara.

Normal DNA sentezinin gerçekleşmesi için gerekli olan vitamin B 12, homosisteinden metioninin sentezinde ve tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerinden gelen metil malonil CoA`nın izomerizasyonunda rol almaktadır. Vitamin B 12 eksikliği megaloblastik aneminin en yaygın nedenidir. Laboratuvar şartlarında vitamin B 12 serum düzeyinin tespiti çeşitli immünoenzimatik yöntemlerle yapılabilmektedir. Ülkemizde kullanılan bu yöntemlerin kitleri yurt dışı orjinaldir ve vitamin B 12 için öngörülen referans aralık değerleri 180-900 pg/ml arasındadır. Fakat bu referans değerler baz olarak alındığında yapılan vitamin B 12 analizlerinin sonuçlarında Türk toplumunda büyük oranda düşük sonuçlarla karşılaşmaktadır. Bu olguların büyük çoğunluğu laboratuvar ve klinik olarak irdelendiğinde ise anemi bulguları saptanamamaktadır. Buradan yola çıkarak Türk toplumunun vitamin B 12 düzeyi için referans aralık belirlenmesinin gerekli olacağını saptadık. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve anemisi olmayan Hb, MCV, MCH değerleri normal sınırdaki olan 1000 kişinin ve Kan Bankasına başvuran 120 sağlıklı donörün vitamin B 12 serum düzeylerine Beckman Coulter Access İmmünoassay Sistem`de baktık. Elde ettiğimiz sonuçların SPSS programında nonparametrik metod kullanarak akümülatif dağılım grafiğini çıkardık. Alt ve üst % 2,5 atılmaları yaparak referans aralığımızı 118-635 pg/ml olarak tespit ettik. Sonuç olarak 180-900 pg/ml olan vitamin B 12 referans aralığının Türk toplumu için 118-635 pg/ml olarak modifiye edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Batı toplumuna oranla ortaya çıkan bu farklılığın toplumumuzdaki beslenme alışkanlığı ve hayvansal orjinli gıdaların tüketiminin daha az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

### Oral

## AÜTF KÖK HÜCRE NAKLİ ÜNİTESİNDE 2003 BÜTÇE UYGULAMA

## TALİMATNAMESİ SONRASINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI:

<sup>1</sup>A. Azap, <sup>2</sup>P. Topçuoğlu, <sup>1</sup>A. Yeşilkaya, <sup>2</sup>M. Arat, <sup>1</sup>O. Memikoğlu, <sup>3</sup>Ö. Akan, <sup>1</sup>H. Kurt, <sup>2</sup>H. Akan, <sup>1</sup>E. Tekeli.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara,

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Ankara,

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı.

Giriş: Kök Hücre Nakli Üniteleri (KHNU), yapılan nakil işlemi sonrası uzamış aplaziye bağlı nötropenik ateş nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanların yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığı ünitelerdir. Amaç: Bilindiği üzere 01 Şubat 2003`te yürürlüğe giren Bütçe Uygulama Talimatnamesi antibiyotik uygulamasında belli kurallar ve kısıtlamalar getirmiştir. Çalışmanın amacı, talimatnamenin ünitemizde antibiyotik kullanımını ne yönde etkilediğinin araştırılmasıdır. Materyal-Metod: Bütçe Uygulama Talimatnamesinin hastanemizde etkin bir şekilde uygulanmaya başladığı 1 Mart 2003 tarihinden 4 ay önceki (1 Kasım 2002-28 Şubat 2003) ve 4 ay sonraki (1 Mart 2003-30 Haziran 2003) dönemde, ünitemizde takip edilen hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarında uygulanan antibiyotik tedavileri, uygunluk, doz ve süre bakımından karşılaştırılmıştır. İstatistik yöntemi olarak lojistik regresyon analizi ile ki kare ve Fisher kesinleme testi uygulanmıştır (STATA 8.0, USA). Bulgular: Talimatnameden önceki 4 ayda KHNU`de takip edilen ve nötropenik ateş gelişen hasta (birinci grup) sayısı 10, sonraki 4 ayda tedavi edilen ve nötropenik ateş gelişen hasta (ikinci grup) sayısı 25`tir. Hastaların 22`si erkektir. Hastaların 17`sine allojeneik periferik kök hücre (PKH), 6`sına allojeneik kemik iliği, 12`sine otolog PKH nakli ve yüksek doz kemoterapi uygulanmıştır. Birinci grupta yer alan hastaların yaş ortalaması 38.2 (21-61), ikinci grupta yer alanların yaş ortalaması 38.6`dır (p=0.92). Birinci grupta hasta başına düşen antibiyotik gün sayısı 33.4, ikinci grupta ise 19.4`tür (p=0.036). Uygunluk açısından değerlendirildiğinde, ikinci grupta antibiyotik kullanımının birinci gruba göre daha uygun olduğu gözlenmiş olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (Odds ratio: 5, emniyet aralığı: 0.9-26.4, p=0.059). Sonuç: Şubat 2003 tarihli Bütçe Uygulama Talimatnamesi hastanemizde etkin bir şekilde uygulamaya girdikten sonra başlayan AÜTF Hematoloji BD ve Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD işbirliği çerçevesinde, KHNU`de antibiyotik kullanımında azalma gözlenmiş, uygun antibiyotik kullanımı öncesine oranla daha fazla bulunmuş ancak istatistiksel

anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anlamlı farklılığın olmaması, talimatnameden önce de ünitemizde nötropenik ateşli hastaların uluslar arası kabul görmüş uzlaşma raporları rehberliğinde tedavi edilmesine bağlanmıştır.

---

## Oral

### **YÜKSEK VOLTAJLI ELEKTRİK NAKİL HATLARININ HEMATOLOJİK MALİGNİTELER İLE İLİŞKİSİ:**

C. Boğa, H. Özdoğu, N. Taşdoğan.

*Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi,*

Hematoloji. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek voltajlı enerji nakil hatlarından kaynaklanan manyetik alanların karsinogenik etkilerine işaret etmektedir. Bu ilişkinin olduğunu ifade eden literatürdeki mevcut yedi epidemiyolojik çalışmanın dördü hematolojik maligniteler ve lösemiler ile ilgilidir. 1996-2002 yılları arasında multiple myeloma tanısı alan, yaşları 49-99 arasında, 8'i erkek toplam 15 olgu, kronik lenfositik lösemi tanısı almış, yaşları 47-80 arasında, 7'si erkek toplam 16'olguda, kronik myelositer lösemi tanısı almış, yaşları 39-79 arasında, 5 i erkek toplam 7 olgu, myelodisplastik sendrom tanısı almış, yaşları 42-90 arasında, 4'ü erkek toplam 7 olguda, ve akut lösemi tanısı almış, yaşları 22-69 arasında 8 olguda 50 Hz manyetik alanın rolü araştırıldı. Manyetik alan kaynağı olarak yüksek voltajlı elektrik güç hatları seçildi. Manyetik alanın retrospektif olarak hesaplanması enerji dağıtım şirketinin ellerindeki dökümanlara göre yapıldı. Belirtilen yıllarda evleri 30 kV ve daha yüksek voltajlı enerji direklerine 500 metreden fazla yakın olanlar, Adana İl Sağlık Müdürlüğü'nün 112 acil ambulans hizmetleri için hazırladığı iki noktalı haritada (1:10000 ölçekli) işaretlendi. Bilgisayar programındaki kayıtlardan mesafeler hesaplandı. Kümülatif olarak 0.2-0.39 mikro Tesla yılı olarak manyetik alana maruz kalanların yaş ve cinslerine göre insidansları belirtildi. Sonuçta, hematolojik malignitesi olan ve manyetik alana maruz kalan toplam olgulardan en yüksek insidans multiple myelomada saptandı. Bu gözlemler, yüksek gerilim hatlarının yarattığı manyetik alanların hematolojik maligniteler ile ilişkisi yönünden ülkemizde de geniş epidemiyolojik çalışmaların planlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

---

## Oral

### **DENİZ: DÜNYA POPÜLASYONLARINDAKİ $\beta$ -TALASEMİ ALLEL SIKLIKLARI VERİTABANI:**

<sup>1</sup>G. O. Tadmouri, <sup>1</sup>R. İ. Gülen, <sup>2</sup>P. Perrin, <sup>3</sup>A. N. Başak.

<sup>1</sup>Fatih Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Biyoinformatik Birimi, İstanbul, Türkiye,

<sup>2</sup>C.G.M.C. UMR 5534 - Université Claude Bernard - Lyon I, Villeurbanne cedex, Fransa,

<sup>3</sup>Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

1966-2003 yılları arasında yayınlanmış olan makalelerden en az 300'ü  $\beta$ -talasemi mutasyonlarının dünya popülasyonlarındaki dağılımını incelemektedir. Bu bilgiler genellikle farklı ülkelerde yayınlandığı için, bunlara ulaşmak araştırmacılar için her zaman kolay olmamaktadır. Bu nedenle, dünyadaki  $\beta$ -talasemi allel dağılımını içeren bir elektronik veritabanı ağı kurmayı hedefledik, ve buna Yunancadaki thalassa'yı çağrıştırsın diye Deniz adını verdik. Deniz veritabanı'nın şeması ilişkisel ve hiyerarşik sistemlerin avantajlarını bir araya getirmektedir. Bu veritabanında  $\beta$ -talasemi mutasyonları sıklıklarının ayrıntılı istatistikleri tablo şeklinde verilmiştir ve çoklu- sürekli bağlantılar veritabanına esneklik sağlamaktadır. Veritabanı halen 32.000'den fazla  $\beta$ -talasemi kromozomu ile ilgili ayrıntılı istatistiksel bilgi içermektedir, bunların dünya popülasyonlarına göre dağılımı şu şekildedir: Amerikalılar (%2), Avrupalılar (%42), Araplar (%10) ve Asyalılar (%46). Bu çalışma çerçevesinde, 61 ülke ya da etnik grupta görülen toplam 219  $\beta$ -globin mutasyonuna ait bilgiler Deniz veritabanına yüklendi ve coğrafi durumlarına özgün veritabanları şeklinde düzenlendi. Özellikle bu amaç için dizayn edilmiş skriptler kullanılarak her bir mutasyonun sıklığı dünya, kıta ve ülke/etnik grup bazında otomatik olarak hesaplandı. Deniz çeşitli mutasyonlar ile ilgili literatür incelemelerini sunacak olan "Beta-Talasemi" (BeThA) veritabanı ve bu çalışmada yararlanılan bibliyografiye erişimi sağlayacak olan referans veritabanı ile tamamlandı. Deniz'e halen Fatih Üniversitesi Biyoinformatik Birimindeki BioBase Server üzerinden (<http://biobase.fatih.edu.tr>) ve standart bir World Wide Web browser aracılığı ile erişilebilir. Deniz veritabanı yeni yayınlanan literatür ve ziyaretçilerinin önerileri doğrultusunda güncellenmektedir.

---

## Oral

### **TÜRKİYE'DE $\beta$ -TALASEMİ: EPİDEMİYOLOJİSİ, MOLEKÜLER YAPISI VE EVRİMİ:**

<sup>1</sup>İontek Ltd. Şti., İstanbul,

<sup>2</sup>Fatih Üniversitesi Biyoloji Bölümü, Bioinformatik Ünitesi, Büyükkçekmece, İstanbul,

<sup>3</sup>Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul.

Bu çalışma çerçevesinde Türkiye`de  $\beta$ -talaseminin moleküler patolojisini tanımlamak amacı ile birbiri ile kan bağı olmayan 795  $\beta$ -talasemi ve HbS kromozomu incelendi. Deneysel yaklaşım, Akdeniz ülkelerine özgü 18 ASO (alele-specific oligonucleotide) probu ile dot-blot hibridizasyonu, DGGE ve DNA dizi analizi yöntemlerini içeriyordu. IVS-I-110(G-A) Türkiye`de en sıklıkla görülen  $\beta$ -talasemi mutasyonudur (%39.3). IVS-I-110`u IVS-I-6 (T-C; %10.1), FSC-8 (-AA; %5.5), IVS-I-1 (G-A; %5), IVS-II-745 (C-G; %5), IVS-II-1 (G-A; % 4.7), Cd 39 (C-T, %3.8), -30 (T-A; %3.1) ve FSC-5 (-CT; %2.2) takip etmektedir. Sık görülen mutasyonların dışında 21 tane de nadir mutasyon bulunmuştur; bunların üçü ilk defa bu çalışma çerçevesinde tanımlanmıştır. Bu yeni mutasyonlardan biri  $\beta$ -globin geninin 3` UTR`ında (3` untranslated region) görülen 13 baz çiftlik delesyondur. Bu mutasyonun  $\beta$ -globin gen anlatımı üzerindeki etkisi araştırıldığında, bu delesyonun  $\beta$ -globin mRNA düzeylerini, mRNA`nın çekirdekte sitoplazmaya transportunu engelleyerek, düşürdüğü anlaşılmıştır. Bu yeni mekanizma,  $\beta$ -globin gen anlatımının düzenlenmesinde, 3`UTR`a bugüne kadar bilinenden daha önemli ve karmaşık bir işlev vermektedir. Türkiye`de  $\beta$ -talaseminin evrimini incelemek için 22  $\beta$ -globin gen mutasyonu içeren 204 kromozom, genin 5` bölgesinde bulunan dokuz SNP (single nucleotide polymorphism) ve çok değişken bir (AT)<sub>x</sub>Ty motifi açısından analiz edildi. Çalışma, IVS-I-110 mutasyonunun altı özgün sekans haplotipi ile birlikte görüldüğünü gösterdi. Bu bulgu, diğer Akdeniz ülkelerindeki sonuçlarla karşılaştırıldığında, IVS-I-110 mutasyonunun tek bir haplotip üzerinde oluştuğundan sonra, zamanla diğer haplotiplere geçtiğini düşündürmektedir. Mutasyonun kökeni büyük olasılıkla 9000-8000 yıl evvel Anadolu-Mezopotamya`ya ve neolitik çağa geri gitmektedir; Türkiye`deki diğer  $\beta$ -talasemi mutasyonları muhtemelen bu tarihten sonra oluşmuş ve M.S. 13. yüzyılda bugünkü yaklaşık sıklıklarına ulaşmışlardır.

## Oral

## YENİDOĞANLARDA ESER ELEMENT, MİNERALLER VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

## İLE HEMOSTATİK SİSTEMİN ET-KİLEŞİMİ:

E. Çomak, F. Öktem, G. Alsancak, N. Delibaş, H. Kaya, D. Canatan, İ. E. İlhan.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD, Biyokimya AD., Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Fen Edebiyat Fakültesi Kimya BD, Isparta.

Koagülasyon sisteminde yer alan faktörlerin sentezinde ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde, bazı metal iyonları ve lipoprotein metabolizması bileşenlerinin rolü olduğu bilinmesine rağmen, koagülasyon inhibitör proteinleri ile bu moleküllerin bağlantısı açık değildir. Özellikle fetüste sentez edilen bu parametrelerin fetal dönemdeki nutrisyonel eksikliklerden etkilenmesi olasıdır. Bu çalışmada eser element, mineral, lipid ve lipoproteinlerin matür ve prematür yenidoğanlarda hemostatik sistem moleküllerine olan etkileri araştırılmış, ayrıca annenin eser element ve mineral düzeyleri ile hemostatik sisteminin, bebeklerdeki etkileri de değerlendirilmiştir. Araştırmaya toplam 84 bebek ve anneleri dahil edildi. Bebeklerin umbilikal kordon kanı alınarak antitrombin III, protein C, protein S, fibrinojen, çinko (Zn), selenyum (Se), bakır (Cu), demir (Fe), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), fosfor (P), total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ile protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) çalışıldı. Doğumdan ortalama 24 saat önce aynı parametreler annede de belirlendi. Çalışma grubu üçe ayrıldı: <33 hafta (grup I), 34-37 hafta (grup II) ve >38 hafta (grup III). Grup I çalışma grubunun %20'sini, grup II %19'unu, grup III ise %61'ini oluşturuyordu. Tüm gruplarda çinko, kordon kanında; bakır ve selenyum düzeyi ise annede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup I`de bebeğin fibrinojen düzeyi ile annenin Mg ve Fe düzeyi arasında pozitif ( $r=1$ ) ve bakır arasında negatif ( $r= -0,9$ ) korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ). Grup II`de annenin Ca düzeyi ile aPTT, Mg düzeyi ile protein C arasında pozitif ( $r=0,5$ ) ve Fe düzeyi ile fibrinojen arasında negatif ( $r= -0,6$ ) korelasyon vardı ( $p<0,05$ ). Grup III`te annenin Ca değeri ile protein S ve protein C arasında, annenin Se değeri ile protein C arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). Grup I`de bebeğin bakır düzeyi ile bebeğin antitrombin III düzeyi ve annenin HDL, LDL ve kolesterol düzeyi ile bebeğin fibrinojeni arasında pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,01$ ). Grup III`te ise annenin bakır düzeyi ile bebeğin fibrinojen düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ( $R=0.9$ ). Bu bulgular anne ve bebekte mineral, eser element ve lipid ve lipoproteinlerin; özellikle

prematür bebeklerin koagülasyon sistemini etkilediğini göstermiştir. Farklı gruplarda anne ve bebeğin bakır seviyelerinin fibrinojen, protein S ve antitrombin III düzeyleri ile pozitif ilişkili olması, bu elementin yenidoğan hemostazında önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Mineral, eser element, lipid ve lipoproteinlerin, yenidoğan koagülasyon faktörlerinin yapı ve fonksiyonlarına olan etkilerini anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Oral

### **OTO TAMİRHANESİNDE ÇALIŞMAKTA OLAN ERKEK ADOLESANLARDA KAN KURŞUN DÜZEYİNİN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ:**

<sup>1</sup>M. K. Arslan, <sup>2</sup>M. Gültepe, <sup>1</sup>Ç. Arslan, <sup>1</sup>G. Alsancak, <sup>1</sup>N. Kişioğlu, <sup>1</sup>B. Tunç, <sup>1</sup>I. E. İlhan.

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD., İç Hastalıkları AD., Halk Sağlığı AD., Fen Edebiyat Fakültesi Kimya BD., Isparta, <sup>2</sup>Haydarpaşa Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya AD., İstanbul.

Kurşunun hematopoez sırasında özellikle hücre farklılaşması ve hemoglobın sentezinde anormallikler oluşturarak, hematolojik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Çinko protoporfirin ve delta aminolevulinik asit dehidratase (ALAD) düzeyleri ise kurşun toksisitesinin en iyi göstergeleri olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, oto tamirhanesinde çalışmakta olan 15-19 yaş arasındaki genç adölesanlarda kan kurşun düzeyinin tespiti ve bunun hematolojik parametreler üzerine olan etkisini araştırmak üzere yapılmıştır. Isparta Çıraklık Eğitim Merkezi'ne devam etmekte olan ve oto tamirhanesinde çalışan 85 öğrencinin tamamı ve demografik özellikleri uyumlu 100 öğrenci (kontrol grubu) çalışmaya alındı. Tüm çalışma ve kontrol gruplarında kan kurşun düzeyleri atomik absorpsiyon metodu ile, çinko protoporfirin düzeyi hematoflorometri ile, ALAD spektrofotometri, transferin reseptör düzeyi turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Ayrıca, tam kan sayımı ve protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı (TT), fibrinojen, D-dimer, protein C, protein S, antitrombin 3 düzeyleri çalışıldı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 17.2±1.0 ve çalışma yılı ortalaması 3.4 ±1.6, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 16.9±1.1 idi. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre baş ağrısı, halsizlik, ekstremitelerde uyuşma, baş dönmesi, karın ağrısı

şikayetleri daha yüksek oranda tespit edildi (p:0.004). Hem kurşun düzeyi hem de ALAD düzeyi çalışma grubunda (sırasıyla 7.6±3.9, 0.7±1.8) kontrol grubuna (sırasıyla 2.2±1.5, 0.2±0.2) göre daha yüksek bulundu (p:0.0001). Çinko protoporfirin düzeyleri çalışma grubunda yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Çalışma grubunun % 21'inde periferik yaymada bazofilik noktalanma görüldü. Gruplar arasında transferrin reseptör düzeyleri farklı bulunmadı. Hematolojik parametrelerden Protein C, Protein S ve antitrombin 3 ile kurşun düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla; r= 0,3 p=0,0001, r= 0,2 p=0,01, r= 0,4 p= 0,0001). Bu çalışma adölesan yaş grubunda literatürde yapılmış ilk çalışma olduğundan, hem erken yaşta iş hayatına atılmış çocuklarımızın eğitilmesi hem de sanayileşme sürecindeki ülkemizde tıp ve sanayi çevrelerinin dikkatine sunulması amaçlanmıştır.

## Oral

### **YENİ TANI HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE NÜTRİSYONEL STATUSUN BELİRLENMESİNDE SUBJEKTİF GLOBAL DEĞERLENDİRME:**

<sup>1</sup>S. K. Toprak, <sup>1</sup>T. Bulakbaşı, <sup>2</sup>Ö. Ü. Çiftçi, <sup>1</sup>E. A. Soydan, <sup>2</sup>S. Aydıntuğ, <sup>1</sup>M. Arat.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, <sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nutrisyon Ünitesi, Ankara.

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Pek çok solid tümör olgusunda olduğu gibi hematolojik maligniteli hastalarda da malnütrisyonun derecesi hem yaşam kalitesini ve hem de sağ kalımı etkileyen önemli kriterlerden birisidir. Bu nedenle hangi hastaların nütrisyonel risk altında olduğunun belirlenmesi, özellikle tanı ve tedavisinin çok dinamik bir süreçte planlanması gereken hastalıklar olan hematolojik maligniteler için önem kazanmaktadır. Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı servisine yatırılan hematolojik maligniteli 50 olgu SGD yöntemi ile değerlendirilmiştir. **OLGULAR:** Nisan-Haziran 2003 tarihleri arasında kliniğimize yatan yeni tanı hematolojik maligniteli olgular rastgele yöntemle seçilmişlerdir. Çalışmaya alınan olgulara ilişkin özellikler tablo 1'de belirtilmiştir. **YÖNTEM:** Klinikte yatan hastaların nütrisyonel durumunun belirlenmesinde kullanılan öznel bir değerlendirme yöntemi olan 'Subjektif Global Değerlendirme' tekniği ile



olguların nütisyonel durumu; iyi beslenmiş (A), orta ya da kuşku malnütisyon (B) ve malnütisyon (C) şeklinde derecelendirilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların, AÜTF Nütisyon Ünitesi tarafından, güncel yaş-boy ve kilosuna, son iki haftada ağırlık yitirip yitirmediğine, yeterli yemek yemesine engel olan sorunlarına, fiziksel aktivitesine, ateş ve stresin varlığına ve son fizik muayenesine göre SGD'si saptanmıştır. SONUÇ: AÜTF Hematoloji BD servisinde yatan 50 olgunun tanısirasındaki nütisyonel durumlarının değerlendirilmesi sonucu 26 olgu A, 19 olgu B ve 5 olgu da C olarak belirlenmiştir. Olgular tanularına göre nütisyonel durumu A olanlar ile B+C olanlar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (tablo II). Hastalık evrelerine göre SGD skorları arasında da anlamlı fark gözlenmemiştir. Buna karşın her iki grupta akut beslenme yetersizliğinin belirteçleri olan CRP, transferrin ve prealbümin sonuçları anlamlı farklı çıkmıştır (tablo II). Bu olguların tedaviye yanıtları ve bunun nütisyon durumuyla ilişkilendirilmesi amacıyla kliniğimize yatırılan hastaların subjektif global değerlendirilmesi analizleri, bu hastaların nütisyonel statusunun kemoterapi başarısına ve genel sağ kalıma etkisinin belirlenebilmesi için devam etmektedir. Hastalık tipi ve evresine göre SGD değerlendirmelerinde fark saptanmaz iken, SGD ile uyumlu nütisyonel laboratuvar parametre değişiklikleri vaka serimizde izlenmiştir.

## Poster

### ANJIOSARKOMAYI TAKLİT EDEN LÖKEMİA KUTİSOLGU SUNUMU:

<sup>1</sup>A. Didem Yalçın, <sup>1</sup>A. Keskin, <sup>2</sup>N. Çallı.

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları A.D.,  
<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi. Patoloji A.D., Denizli.

Lösemi hastalarında cilt bulgularına genellikle myelomonositik (FAB-M4) daha nadiren monositik (FAB-M5) tiplerde rastlanmaktadır. Lösemi hastalarında cilt bulguları lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı olarak gelişebileceği gibi enfeksiyonlara veya sekonder malignansilere bağlı olabilir. Cilt bulguları çok değişkendir. Kliniğimizde takip ettiğimiz 60 yaşındaki kadın hastada 8 ay önce baş, boyun ve gövdede kırmızı renkli, keskin sınırlı, kaşıntılı maküler lezyonlar, gözlerde şişlik, kızarıklık, yanma, batma şikayetleri başlamış. Bu şikayetlerle çeşitli hekimlere başvurup, anti-histaminik topikal ve oral preparatlar kullanmış. Bu tedavilerden fayda görmeyip şikayetleri progresyon göstermiş ve bunun üzerine hasta polikliniğimize başvur-

du. Hastanın fizik muayenesinde vital bulguları stabildi. Skalp, boyun ve gövdede kırmızı, keskin sınırlı infiltrate plak görünümünde cilt lezyonları, ekotropiyon, korneada hiperemi ve sol epitroklear 2x3 cm boyutunda lenfadenopati mevcuttu. Lezyon makroskopik görünümü ile anjiosarkomayı büyük olasılıkla düşündürüyordu. Hastanın laboratuvar incelemelerinde WBC:18X10<sup>9</sup>/L, Hb:8,7 gr/dl, Plt:86x10<sup>9</sup>/L, ESH:130 mm/h, LDH:742 IU/L saptandı. Hastanın lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal çalışmaları sonucu lösemik infiltrasyonla uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın orbita BT sonucu lösemik infiltrasyonla uyumluydu. Kemik iliği aspirasyonunda %98 blastik hücre saptandı. İmmünohistokimyasal çalışmalarla hastaya monositik (FAB-M5) lösemi tanısı konuldu. Daunorubicin ve cytosinearabioside tedavisi uygulandı. Birinci kür kemoterapi ardından cilt lezyonlarında regresyon saptandı. Lösemili hastalarda çok farklı natürde cilt bulgularına rastlamaktayız. Lösemi, cilt lezyonlarının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır.

## Poster

### AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ BİR OLGUDA RİNOSİ NUZAL ASPERGİLLOZ:

<sup>1</sup>T. Gürsel, <sup>1</sup>D. Aslan, <sup>1</sup>Z. Kaya, <sup>1</sup>G. Öztürk, <sup>2</sup>A. Kalkancı, <sup>3</sup>M. Yılmaz, <sup>1</sup>İ. Dursun.

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara,  
<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı.

Aspergilloz kemoterapiye bağlı uzun süre nötropenide kalan veya uzun süreli yüksek doz steroid alan maliyansili hastalarda sıklıkla görülen bir enfeksiyöz komplikasyondur. En çok sinuslar ve akciğerde yerleşen bu mikroorganizmanın fatalitesinin yüksek olması nedeni ile erken tanının önemi büyüktür. Akut lenfoblastik lösemi indüksiyon tedavisi sırasında tanı konulan rinosinuzal aspergilloz olgusunu sunmak istedik. B-ALL'li 16 yaşında kız hastada, indüksiyon tedavisi sırasında nötropenik ateş gelişti. On gün geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin sonunda ateş düştü ve kemoterapi başlandı fakat üç gün sonra ateş tekrar yükseldi. Burun tıkanıklığı, nefes almakta zorluk ve kanamalı postnazal akıntısı gelişti. Sinus tomografi ve manyetik rezonans

inceleme sinüzit olarak değerlendirildi. Nazal endoskopide sinus ağzında üzeri beyaz plakla kaplı yumuşak doku şişliği tesbit edildi. Bu dokudan alınan biyopside septalı hifler görüldü. Kültürde *Aspergillus fumigatus* üredi ve *Aspergillus fumigatus*'a özgül PCR (+) geldi. Amfoterisin B 5 mg/kg ve İtrokanazol 5mg/kg kombine tedavisine başlandı. Toplam 6 hafta süren tedavinin 3. haftasında tam yanıt alındı. Maliy niteli hastalarda gelişen sinüzit tablosunda aspergilloz düşünülmelidir. Lokal lezyonun erken tanısı ve tedavisi mortalitesi %60'lara kadar yükselen akciğer ve santral sinir sistemi tutulumunu önleyebilecektir.

## Poster

### AKUT LÖSEMİLİ VE MALİGN LENFOMALI HASTALARDA MYCOPLASMA PNEUMONIAE ENFEKSİYONU:

<sup>1</sup>S. Gözdaşoğlu, <sup>2</sup>D. Gerçekler, <sup>1</sup>Z. Uysal, <sup>1</sup>G. Fidan, <sup>1</sup>G. Yavuz, <sup>1</sup>M. Ertem, <sup>2</sup>A. Karaarslan, <sup>1</sup>Ş. Cin.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Ankara.

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

*Mycoplasma pneumoniae* kazanılan pnömonilerde görülebilen etken bakterilerden birisidir. Klinik olarak primer atipik pnömoni tablosu oluşturur. *Mycoplasma pneumoniae*'e bağlı primer atipik pnömoni sıklığı % 10-20 arasında görülmekte ve en sık 5-15 yaş arasında sonbahar ve kış aylarında saptanmaktadır. tarayabildiğimiz kadarıyla literatürde, kanserli hastalarda bu etkene yönelik çalışma yapılmamıştır. Yoğun kombine kemoterapi nedeniyle immün sistemin baskılandığı kanserli çocuklarda *mycoplasma pneumoniae* etkeni araştırıldı. Ankara üniversitesi tıp fakültesi, pediatrik hematoloji ve onkoloji bilim dallarında izlenen ve pnömoni tanısı alan akut lösemili ve malign lenfomali 14 olgu materyalimizi oluşturdu. Hastaların yaşları 6 ay-14 yaş arasında değişiyordu; 8'i kız, 6'sı erkekti. Polikliniğimize gelen, aynı yaş grubunda olan ve pnömoni tanısı alan toplam 29 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunun 14'ü kız, 15'i erkekti. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde *mycoplasma pneumoniae* igg ve *mycoplasma pneumoniae* igm antikör düzeyleri, rida screen *mycoplasma pneumoniae* igg ve igm r-biopharm lot: 02300 kitleri kullanılarak elisa yöntemi ile araştırıldı. İmmün sistemi baskılanmış

14 hastanın 2'sinde (% 14.3) ig m, 3 hastada ise (% 21.4) ig g düzeyleri pozitif bulundu. Kontrol grubunda 6 bireyde (% 20.6) ig m ve 7 bireyde de (% 24.1) ig g pozitifliği dikkati çekti. İmmün sistemi baskılanmış pnömonili hastalarda toplam *mycoplasma pneumoniae* sıklığı % 35.7, kontrol grubunda bu oran % 44.8 bulundu. Sonuç olarak malign hastalıklı pnömonili olgularda *mycoplasma pneumoniae* etkeni göz ardı edilmemelidir.

## Poster

### PEG ASPARAGİNAZIN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNE KATKISI:

<sup>1</sup>O. B. Zülfiyar, <sup>2</sup>S. M. Kayıran.

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Fatih, İstanbul,

<sup>2</sup>İstanbul Memorial Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Okmeydanı, İstanbul.

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde (ALL) kullanıma giren yeni ilaçlarla yapılan kombine kemoterapiler sonucunda gerek standart gerekse yüksek riskli olgularda %80'e yakın 5 yıllık hastaliksız sağ kalım sağlanabilmektedir. Bu ilaçlar arasında mevcut olan doğal E.coli ve *Erwinia asparaginazın* (ASP) yeni geliştirilen PEG (monometoksi polietilen glikol) formu da bulunmaktadır. PEG ASP; plazma yarı ömrünün uzun olması nedeniyle antitümör aktivitesi artmakta ve daha düşük doz kullanılmaktadır. Ayrıca doğal asparaginaz da bulunan antijenik uçları maskeleyebilmesi nedeniyle asparaginaza karşı oluşan nötralize edici antikörlerin oluşumunu azaltmaktadır. ALL'de gerek remisyon induksiyonu (yüksek riskli gruplarda konsolidasyon ve ara idamelelerde), gerekse intensifikasyon dönemlerinde tercih edilmekte ve induksiyonunun 7. veya 14.gününde alınan kemik iliği örneğinde daha yüksek oranda M1 veya M2 (<%25 blast olması) hali sağlayabilmektedir. Başarısına rağmen temin edilemediği zamanlarda PEG yerine (bir dozuna karşılık 6 doz) doğal ASP kullanılabilmektedir. Çalışmamızda hepsi yüksek riskli (ikisi 10 yaş üstü, dördü 2,5-6 yaşlarında olup lökosit sayıları >50 000/ $\mu$ l olan) 6 ALL olgusuna Ocak 2001'den itibaren PEG.ASP (Oncaspar(r) 3750 IU/ 5ml) kullanıldı. İlk olgumuzda doğal E.coli ASP'a karşı hiperglisemi geliştiği ve tekrarladığı için PEG.ASP kullanıldı ve bununla tedavi sorunsuz olarak tamamlandı. Beş olguya PEG remisyon induksiyonundan itibaren başlandı, ikisinde kürler sorunsuz olarak tamamlanırken biri kullanımını sür-