

XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi

23 - 28 Eylül 2004

2004 Volume 21 No 3 (Supplement)

Oral

143 İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGUSUNUN KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ CEVABI YÖNÜNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Murat Albayrak, ¹Özlem Şahin Balçık, ¹Zeynep Akı, ¹Ayla Gökme Aköz, ¹Funda Ceran, ¹Osman Yokuş, ¹Simten Dağdaş, ¹Meltem Aylı, ¹Gülsüm Özet

1 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Bu çalışmada hastanemizin hematoloji bölümünde 2001 ile 2004 yılları arasında İmmun Trombositopenik Purpura (İTP) tanısı ile izlenen 143 olgu, klinik seyir ve tedavi sonuçları yönünden geriye dönük olarak incelendi. Yaşları 15 ile 76 arasında (median yaş 37) değişen olguların 106'sı kadın (%74), 37'si erkek (%26) idi. Olguların başlangıç trombosit değerleri 1000/mm³ ile 25000/mm³ arasında değişmekte idi. Tedavi uygulanan 143 olgunun tümüne başlangıç tedavisi olarak 1mg/kg/gün dozu ile prednizolon başlandı. Tedavi uygulanan olguların 67'si (%47) steroide cevap verdi ve tam düzelme sağlandı. Olguların 42'si (%29) steroide bağımlı ve 34'ü ise (%24) steroide yanıtız idi. Steroide bağımlı veya yanıtız olan olguların 50'sine ise splenektomi yapıldı ve splenektomi sonrası 35 vakada (%70) tam düzelme sağlandı. 15 olguda (%30) ise cevap alınamadı. Steroide bağımlı ve yanıtız olan 10 olguda (%13) C14 Üre Nefes testi (+) bulundu. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi verildi ve takipte 4 olguda tam remisyon sağlandı. Yanıt alınamayan ve tedavi endikasyonu olan 14 olguya immunsüpresif tedavi başlandı.

Oral

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNDA KALITSAL TROMBOFİLİ NEDENLERİNİN TROMBOZ GELİŞİMİNE KATKISI

¹Reyhan Diz-Küçükkaya, ²Murat İnanç, ¹Yüksel Pekçelen

*1 İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji
2 İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Romatoloji*

Antifosfolipid sendromu (AFS) antifosfolipid antikorları (AFA) varlığında ortaya çıkan, hem arter hem de ven sisteminde trombozlar ve tekrarlayan düşüklükler ile seyreden bir durumdur. AFAnın endotel aktivasyonu, protein C (PC) ve protein S (PS) aktivitesinin inhibisyonu, trombositlerin aktivasyonu, doku faktörü ekspresyonunun artırılması ve fibrinolitik aktivitenin bozulması gibi çok sayıda mekanizma ile tromboz gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalarda AFA-pozitif kişilerde tromboz riskinin arttığı gösterilmişse de, herhangi bir trombotik atak veya gebelik kaybı olmayan normal bireylerde de yüksek-pozitif AFA değerleri bulunabilmektedir. Bu nedenle AFSda tromboz gelişiminde başka edinsel ve kalıtsal risk faktörlerinin etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada AFSda tromboz gelişiminde kalıtsal trombofilik risk faktörlerinin (PC, PS, antitrombin (AT) eksiklikleri; faktör V Leiden mutasyonu (FVL) ve protrombin gen mutasyonu (PGM)) katkısı incelenmiştir. Trombotik komplikasyonu olan 73 AFS olgusu (55 kadın, 18 erkek, ortanca yaş 37); AFAPozitif olup herhangi bir trombotik atağı olmayan, düşük ve trombositopeni nedeniyle izlenen 29 olgu (27 kadın, 2 erkek, ortanca yaş 36) ve 126 sağlıklı birey (61 kadın, 65 erkek, ortanca yaş 36) çalışmaya dahil edilmiştir. Normal bireylerde ve tromboz geçirmemiş AFS olgularında PC, PS ve AT eksikliğine rastlanmadı. Trombozlu olgularda sadece 1 olguda PC eksikliği, 1 olguda da AT eksikliği saptandı. FVL mutasyonu sıklığı normal bireylerde %4.9, trombozlu AFS grubunda %10.4, trombozsuz grupta %6.8 olarak bulundu. Normal bireyler ve trombozlu olgular kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (x², p=0.02). PGM sıklığı normal bireylerde %1.3, trombozlu AFS grubunda %3.4, trombozsuz grupta %0 olarak bulundu. Trombozlu AFS olgularında PGM sıklığı artmış olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (x², p=0.23). Sonuçlarımız AFSlu olgularda doğal

antikoagulan eksikliklerinin nadir olduğunu, faktör V Leiden mutasyonunun tromboz gelişiminde katkısı olan bir risk faktörü olduğunu işaret etmektedir. Bu çalışmanın en önemli kısıtlaması trombozsuz AFA-pozitif grubun sayısının az oluşudur. Daha büyük olgu ve kontrol gruplarıyla çalışılması, AFSda trombofilik mutasyonların gerçek rolünü aydınlatacaktır.

Oral

THALASEMİ MAJOR HASTALARINDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

¹Mehmet Ertem, ¹Talia İleri, ¹Fatih Azık, ¹Zümrüt Uysal, ¹Nejat Akar, ¹Sevgi Gözdaşoğlu, ¹Şükrü Cin

1 Ankara Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) talasemi major hastaları için günümüzdeki tek küratif tedavi yöntemidir. Biz bu çalışmada ülkemiz için temel bir sağlık sorunu olan talasemi hastalarında uyguladığımız HKHT'un sonuçlarını ayrıntılı olarak değerlendirmeyi ve literatür verileri ile karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmada Mart 1997 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında tam uygun aile içi donörlerden HKHT uygulanan 16 talasemi major hastası değerlendirildi. Hastaların ortanca yaşı 6.8 yıl (1.9 ile 17.0 yıl) olup Pesaro risk sınıflandırmasına göre hastaların 10'u düşük risk (sınıf I: 2 ve sınıf II:8) ve 6'sı yüksek risk (sınıf III) grubundaydı. HKHT öncesinde demir birikimine bağlı olarak toplam 3 hastada (%19) organ hasarı (endokrin:2 ve kalp:1) vardı. Ayrıca transfüzyona bağlı geçirilmiş hepatit B ve C enfeksiyonu 4 hastada (%25) tespit edildi. Hazırlama rejimi olarak düşük risk grubundaki hastalara busulfan (480 mg/m²) ve siklofosamid (200 mg/kg) verilirken kordon kanı (KK) alan iki hasta için thiotepa (250 mg/m²) eklendi. Yüksek risk grubu hastalara Pesaro 26 protokolu ve ATG uygulandı. Kök hücre kaynağı 10 hastada kemik iliği, 3'ünde periferik kan, ikisinde kordon kanı ve birinde KK+Kİ idi. Vericilerin biri baba ve diğerleri ise kardeşi. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak KK alanlara tek siklosporin verilirken diğerleri için kısa süreli MTX ile birlikte verildi. Ortanca izlem süresi 20 ay (2 ile 88 ay) olan hastalarda engraftman biri dışındaki tüm hastalarda (% 94) gerçekleşti; ortanca engraftman süresi myeloid seri için 16 gün (10 ile 29 gün), trombosit için 27 gün (17 ile 52 gün) idi. İlginç olarak 9 hastada (%56) en başından itibaren trombosit alloimmünizasyonu gelişmişti ve trombosit transfüzyonlarına yanıtızlık vardı. .

Bir hasta +18. günde akciğer enfeksiyonu nedeni ile ex oldu. Graft rejeksiyonu iki hastada (%12) gelişti; hastaların biri aplazik kaldı ve ikinci HKHT başarıyla uygulandı, diğerinde talasemik geri dönüş oldu. Akut ve kronik GVHH sırası ile değerlendirmeye uygun 14 hastanın birinde (%7) ve 13 hastanın ikisinde (% 15) gelişti. Hepatik veno-okluziv hastalık (Gr II) 3 hastada gelişti. Özet olarak HKHT uygulanan 16 hasta için genel yaşam oranı % 94, talasemisiz yaşam % 88, rejeksiyon % 12 ve mortalite % 6 bulunurken bu oranlar düşük risk grubunda sırası ile % 100, % 100, %10, % 0 ve yüksek risk grubunda % 87, % 67, % 17, %17 olarak bulundu. Bu sonuçlar bu konuda en çok deneyime sahip Pesaro grubunun ve diğer merkezlerin sonuçları ile karşılaştırıldığında daha başarılı olduğu görüldü. Sonuç olarak, toplam 2500 kayıtlı talasemi major hastası bulunan ülkemizde kök hücre transplantasyonu, doku tipi uygun kardeşi olan tüm talasemi hastalarında demir birikimine bağlı doku hasarı gelişmeden en kısa süre içinde uygulanmalı ve halen yüksek risk grubunda olan hastalar için de iyi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir.

Oral

AKUT VE KRONİK İDİYO PATİK TROMBOSİTOPENİLİ OLGULARIMIZIN UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI: Prospektif ve Retrospektif kombine bir çalışma

¹Orhan Ayyıldız, ¹Veysel Kıdır, ¹Murat Söker, ¹Abdurrahman Işıkoğan, ¹Ali Süner, ¹İsmail Hamdi Kara, ¹Ozan Balakan, ¹Metin Çelik, ¹Ekrem Müftüoğlu

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Pediatrik Hematoloji Bilim dalı-Diyarbakır

1995-2004 yılları arasında İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tanısıyla kliniğimize yatırılıp takip edilen 122 hasta incelemeye alındı. 52 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Vakaların 24'ü (%46.1) Akut İTP, 28'i(%53.9) kronik İTP idi. Erkek/kadın oranı akut İTP vakalarında 1/3, kronik İTP'de 1/2 bulundu. Hastaların median yaşı Akut İTP'de 20(18-39), kronik İTP'de 29(19- 61) idi. Kanama yerleri cilt ve muköz membranlardı. Kortikosteroid ile akut vakaların 18'inde (%75) tam cevap (tam cevap; trombosit sayısı 100.000/mm³ ten fazla), ikisinde (%8.3) parsiyel cevap (parsiyel cevap; trombosit sayısı 50.000 ile 100.000/mm³ arası), dördünde(%16.6) hiç cevap alınmadı. Bunlardan üçünde splenektomi sonrası tam cevap elde edildi. Birinde ise splenektomiye de cevapsız oldu. Bu hasta

daha sonra takipten çıktı. Kortikosteroid ile kronik vakaların yedisinde (%25) tam cevap, beşinde (%17.5) parsiyel cevap, 16'sında (%57.5) hiç cevap alınmadı. Bunların dokuzunda (%56.2) splenektomi sonrası tam ve parsiyel olmak üzere cevap alındı. Yedisinde (%43.8) splenektomiye rağmen cevap vermedi. İyileşme sonrası akut vakaların altısında, kronik vakaların üçünde nüks saptandı.

70 hasta ise 2001 yılından beri prospektif olarak çalışmaya alındı. Vakaların 33'ü (%47) Akut İTP, 37'si (%53) kronik İTP idi. Erkek/kadın oranı akut İTP vakalarında 1/3.5, kronik İTP'de 1/2.3 bulundu. Hastaların median yaşı Akut İTP'de 25 (15-83), kronik İTP'de 30 (18-63) idi. Kanama yerleri cilt ve muköz membranlardı. Kortikosteroid ile Akut vakaların 21'inde (%64) tam cevap, 2'sinde (%6) parsiyel cevap, 5'inde (%15) rekürrens görüldü. 4 hasta (%12) medikal tedaviye yanıt vermedi. 83 yaşındaki hasta kardiak nedenle exitus oldu. 13 hastaya (3'ü Akut, 10'u kronik) splenektomi uygulandı. 11 hastada splenektomi sonrası tam cevap elde edildi. 2 hasta ise splenektomiye de cevapsız oldu. Kortikosteroid ile kronik vakaların 19'unda (%51) tam cevap, 3'ünde (%8) parsiyel cevap, 11'inde (%30) rekürrens görüldü. 4 hastada (%11) tedaviye hiç cevap alınmadı. Splenektomi yapılan 10 hastanın 2'si splenektomiye yanıtızsız oldu.

Oral

ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN TROMBOSİT AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

¹Erdal Kurtoğlu, ²Ayşegül Uğur, ³A. Kasım Baltacı, ⁴İhsan Halifeoğlu

1 Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
2 Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
3 Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
4 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Trombositler hemostaz için önemli birçok enzim içerirler. Bu enzimlerden bazıları fonksiyonlarını yerine getirmek için eser elementlere gereksinim duyarlar. Trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan enzimlerin fonksiyonları için demir, çinko ve bakır gibi eser elementler gerekir. Bu çalışma demir eksikliği anemisi olan hastalarda trombosit agregasyonunu ölçerek demir eksikliğinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini araş-

tırmak amacı ile yapıldı. Çalışmaya alınan 32 hastanın tanı sırasında ve demir replasmanı sonrasında optic metotla trombosit agregasyonları ölçüldü. Plazma çinko düzeyi Shimatsu ASC-600 atomik absorpsiyon spektrometresinde flame atomization technique kullanılarak 213.9 nm'de ölçüldü. Demir replasmanı öncesinde ve sonrasında plazma çinko düzeylerinde herhangi bir farklılık yoktu. Adenozin difosfat (ADP)- and epinefrin bağlı trombosit agregasyonları tedavi öncesinde hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük idi ($p < 0.05$). Bu değerler tedavi sonrasında normale döndü. Kollajen ve ristosetine bağlı trombosit agregasyonlarında tedavi öncesinde hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu. Tedavi sonrasında bu iki parametreye bağlı olan trombosit agregasyonlarında anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$).

Bu sonuçlar demir eksikliği anemisi bulunan olgulardaki trombosit agregasyonunun çinkodan bağımsız olduğunu göstermektedir. Vücuttaki demir miktarı trombosit agregasyonu için oldukça önemlidir. Biz, trombosit agregasyonunda rol oynayan enzimlerin fonksiyonları için demirin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Oral

SEPSİSLİ VE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONLU HASTALARDA GLOBAL FİBRİNOLİTİK KAPASİ- TENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Ahmet Faik Öner, ¹Ali Bay, ¹Doğan Köse

1 YYU Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği/VAN

Global fibrinolitik kapasite (GFK) fibrinolitik yolları ölçen ve hemostaz sistemini gerçek anlamda global olarak değerlendiren bir yöntemdir. Çalışmamızın amacı disemine intravasküler koagülasyonlu (DİK) ve sepsisli hastalarda GFK'yi değerlendirmek ve diğer hemostatik parametreler ile ilişkisini araştırmaktır. Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Servisi ve Yoğun Bakım Ünitesine yatan 36 sı DİK ve sepsisli, 24 ü sepsisli ve 20 si de aynı yaş grubundan sağlıklı olmak üzere toplam 80 çocuk alındı. Tüm vakaların 30 u kız, 50 si erkekti. Yaşları 40 gün ile 12 yaş arasında değişmekteydi. Sepsisli hastalardan ilk başvuru anında, DİK li hastalardan ise DİK teşhisi konduğu anda kan örneği alındı. Sepsisli hastalar; ACCP ve SCCM nin ağıs-

tos 1991 de yapmış olduğu konsensus konferansının sonuçlarına göre, DİK li hastalar ise temel olarak ISTH'nın önerdiği skor sistemine göre teşhis edilip sınıflandırıldı. Çalışmamızın sonucunda; DİK li ve sepsisli grupların GFK değerlerini kontrol grubunun GFK değerleri ile karşılaştırdığımızda her iki grupta da GFK değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gördük ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). DİK li ve sepsisli hastaların değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında ATIII, PLT, WBC, PC ve HCT değerleri DİK te sepsise göre daha düşük, ALT, PT, DDI ise daha yüksekti. DİK li grubun değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PC, PS, ATIII, GFK, PLT, Fibrinojen ve HCT DİK li grupta daha düşük iken AST, ALT, DDI ve PT daha yüksekti. Sepsisli grubun değerleri ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında PC, PS, ATIII, GFK ve Fibrinojen sepsisli grupta daha düşük iken WBC ve DDI daha yüksekti. Kaybedilen hastalar ile taburcu edilen hastaların değerleri karşılaştırıldığında Fibrinojen, ATIII, PLT, WBC, PC ve HCT değerleri kaybedilen hastalarda taburcu edilenlere göre daha düşük iken PT, AST ve ALT daha yüksekti. DİK li hastalar R.Bick ve Japonya Sağlık Bakanlığı kriterlerine göre ayrıca tekrar skorlandılar. Bu hastaların hepsi R. Bick kriterlerine göre hepsi, Japonya Sağlık Bakanlığı kriterlerine göre 27 tanesi DİK ti. Ayrıca İSTH kriterlerine göre DİK olarak kabul edilen hastalarda DİK tanısında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirildi. Trombosit sayısı, PT ve ATIII düzeyleri duyarlılık ve özgüllüğü birlikte en yüksek testler olarak bulundu.

Bu sonuçlar; hem, sepsisli hem de DİK li hastalarda fibrinolitik kapasitenin azaldığını, sepsis ve DİK düşünülen hastalarda GFK testinin uygulanmaya değer olduğunu ve bu hastalardaki intravasküler koagulopatinin patogeneze ve yaklaşımına ışık tutacağını göstermektedir.

Oral

HELİKOBAKTER PİLORİ İNFEKSİYONLU ÇOCUKLARDA ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKOR DÜZEYLERİ

¹A. Emin Kürekçi, ³Vural Kesik, ¹A. Avni Atay, ³S. Ümit Sarıcı, ³Vedat Okutan, ²Ali İnal, ²Aysel Pekel, ¹Okan Özcan

1 GATA Pediatrik Hematoloji BD
2 GATA İmmunoloji AD
3 GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Antikardiyolipin antikorlar (aCL) organizmada bulunan negatif yüklü bir fosfolipid olan kardiyolipine karşı oluşan otoantikorlardır. Antikardiyolipin antikorlar karakteristik olarak sistemik lupus eritematozus (SLE) veya benzeri otoimmün hastalıklarda bulunur ve genellikle tromboz ile ilişkilidir. Diğer taraftan, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere bazı enfeksiyon ajanlarının SLE dışı hastalıklarda da aCL üretimine neden oldukları gösterilmiştir.

Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu gastrointestinal sistemin en sık gözlenen bakteriyel enfeksiyonudur. Ülser, demir eksikliği anemisi, otoimmün fenomenler ve trombozdan kansere kadar çeşitli hastalıklarda rol oynamaktadır. Helikobakter pilori'nin kronik ITP, stroke ve myokard infarktüsü gibi hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Dahası antifosfolipid sendromlu bir hastada Hp eradikasyon tedavisi ile tam remisyona sağlanmıştır. Bu çalışmada, Hp enfeksiyonu bulunan çocuklarda aCL pozitifliği prevalansının saptanması amaçlanmıştır.

Yaşları 6 ile 16 yıl arasında (9.74 ± 2.69) bulunan dışkıda solubl antijen testi ve C14 üre nefes testi ile Hp gastriti tanısı alan 44 kız (% 52.4), 40 erkek (% 47.6) toplam 84 çocuğun tedavi öncesinde ve 15 günlük klaritromisin, amoksisilin ve 1 aylık omeprazol tedavisinden bir ay sonra aCL IgM, IgA ve IgG düzeyleri ölçüldü. Tedavi öncesi serum aCL IgM 12.6 ± 15.3 (0.18-111.5) MPL ünitesi, aCL IgA 9.47 ± 13.19 (0.06-106) APL ünitesi, aCL IgG 11.6 ± 12 (0.4-74) GPL ünitesi ve tedavi sonrası serum aCL IgM 7.22 ± 5.5 (0-32) MPL ünitesi, aCL IgA 5.15 ± 4.69 (0-26.3) APL ünitesi, aCL IgG 7.7 ± 6.3 (0-40.6) GPL ünitesi olduğu saptandı. Antikardiyolipin IgA ve IgM düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası değerler olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (aCL IgM $p < 0.001$, aCL IgA $p = 0.006$), aCL IgG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Antikardiyolipin antikor yüksekliği bulunan Hp'li hastaların hiçbirinde aCL'ye bağlı komplikasyon gözlenmedi.

Sonuç olarak, çocuklarda görülen Hp enfeksiyonu antikardiyolipin antikor pozitifliğine yol açmaktadır. Ancak, bu hastalarda Hp eradikasyon tedavisi aCL antikorlarının kaybolmasını sağlayabilmektedir.

Oral

MYELOABLATİF OLMAYAN ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ (NST): HACETTEPE ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ DENEYİMİ

¹Evren Özdemir, ¹Yener Koç, ²Başak Oyan, ¹Emin Kansu

¹ Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü Kök Hücre Nakli Ünitesi

² Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

NST'nin, hematolojik kanserler ve metastatik renal hücreli kanserde etkinliği araştırıldı. 30 hastada (AML/ MDS n=9; KML n=5; Lenfoid malignite n=6; Myelom, n=7; Renal Ca n=3), çoğunluğu Fludarabin (F) içeren hazırlayıcı rejimler uygulanarak (F+Busulfan n=5; F+TBI n=18; F+Siklofosamid n=3; diğer n=4) tam uyumlu kardeşten allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi için siklosporin ve mikofenolat mofetil kullanıldı. Median hasta yaşı 43 (17-62) olup, hastalar NST öncesi ortalama 2 kemoterapi rejimi (0-7) ile tedavi edilmişti. Tanıdan NST'ye kadar geçen ortalama süre 1.6 yıl (0.4-9.1)'di. 7 hastaya daha önce yapılan kök hücre nakline rağmen progresyon görüldüğü için NST yapıldı (Ototolog, n=6; Ablatif allojeneik, n=1). NST sırasında 16 hasta tam (CR) veya kısmi (PR) remisyonda iken (CR, n=12; PR, n=4), 14 hastada aktif hastalık mevcuttu (Primer refrakter, n=1; Relaps, n=10; Tedavi almamış, n=3). 15 NST'de (%50) hasta erkek, donör bayandı. Hastalara ortalama 8.8 x 10⁸/kg (4-26x10⁸/kg) mononükleer hücre ve 9.7x10⁶/kg (5.2-32.5x10⁶/kg) CD34+ hücre verildi. Nötrofil engraftmanı ortalama 9 günde (6-12), trombosit engraftmanı ise 11 günde (9-19) gerçekleşti. 12 (%40) hastada ANC 500 mm³'ün altına düşmezken, 14 (%47) hastada trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altına düşmedi. Hastalara ortalama 2 kez (0-8) donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulandı. 9 hastada akut (Grade II-IV, n=5, %17), 12 hastada kronik (Sınırlı n=4; Yaygın n=8, %27) GVHD gelişti. İlk 100 gün içinde 3 hastada (%10) transplantla bağlı mortalite gerçekleşti, bu hastalardan ikisi pnömoni, biri de bronkoalveolar kanama nedeniyle kaybedildi. 2 hastada 100. günde graft kaybedildi. Ortalama 6 ay takip sonunda 22 hasta sağ olup (% 73.4), 8 hasta kaybedildi (% 26.6) (Ana ölüm sebepleri, GVHD, n=3; Pnömoni, n=2, Bronkoalveolar kanama, n=1; Relaps, n=2). Hastalık durumu analiz edilebilen 22 hastadan, 14'ü CR, 2'si PR (CR+PR=%73), 2'si stabil iken, 4 hasta relaps oldu. Elde edilen sonuçlar NST'nin güvenli ve etkili bir tedavi stratejisi olduğunu göstermektedir.

Oral

ALLOJENEİK TRANSPLANT ALICI-VERİCİLERİ ARASINDA KISA TEKRAR BÖLGE (STR) FARKLILIK SAYISI, KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İNSİDANSINI ARTTIRICI YÖNDE ETKİLEMEKTEDİR

¹Klara Dalva,¹Pervin Topçuoğlu, ¹Ender Akçağlayan Soydan, ¹Esin Özdemir,¹Mutlu Arat, ¹Meral Beksaç

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli(AKHN) sonrası tedavi başarısının yegane göstergesi alıcıdaki kimerik durumun belirlenmesidir. Bu amaçla kullanılan en hassas yöntem, moleküler analizler olup genellikle mikrosatellit bölgeleri olarak ta bilinen kodlamayan kısa ve tekrarlayan bölgeler(STR) incelenmektedir. HLA uyumlu nakillerde antijen farklılığı ile graft versus host hastalığı (GVHH)arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir ancak HLA dışı bölgelerdeki mikrosatellit lokuslarında uyumsuzluğun GVHH üzerine etkisi bilinmemektedir. Amaç: Transplant alıcı-vericileri arasında ortak lokus varlığı ile GVHH arasındaki ilişkiyi incelemek üzere Laboratuvarımızda son üç yıldan beri uygulanmakta olan verilerin geriye dönük analizidir. Hastalar ve yöntem: 2001-2004 tarihleri arasında HLA uyumlu kardeş (n=59) veya akraba olmayan(n=2) vericilerinden AKHN yapılmış olan 61 hastadan (akut lösemi 34, kronik miyelositer lösemi 18, ve diğer 9) ve vericilerinden nakil öncesinde kan örnekleri alınarak ;"Nucleospin Blood DNA" kiti ile örneklerden DNA izole edildi. İzole edilen DNA örneklerinde Amp FISTR SGM Plus PCR Amplification Kit kullanılarak Perkin Elmer 9700 Thermal Cycler cihazında PCR ile 11 STR bölgesi çoğaltıldı. Çalışılan bölgeler: D3S1358, HUMVWA, D16S539, D2S1338, Amelogenin, D8S1179, D21S11, D18S51 ve D19S433 tür. Amplikonlara uygulanan kapiller elektroforez işlemini takiben ABI 310 Genetic Analyzer kullanılarak veriler toplandı. Gene Scan Analyser Software 3.1.2 programında analiz edildi. Sonuçlar: Alıcı-verici çiftlerinin ayırt ettirici lokus dağılımı yüzdesi şu şekilde idi: 3:10, 4:10, 5:7, 6:18, 7:18, 8:15, 9:19, 11:3 11/11 farklılığın biri, akraba dışı vericiden yapılan nakilde saptandı. İncelediğimiz hastalarda akut GVHH insidansı %45.9 ve değerlendirilebilen 51 hastada kronik GVHH %54.9 bulundu. Hastaların lokus sayılarına göre kronik GVHH ve akut GVHH görülme

insidansları tabloda verilmiştir. GVHH sıklığına etkileyen Mikrosatellit lokus farklılığı dışında cinsiyet, kan grubu farklılığı, kök hücre kaynağı gibi faktörlerin rolünün olmadığı gözlemlendi. STR farklılık dağılımında ortanca değer 7 bölge olarak saptanıp ≤ 7 ; ve > 7 karşılaştırmasında aGVHH ve krGVHH sıklığına etkilediği ancak kök hücre kaynaklarına ayrılıp incelendiğinde ≤ 7 olup, PKHN uygulananlarda krGVHH'nın KİKHN uygulananlara oranla arttığı (sırasıyla %68.2, %32 $p=0.044$), oysa > 7 olanlarda PK ve Kİ uygulamalarında krGVHH'nın benzer (sırasıyla %53.8, %50) olduğu gözlemlendi. Kök hücre kaynağının krGVHH üzerine etkisi informatif bölge sayısı azken gözlemlenirken informatif bölge farklılığı artınca kök hücre kaynağının etkisi kaybolmaktadır. Informatif lokus sayısı ile krGVHH insidansı arasında bir korelasyon saptanamadı. Birden fazla verici aday varlığı durumunda STR yönünden en iyi uyumun olduğu vericinin ve buna uygun kök hücre kaynağının seçilmesini önerebiliriz. Bulgularımızı destekleyecek literatür bilgisine henüz sahip bulunmamaktayız.

Oral

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİ SONRASI KRONİK KARACİĞER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA SAFRA YOLU EPİTEL HÜCRELERİNDE İNTESTİNAL TREFOİL FAKTÖR EKSPRESYONU

¹Ender Akçağlayan Soydan, ²Ramazan Idilman, ¹Mutlu Arat, ²Selim Karayalçın, ³İşinsu Kuzu, ³Esra Erden, ¹Hamdi Akan

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dah

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dah.

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dah

Giriş ve Amaç: Intestinal trefoil faktör (ITF), inflamasyonda epitel hücrelerinin migrasyonunu ve mukozal yeniden yapılanmada rol alan bir proteindir. Kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) allojeneik hematopoetik hücre naklinin (AHHN) sık görülen bir komplikasyonudur ve cilt, karaciğer ve barsak sistemini tutar. kGVHH ile birlikte görülen karaciğer disfonksiyonu genellikle kolestatik tiptedir. Bazı açılardan kGVHH ile benzer safra yolu inflamasyonu görülen kolestatik karaciğer hastalıklarında ITF ekspresyonunun önemi göz önüne alınarak yapılan bu

çalışmada amaç 1) karaciğer kGVHH olan hastalarda safra yolu epitel hücrelerinde ITF ekspresyonunu belirlemek 2) kolestatik ve kolestatik olmayan karaciğer hastalıklarında ITF ekspresyon varlığını karşılaştırmak. Materyal ve Metot: Toplam 84 adet karaciğer biyopsi örneğinin parafin bloğu değerlendirildi. Grup 1 (n: 27) (kolestatik karaciğer hastalığı) Primer biliyer sirozu olan (PBS) 12 olgu ve kGVHH olan 15 olgu; grup 2 (n: 57) (kolestatik olmayan karaciğer hastalığı) steatohepatiti olan 19 olgu ve kronik viral hepatiti olan 38 olgudan oluşmakta idi. İmmünohistokimya çalışması daha önce işlem görmüş olan preperatlarda poliklonal anti-ITF antikoru kullanılarak yapıldı. Safra yolları safra yolu epitel hücre sayısına göre küçük (< 10) veya büyük (10-20) olarak belirlendi. ITF -RNA ekspresyonu için taze karaciğer dokusundan total RNA izole edildi. ITF mesenger RNA ekspresyonu için 'real time kantitatif PCR' kullanıldı. Sonuçlar: İki grup arasında karaciğer dokusunda incelenen portal alan sayısı açısından fark yoktu ($p>0.05$). İmmünoperoksidaz boyası ile safra yolu epitel hücrelerinde pozitif ITF ekspresyonu hem kolestatik hem de kolestatik olmayan karaciğer hastalığı olan örneklerde gösterildi. Pozitif ITF ekspresyonu kolestatik karaciğer hastalığı olanlarda belirgin olarak daha yüksek bulundu (% 56.0 vs % 20.4, $p<0.0001$). Kolestatik karaciğer hastalığı olan grupta safra yolu epitel hücrelerinde ITF ekspresyonu %53 kGVHH ve %59 PBS'a ait örneklerde tespit edildi ($p=0.03$). PBS'da ITF ekspresyonu büyük safra yollarında küçük safra yollarına oranla daha fazla bulundu (67% vs 51%, $p<0.0001$). Real time kantitatif PCR ile, kolestatik karaciğer hastalığına ait biyopsi örneklerinde, kolestatik olmayanlar ile karşılaştırıldığında ITF mRNA ekspresyonu belirgin olarak artmış bulundu (5/13 vs 0/7, $p=0.05$). Yorum: Kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğer dokusundaki hasara cevap olarak safra yolu epitel hücre örneklerinde ITF ekspresyonunun arttığı söylenebilir.

Oral

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (İSTANBUL DENEYİMİ, PİLOT ÇALIŞMA)

¹Mustafa Çetiner, ²Sibel Kalaça, ¹Elif Birtaş, ³Sevgi Kalayoğlu Beşişik, ⁴Teoman Soysal, ³Deniz Sargın, ⁴Burhan Ferhanoglu, ¹Tülin Fıratlı Tuğlular, ¹Mahmut Bayık

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı İSTANBUL,
2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilimdalı İSTANBUL,
3 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı İSTANBUL,
4 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı İSTANBUL

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan hasta sayısının artması ve yaşam sürelerinin uzaması hasta yaşam kalitesinin önemini son derece arttırmıştır. Ülkemizde HKHN uygulanan erişkin olgularda yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma vardır. Çok merkezli olarak yapılan bu çalışmada 28 allogeneik ve otolog hastaya "Turkish Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant Scale Version- 4" (T-FACT-BMT) anketi uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları 34±11.8 (17-67) idi. Hastaların HKHN tedavisinden anket uygulanımına kadar geçen ortalama süreleri 4.3 ± 3.5 (1-14) yıl olarak bulundu. Anket fiziksel, emosyonel, sosyal/ailevi, fonksiyonel ve diğer yaşam kalitesi standartlarının değerlendirilmesini amaçlayan 5 ana başlıktan oluşuyordu. Cronbach alfa değerleri bu beş ana başlık için sırasıyla 0.73, 0.75, 0.78, 0.62, 0.41 olarak bulundu. Fiziksel, sosyal/ailevi, fonksiyonel ve emosyonel yaşam kalitesi ana başlıklarının ortalama sonuçları sırasıyla 0.93±0.6, 2.70±0.8, 2.65 ± 0.74, 1.69±0.71 idi. ECOG performans skoru ile fiziksel yaşam kalite değerlendirme sonuçları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttu (p=0.002). "Emosyonel" yaşam kalitesinin iyiliğini etkileyen en önemli faktör "fiziksel" yaşam kalitesinin iyiliğiydi (r=0.48, p=0.017). Sonuçlar yaşamsal tatminin 35 yaş altı hastalarda, 35 yaş üstü gruba göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koyuyordu (p=0.02). Çocuk sahibi olamama korkusu (p=0.04), konsantrasyon bozukluğu (p=0.04) 35 yaş altı hastalarda daha belirgindi. ECOG performans statüleri iyi olan hastalar, anlamlı olarak dış görünüşlerinden hoşnut (p=0.02) ve daha iyi iştah sahibiydiler (p=0.01). Yorgunluk transplant süresi ile ilişkili olup süre uzadıkça yorgunluk bulguları (r=-0.49, p=0.009), HKHN ile ilişkili olumsuz düşünce sıklığı (r=-0.42, p=0.02), azalıyor, iştah (r=0.41, p=0.03) ve bağımsız aktivite sıklığı (r=0.43, p=0.02) ise artıyordu. Sonuçlar "fiziksel" iyi hissetmenin emosyonel durumu en çok etkileyen faktör ve "fonksiyonel" iyi hissetmenin transplant süresi ile doğru orantılı olduğunu, iyi performans statüsü ve transplantın üzerinden geçen sürenin psikososyal adaptasyonda olumlu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Oral

HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİNDE (HHN) NÖTROFİL TOPARLAMASININ CD34+ HÜCRE MİKTARININ ALICININ GERÇEK, İDEAL VE AYARLANMIŞ VÜCUT AĞIRLIĞINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Pervin Topçuoğlu, ¹Ramazan Öztürk, ¹Ender Akçağlayan Soydan, ¹Önder Arslan, ¹Günhan Gürman, ¹Hamdi Akan, ¹Meral Beksac, ¹Mutlu Arat, ¹Osman İlhan

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,

Kök Hücre Nakli Ünitesi Hematopoetik kök hücre naklinde ürün, CD34 miktarı ile değerlendirilmektedir. CD34 miktarı hesaplanırken transplant merkezlerinin çoğunluğu alıcının gerçek vücut ağırlığını (VA) kullanmaktadır. Az sayıda çalışma ideal VA'nın (İVA) önemini vurgulamaktadır (BMT 2003; 31:861-864, BMT 2004; 33: 161-164). Bu çalışmada amacımız, merkezimizin, geriye dönük olarak, HHN yapılan hastalarda alıcının gerçek VA yanı sıra, ideal (İVA) ve ayarlanmış VA (AVA) na göre hesaplanan CD34 miktarları ile engraftman kinetikleri arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır. 1995 ile 2004 yılları arasında allo-HHN yapılan ortalama yaşı 31 yıl (14-58) olan 234 hasta ve otolog periferik HHN (OPHHN) yapılan ortalama yaşı 41 yıl (12-62 yıl) olan 148 hasta değerlendirildi (Tablo). Hastaların infüzyon günündeki gerçek VA ları ile birlikte İVA ve AVA hesaplandı ve infüze edilen CD34 miktarı üç ağırlığa göre değerlendirildi. Nötrofil toparlanması (>0,5x10⁹/ L) allo-HHN grubunda ortalama 15 gün (8-50 gün) ve OPHHN grubunda 10 gün (6-54 gün) de oldu. Gerçek VA ile İVA arasındaki fark Allo-HHN grubunda ortalama + 5,5 kg (-33,4 - +43,7) ve AVA arasındaki fark ise +4,1 kg (-25,1 - 32,7 kg), OPHHN grubunda +9,2 kg (-31,5 - +48,4 kg) ve +6,9 kg (+23,6-+36,3) saptandı. Nötrofil toparlanması ile her üç VA ya göre verilen CD34 miktarı arasında allo-HHN grubunda negatif yönde anlamlı ilişki gözlenirken, OPHHN grubunda böyle bir ilişki saptanmadı. Allo-HHN grubunda bu ilişki İVA (r²=0,024, p=0,018) ve AVA (r²=0,023, p=0,021) grubunda gerçek VA grubuna (r²=0,017, p=0,044) göre daha kuvvetli idi (Şekil). Nötrofil toparlanması ile verilen CD34 miktarı <3 veya <5 (x10⁶/kg) ile ³ 3 veya ³ 5 (x10⁶/kg) her üç VA grubunda allo-HHN ve OPHHN grupları için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Allo-HHN grubunda özellikle 5x10⁶ eşik değeri alındığında hem İVA (p<0,0001) hem de AVA'nın (p<0,0001) gerçek VA ya (p=0,002) göre daha belirgin istatistiksel fark oluşturduğu gözlemlendi.

OPKHN grubunda ise CD34 kesim değeri $3 \times 10^6/\text{kg}$ alındığında IVA ($p=0,008$) grubunda AVA ($p=0,05$) ve gerçek VA ($p=0,16$) grubuna göre anlamlı olarak nötrofil toparlanması farklı idi. CD34 için eşik değer 5×10^6 kabul edildiğinde AVA grubunda anlamlı fark oluşmaktadır (sırayla; $p=0,052$, $p=0,034$ ve $p=0,083$). Sonuç olarak verilen CD34 miktarını hesaplamada hem İVA hem de AVA kullanımı gerçek VA kullanımına göre nötrofil engraftmanını özellikle Allo-HHN grubunda daha iyi öngörebilmektedir.

Oral

AİLESEL LENFOHİSTİOSİTİK HEMOFAGOSİTOZ: ULUSAL VERİLER (6 merkezli çalışma)

¹Aytemiz Gürgey, ²Türkan Patroğlu, ³Ümran Çalışkan, ⁴Tiraje Celkan, ⁵Emel Özyürek, ⁶Tunç Fışgın

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

3 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

4 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

5 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı 6 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Hemofagositik lenfositosis (HLH), ateş, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi ve hipofibrinojenemi ile karakterizedir ve otozomal resesif geçiş gösteren fatal bir hastalıktır. Hastalıkta apoptozisin azalması ile birlikte naturel killer ve T lenfositlerinin hücre öldürme yeteneğini bozulmuştur. HLH, günümüzde oldukça güncellik kazanmıştır. Vakaların % 20 kadarından perforin gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Çok yeni olarak, hastaların bazılarında Munc 13-14 gen mutasyonu da tanımlanmaya başlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde bilim insanları, gen mutasyonu tanımlanmayan vakalarda, yeni genetik lokuslar bulmak için büyük bir rekabet içindedir. Bu hastalık en çok Türklerde, Japonlarda bulunmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda HLH'un Türklerde çok bulunduğu vurgulanmaktadır. Ülkemizde hastalığın boyutlarının ne olduğu hala bilinmemektedir. Bu çalışmada öncelikle hastalığın ülkemiz için önemini vurgulamak istenmiştir. Daha sonra genetik çalışmaların başlatılması düşünülmektedir. Bu çalışmada, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, Türk Histiosit çalışma grubuna 6 merkezden gönderilen (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Hematoloji 19 olgu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji 6 olgu, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 5 olgu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji 4 olgu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 1 olgu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 1 olgu) toplam 36 olgunun verileri incelendi. Hastaların 17'si (%47,2) kız, 19'u (%52,8) erkek, yaş ortalaması $2,46 \pm 2,28$ yıl (en az 0,1 yıl, en çok 8 yıl) idi. Olguların soygeçmişlerinde 25'inde (%69,4) akrabalık öyküsü, 16'sında (%44,4) kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Hastaların fizik muayene bulgularında sıklık sırasına göre, hepatomegali (%97,2), splenomegali (%97,2), ateş (%86,1), lenfadenopati (50), MSS tutulumu (%33) oranında saptandı. Laboratuvar Bulguları: Hb: $6,47 \pm 1,59$ gr/dL (3,5-10,5), Lökosit: 4859 ± 3621 mm³ (760-12700), trombosit: 53716 ± 80890 mm³ (2000-394000), ferritin: 1695 ± 2594 ng/ml (76-5730), LDH: 1273 ± 1041 U/L (76-5730), AST: 173 ± 298 U/L (15-1672), ALT: 147 ± 185 U/L (9-704), trigliserid: $452,2 \pm 206,7$ mg/dL (89-946), APTT: $50,2 \pm 37,5$ (26,9-182), fibrinojen: 216 ± 215 gr/L (0-800) olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyon incelemelerinde 33 (%91,7) hastada hemofagositoz gözlemlendi. Kalan 3 hastanın (%8,3) postmortem dalak ve karaciğer biopsilerinde hemofagositoz gözlemlendi.

Oral

PRİMER KUTANÖZ LENFOMA: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

¹Ayten Ferahbaş, ²Bülent Eser, ³Özlem Canöz, ¹Yılmaz Ulaş, ²İsmail Sarı, ³Olgun Konaş, ¹Serap Utaş, ²Mustafa Çetin

1 Erciyes Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı

2 Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

3 Erciyes Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Primer kutanöz lenfomalar karakteristik klinik ve histolojik özelliklere sahip olup biyolojik davranışları nodal lenfomalardan farklıdır. Tedavi ve prognoz açısından klinik evrelendirme oldukça önemlidir.

Metod: Ocak 2000-Haziran 2004 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniğine başvuran ve primer kutanöz lenfoma tanısı alan 34 hasta retrospektif olarak tanı, evrelendirme, tedavi ve klinik seyir açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu süre içinde takip edilen hastaların 12 (35,3)'si erkek, 22 (64,7)'si kadın olup, yaşları tanı

aldıklarında 11-81 (ort \pm SD: 46.61 \pm 17.04) arasında idi. Tanı tarihine kadar olan hastalık süreleri ise 2ay-30yıl (ort \pm SD:61.41 \pm 77.86 ay) arasında değişmekteydi ve 6 hasta daha önce başka bir merkezde tanı almış olup tedavileri başlanmıştı. EORTC sınıflamasına göre bir hasta anjiosentrik lenfoma, bir hasta CD 30 (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma ve geri kalan 32 hasta da mikozis fungoides olarak tanı aldı. İlk tanı tarihlerinde bu hastaların 15 (%44.1)'i evre IA, 7 (%20.6)'si evre IB, 7 (%20.6)'si evre IIA, 3 (%8.8)'ü evre IIB ve 2 (%5.9)'si evre III olarak değerlendirildi. Başlangıç tedavisi olarak evre IA için öncelikle topikal potent kortikosteroid ve/veya PUVA, evre IB için öncelikle PUVA (kontrendikasyon varsa UVB veya dar bant UVB) tedavisi uygulandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda PUVA tedavisine sistemik interferon eklendi. Evre III ve daha ileri evrelerdeki hastalara tedaviye yanıtlarına göre fotoferez, tek veya kemoterapi yöntemleri eklendi. Ortalama 26.12 \pm 41.75 (1-185) aylık takip süresi sonunda 5 hastada tam remisyon, 7 hastada parsiyel remisyon sağlanırken, 15 hastada minimal iyileşme ve/veya değişiklik yoktu, iki hastada ilerleme görülürken 6 hasta ex oldu. Ex olan hastalardan ikisi evre IIB olup metastaz nedeni ile, ikisi evre III olup kardiyovasküler yetmezlik nedeni ile, biri evre IIA olup yine kardiyovasküler yetmezlik nedeni ile, biri evre IB olup eşlik eden meme CA metaztazi nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Hasta sayısı az olmasına rağmen erken evrede olan hastaların tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu ve tümör evresinden sonra hastalığın oldukça agresif seyrettiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle primer kutanöz lenfomalı hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini direkt etkilediği için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

Oral

DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ NON-HODGKIN LENFOMADA FAS EKSPRESYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ

¹Bülent Eser, ¹İsmail Sarı, ¹Özlem Canöz, ¹Fevzi Altuntaş, ¹Erol Çakmak, ¹Metin Özkan, ¹Özlem Er, ¹Mustafa Çetin, ¹Ali Ünal

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, M.K. Dedeman Onkoloji Hastanesi

Giriş ve amaç: Fas (CD95/APO-1) özellikle lenfoid hücrelerin apoptozuyla ilişkili bir proteindir. Bazı tümörlerde Fas ekspresyonunun artışı tümöre karşı immün cevabın artışı ve iyi sağkalım

süreleriyle ilişkili bulunmuştur. Fas'ın non-Hodgkin lenfoma seyrine ve prognoza etkisini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, nodal difüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarda immünohistokimyasal olarak Fas pozitifliğinin prognozla ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır. Gereç ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 1990-2003 yılları arasında biyopsi ile difüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı alan primer nodal non-Hodgkin lenfomalı 63 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortanca yaşı 55 (19 ile 102 arası) idi. İmmünohistokimyasal olarak Fas, bcl 2 ve p53 uygulanmış kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hastalar negatif ve pozitif boyananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı (% 0-9 oranında boyananlar negatif, %10 ve üzeri hücrede boyanma tespit edilenler pozitif boyanmış olarak kabul edildi). Olaysız ve toplam sağkalım açısından yapılan karşılaştırmalarda bcl-2, p53, Fas pozitif boyanması, yaş, cins, performans durumu, klinik evre, B semptomu varlığı, kemik iliği tutulumu, laktik dehidrogenaz yüksekliği ve toplam IPI skoru değerlendirmeye alındı. Bulgular: Ortanca takip süresi 19 aydı (2-132 ay). Birinci sıra kemoterapi sonrası 28 hastada (%44.4) tam cevap elde edildi. Lojistik regresyon analizinde Fas pozitifliği, erkek cins, performans durumu ECOG 0-1 olan hastalar, evre I-II hastalık, B semptomu olmaması, kemik iliği tutulumu olmaması, laktik dehidrogenaz değerinin normal sınırlarda olması, IPI skorunun düşük veya düşük-orta olması tam cevap elde etme olasılığını arttıran faktörlerdi. Multivariate analizde ECOG performans durumu (p: 0.01) ve Fas pozitifliği (p: 0.039) toplam sağkalım için bağımsız prognostik değişkenler olarak bulundu. Faktörlerin hiçbirinin olaysız sağkalımı etkilemediği görüldü. Sonuç olarak, primer nodal difüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma hastalarında immünohistokimyasal olarak Fas pozitif boyanması tam cevap sağlanması ve toplam sağkalım için iyi prognostik kriter olarak bulundu.

Oral

HİG(HUMAN İMMÜNGLOBULİN) DEDİFERANSİYASYONU DEĞERLENDİRMEDE YA DA KÖTÜ PROGNOZU BELİRLEMEDE FAYDALI OLABİLİR Mİ?

¹Merih Kızıl, ²Özlem Küçük, ²Elgin Özkan, ³İşinsu Kuzu, ¹Muhit Özcan

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Ga-67 tanınasal amaçlı kullanılan bir radyonüklid ajandır. Özellikle lenfoma olgularında olmak üzere tümör ve inflamatuvar lezyonlarda biriktiği bilinmektedir. Hücre içi dağılımı ve tutulum mekanizması halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda Ga-67 tutulumunun lenfoid hücrelerdeki transferin reseptörüne bağımlı olduğu gösterilmiştir. Tc -99m işaretli poliklonal human immünglobulin (HIG) inflamatuvar lezyonları gösterebilme yeteneğine sahip bir ajandır. Az sayıda çalışmada malign lezyonlarda da biriktiği gösterilmiştir. Fokal enfeksiyon bölgelerinde HIG tutulumu vasküler geçirgenlik, immünglobulinin lökositlerin Fc fragmanına bağlanan Fc kısmına bağlanma şeklinde açıklanmaktadır. Tc-HIG abdominal lezyonlarda Ga-67 den daha sensitif iken torakstaki lezyonlarda Ga-67 e eşit , pelvik lezyonlarda ise Ga-67 den daha düşük sensitiviteye sahiptir. CD 15, 20 ve 30 a karşı oluşan antikolar Hodgkin hastalığında morfolojik tanıyı desteklemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Klasik HL da CD30 pozitifliği %89-100, CD 15 %65-90 ve CD 20 %10-40 olarak gösterilmiştir. Klasik HL olgularının nadir bir grubunda CD15, 30 negatifliği ile birlikte CD 20 + liği mevcuttur. Bu olguların prognozu daha kötüdür. Benzer şekilde mediastinal büyük B hücreli lenfomalarda CD 30 pozitif olabilir.

Amaç: HIG incelemesi ile kötü prognoza sahip olguların tayin edilip edilemeyeceğini değerlendirmektir.

Hastalar ve Metod: Çalışmaya 1996-2004 yılları arasında tanı almış 30 HL ve NHL (HL/NHL:15/15) hastası alındı. Hastalarda immunhistokimyasal olarak CD 30 ve 20 tayini ve radyonüklid olarak Ga-67 ve HIG görüntülemesi yapıldı.

Sonuç: Hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde Ga-67 veya HIG ile CD 20 veya 30 arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı (Ga-67 & CD 20 p:0.44 Ga-67&CD 30 P:0.45 HIG& CD 20 P: 0.44 HIG& CD 30 p:0.20). Fakat HL ve NHL olguları iki ayrı grup olarak ele alındığında HIG ile CD 30 arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir değer elde edildi. (p: 0.081). Burada HIG'ı pozitif olan 3 NHL olgusundan ikisinin CD 30 pozitif olduğu her üç olgununda DBBHL morfolojisine sahip olduğu görüldü. Yine HIG pozitif ama CD 20 pozitif mantle cell lenfoma tipinde agresif seyirli bir NHL mevcuttu. 15 HL olgusunun 13 tanesinde

CD 30 pozitif olup sadece ikisinde HIG pozitif olarak saptandı.

YORUM: Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalarda immünhistokimya ile radyonüklid incelemeleri birlikte inceleyen daha öncesine ait bir çalışma mevcut değildir. Nispeten iyi prognozlu CD30 pozitif HL olgularında HIG tutulumunun nadir olmasına karşın CD30 pozitif DBBHL da HIG tutulumunun varlığı tümör diferansiyasyonu veya prognozu belirlemede immünhistokimya ve radyonüklid çalışmaların birlikte kullanımın belkide gelecekte önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Oral

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA (HL) VE NON-HODGKİN LENFOMA (NHL)'DA KURTARMA TEDAVİSİ OLARAK IIVP REJİMİ İLE YÜKSEK CEVAP ORANLARI

¹Basak Oyan, ¹Yener Koç, ¹Ayşe Kars, ¹İbrahim Barışta, ¹Alev Türker, ¹Hüseyin Abalı, ¹Evren Özdemir, ¹Gülten Tekuzman, ¹Emin Kansu

1 Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü

Amaç: Relaps/Refrakter HL ve NHL hastalarında standart tedavi yaklaşımı yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (OKTN)'dir. OKT ile ancak kemosenitif hastalarda kür sağlanmakta ve OKT öncesi maksimum sitoreduksiyon OKT başarısına olumlu katkı sağlamaktadır. Yaygın kullanılan kurtarma tedavileri ile hastaların ancak %40-50'sinde yeterli cevap alınması sebebiyle yeni kurtarma tedavilerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla IIVP (ifosfamid, idarubisin, etoposide) alan 55 hastanın sonuçları sunulmaktadır. Metod: Çalışmaya alınan 19 HL ve 36 NHL toplam 55 hastanın ortanca yaşı 43 (16-65)'di. Mantle hücreli lenfoma, Burkitt ve lenfoblastik lenfoma hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar cevaba göre 2 veya 3 kür ifosfamide (1 g/m²x5gün), mesna (600 mg/m²x5gün), idarubicin (10 mg/ m²x2gün) and etoposide (150 mg/m²x3gün) içeren IIVP rejimi aldı. Bir kür sonrası rezistan olduğu belirlenen hastaların tedavileri kesildi. Bulgular: Hastaların 25 (%46)'i birinci relaps, 9 (%16)'u ikinci relaps, 5 (%9)'i 3 ve üzerinde relaps ve 16(%29)'sı primer rezistan olmaları sebebiyle IIVP aldı. İki hastanın cevabı toksisiteye bağlı erken ölüm sebebiyle değerlendirilemedi. Değerlendirilebilen 53 hastanın

(19 HL, 34 NHL) genel cevap oranı %70 (%36 CR, %34 PR)'di. Genel cevap oranı HL hastalarında %90 (%53 CR, %37 PR), NHL hastalarında ise %59 (%27 CR, %32 PR)'du. IIVP tedavisi sonrası 35 (%64) hastaya kök hücre nakli yapıldı. IIVP tedavisine bağlı birer hasta tümör lizis ve ifosfamide sekonder gelişen posterior lökoensafalopati sendromuna bağlı kaybedildi. IIVP'ye sekonder gelişen yan etkiler ağırlıklı olarak hemotolojikti ve bu sebeple hasta kaybedilmedi. Hastaların %85'inde grade 4 nötropeni, %64'ünde febril nötropeni, %62'sinde grade 4 trombositopeni ve %39'unda grade 3-4 anemi görüldü. Sonuç: IIVP rejimi, relaps/refrakter HL ve NHL hastalarında OKT öncesi kullanılabilecek oldukça etkin bir kurtarma rejimidir. Grade 3-4 hematolojik toksisitenin yüksek olması sebebiyle yakın takip gerekmektedir.

Oral

LENF NODU BİYOPSİSİ SPESMENLERİNİN AKIM SİTOMETRİ İLE ANALİZİNİN TA- NISAL DEĞERİ

¹Mehmet Çelebioğlu, ¹Gülcihan Demirel, ¹Fezan Şahin, ¹Meltem Akay, ¹Zafer Gülbaş

*1 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-
Hematoloji ve Biyoistatistik Anabilim Dalları*

Lenf nodu biyopsilerinin patolojik incelemesi ile tanı konurken doğru ve hızlı tanı için akım sitometri, PCR gibi tekniklerden giderek artan oranda yararlanılmaktadır. Lenfomalarda ise biyopsi spesmeninin akım sitometri ile değerlendirilmesi T ve B hücreli lenfoma ayırımı, T ve B hücreli lenfomaların alt tiplerinin tanımlamasında önemli hale gelmiştir. Çalışmamızda lenf nodu biyopsileri akım sitometri ile değerlendirilerek Lenfoma (B hücreli-Thücreli), Hodgkin hastalığı, tuberküloz, reaksiyoner lenf nodu tanımlamalarındaki değeri araştırıldı.

112 olguda ((B hücreli lenfoma(n=40), T hücreli lenfoma (n=12), Hodgkin hastalığı(n=20), Tuberküloz (n=20), reaksiyoner(n=20)) lenf nodu biyopsisi spesmenleri akım sitometri ile analiz edildi. RPMI complete içine konarak akım sitometri laboratuvarına gönderilen biyopsi spesmenlerinden mekanik parçalama ile hücre süspansiyonu elde edildi ve CD19, kapa, lambda, CD5, CD4, CD8, CD10, CD20, CD23, CD 38, Cytokeratin, CD16/56, TdT FITC, PE, PerCP ile konjuge monoklonal antikorlar kullanılarak flow

sitometride (FacsCalibur-BD) 3 renkli analizle değerlendirildi.

B hücreli lenfomaların, diğer nedenlerden ayırımında kappa veya lambda klonalitesi en önemli belirleyici idi. CD4 ve CD3 pozitif hücre yüzdesinin düşüklüğü yine B hücreli lenfomaları diğer nedenlerden ayırımında yararlı idi(p<0.05). Kappa veya lambda pozitif hücre yüzdesi ise T hücreli lenfomaları granülatöz ve reaksiyoner lenfadenoptilerden ayırımında değerliydi- (p<0.05). Lenfoma alt tipi tanımlamasında ise daha çok B hücreli olmak üzere B ve T hücreli lenfomalarda değerli bulundu..

Sonuç olarak bulgularımız; lenf nodu biyopsi spesmenlerinin akım sitometri ile değerlendirmesinin tanıda gerekli ve faydalı bir işlem olduğunu göstermiştir.

Oral

HEMAKROMATOZ VE HFE GEN MUTASYONU İLİŞ- KİSİ

¹Özden Hatırnaz, ²Oya Yönel, ²Zeynel Mungan, ¹Uğur Özbek

*1 İ.Ü.,DETAE, Genetik AD
2 İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç hastalıkları
Anabilimdalı*

Kalıtsal hemokromatoz, karaciğer, kalp, pankreas ve eklemler gibi çeşitli organlarda demir birikimi ile izlenen bir hastalıktır. Demir depolanması, artrit, diyabet, miyokardial enfarktüs, felç ve kanser gibi geniş bir hastalık yelpazesinde gözlenebilir. Hemokromatoz patolojisine neden olan çeşitli mutasyonlar tespit edilmiştir. Bunlardan en sık gözlenenleri 6. kromozomun kısa kolundaki HFE geninde oluşan ve varlıkları amino asit değişimine neden olan G845A (Sistein282Tirozin) ve C187G (Histidin63Aspartik asit) mutasyonlarıdır. Daha önce bildirilen çalışmalarda, hastaların %80'i C282Y mutasyonu açısından homozigot mutant olarak tespit edilmiş ve kalıtsal hemokromatozun en büyük nedeni olarak gösterilmiştir. Ayrıca compound heterozigot bireylerin (her iki mutasyonu taşıyan birey) hemokromatoz açısından yüksek risk taşıdıkları bildirilmiştir. HFE gen mutasyonunun tespiti hem hastalık tanısının doğrulanması hem de hastalığın klinik belirtiler vermeden tanınmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında yoğun demir birikimi varlığının HFE mutasyonu ile olan ilişkisini araştırmak amacıyla, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında takip edilen değişik etiyolojilere bağlı kronik karaciğer hastalığı geliştiren 27 erkek, 8 kadın toplam 34 hastada C282Y ve H63D mutasyonları çalışılmıştır. Yöntem olarak periferik kan örneklerinden, proteinazK/Tuzla çöktürme ile DNA izolasyonu takiben gerçekleştirilen polimeraz zincirleme reaksiyonu-restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) kullanılmıştır. İki hasta H63D mutasyonu açısından homozigot mutant, 10 hasta ise heterozigot olarak tespit edilmiştir. C282Y mutasyonu ise tüm olgularda homozigot wild type olarak bulunmuştur. İncelenen hastalarda H63D genotipi ile ferritin birikimi ya da transferrin saturasyonu gibi klinik özellikleri arasında bir uyum gözlenmemiştir. Ülkemizde halen HFE gen mutasyonu konusunda yapılmış çalışma sayısı çok sınırlıdır. Çalışmamızda örnek sayısının artırılması ve alt grupların analizinin incelenmesi planlanmaktadır.

Oral

MARMARA BÖLGESİ HEMATOLOJİ KLİNİKLERİNDE TRANSFÜZYON STANDARTLARI VE KALİTE DEĞERLENDİRMESİ

¹Mustafa Çetiner, ¹Elif Birtaş, ¹Cafer Adıgüzel, ¹Işık Kaygusuz, ¹Tülin-Fıratlı Tuğlular, ¹Mahmut Bayık

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı İSTANBUL

Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbında kalite kavramı hastanın isteklerinin karşılanması, hataların önlenmesi, çalışan sağlık personelinin motivasyon ve katılımı ve paylaşılmış sorumluluk anlamına gelmektedir. Bu çalışmada, Marmara Hematoloji Grubunun katkıları ile Marmara bölgesindeki hematoloji merkezlerinde transfüzyon standartları ve kalite değerlendirmesi planlandı. Bu amaçla bölgedeki 13 referans hastanesinin yetişkin ve pediatrik hematoloji merkezinin sorumlularına anket yolu ile ulaşıldı. Anket sorularını yanıtlayan iki merkezde kurumun kan bankası mevcut değildi (% 15) ve bu bölümler kan bankası hizmetini Kızılay'dan alıyordu. Başka kan bankalarında hazırlanan kan ürünlerinin merkezlere nakli 9 merkezde hasta yakınlarınca gerçekleştiriliyordu (%69). Donör seçimi konusunda 3 merkez aile içi donörleri kullanırken (%22) diğer merkezler gönüllü donörler kullanmaktaydılar. Transfüzyon pratiği anketine verilen yanıtlara göre merkezlerin hiç birinde transfüzyon öncesi hastalar veya hasta yakınları bilgilendirilip onamları alınmıyordu. Ankete katılan merkezlerden hiç

birinde hastalara kimliklerini belirtir bileklik uygulaması yapılmıyordu. Özel taşıma kabı kullanan merkez sayısı 2 (%15) idi. Sekiz merkez (% 62) kayıtlarını güvenilir bulmaktaydı. On merkez kan bankası özel istek formlarını kullanırken (%77), üç merkezin standart istek formu yoktu. Beş merkez (%38) transfüzyon öncesi kanı ısıtıyordu. Kan ve kan ürünlerinin bankadan geldikten sonraki ilk saat içinde transfüzyon yapılan merkez sayısı 10 idi (%77). Altı bölüm (%46) kan ve kan ürünlerini servis buzdolabında saklamaktaydı. Boş kan torbalarının kan merkezine geri gönderildiği bölüm sayısı 6 idi (%46). Transfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanan merkez sayısı 12 olup (%92), bu merkezlerden 7'si (%54) tüm transfüzyonlarda filtre kullanmaktaydılar. Acil transfüzyon gerektiğinde serolojik testleri beklemeden transfüzyon uygulayan merkez sayısı 4 idi (%31), böyle bir durumda sorumluluğun sadece hekime ait olduğunu düşünen merkez sayısı 3 (%23), acil transfüzyon gerektiğinde "cross match" yapmadan transfüzyon uygulayan merkez sayısı ise 2 (%15) olarak bulundu. Düzenli transfüzyon kayıt sistemi olan merkez sayısı 2 (%15), transfüzyon reaksiyonlarını kan merkezlerine düzenli bildiren merkez sayısı ise 6 (%46) idi. Transfüzyon öncesi tüm merkezlerde serolojik testler rutin olarak yapılıyordu ve serokonversiyon olduğu durumda retrospektif olarak donör kontrolü mümkündü. Çalışma sonucunda kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu konusunda standart ve hizmet kalitelerinin yükseltilmesi amacıyla yönelik ortak çalışmalar yürütülmesi, personelin eğitim ve motivasyonuna yönelik girişimlerde bulunulması, yeni kaynak ve kamuoyu yaratmaya yönelik çalışmaların gerekli olduğu düşünüldü.

Oral

ELEKTRONİK CROSS-MATCH; ÜLKEMİZDEKİ İLK UYGULAMA

¹Önder Arslan, ¹Yeşim Özer, ¹Gülşen İslamoğlu, ¹Yeliz Bilgilioglu

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

Amaç: Elektronik Cross-Match (e-XM) tam kan ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu öncesi yapılan bir uygunluk testidir. Fiziksel cross-match (Xm) yapılmasına gerek kalmadığı için zaman tasarrufu, aynı zamanda da ekonomik fayda sağlamaktadır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde belli merkezlerde yapılan bu uygulamaya ilk kez ülkemizde başlanmıştır. Bu çalışmamızda

merkezimizdeki e-XM uygulaması ile ilgili olarak elde ettiğimiz veriler aktarılmıştır. Materyal-Metot: e-XM uygulaması yapılabilmesi için aşağıdaki şartların sağlanmış olması gerekmektedir. 1. Kan Merkezinde kullanılan bilgisayar programının hastaya ve donöre ait tüm yapılan test sonuçlarını (ABO ve antikor tarama) saklayabilme, hasta adına farklı bir gruptan kan ve kan komponentlerinin çıkış yapılmasına izin veremeyecek veya uyarı verebilecek nitelikte olması gerekli olup, kullanılan sistemin bu prosedür için valide edilmiş olması gerekmektedir. 2. Alıcı ve vericinin ABO kan grubunun farklı iki örnekten ya da aynı örnekten iki kere bakılmış ve doğru olduğu onaylanmış olmalıdır. 3. Alıcının son 72 saat içinde antikor taramasının negatif olması ve daha önceden belirlenmiş bir allo-antikor taşımaması gerekmektedir. Merkezimizde kullandığımız Hemosoft Kan Bankası Bilgi Yönetim Sistemi (versiyon 2) bu şartları sağlamaktadır. Alıcının kan grubu aynı örnekten iki farklı teknisyen tarafından bakıldıktan sonra kesinleşmekte olup, farklı zamanlardaki iki örnek ile uyumlu sonuç alınmış olması gerekmektedir. Donör kan grupları içinde iki kez uyumlu ABO kan grubu kaydı olması gerekmektedir. Sonuç: Bu kurallar çerçevesinde Kan Merkezimizde 1/1/2004 tarihinden itibaren e-XM uygulamasına başlanmış olup, bu çalışmamızda 6 aylık verilerimiz değerlendirilmiştir. Bu dönemde 12533 XM işlemi gerekmiş olup 4541 tanesinde alıcı kan grupları ilk kez çalışılıyor olması nedeniyle Hemosoft tarafından e-XM işlemine uygun bulunmamıştır. Bunlardan 441 tanesinde Coombs ortamında geri kalanında ise oda ısısında hızlı-XM uygulanmıştır. Geri kalan 7551 (%60) örnekte ise e-XM işlemi uygulanmış olup, fiziksel XM yapılmamıştır. Bu ürünlere ait yapılan transfüzyonların hiçbirinde ise akut hemolitik transfüzyon reaksiyonuna rastlanmamıştır. Yorum: Kan Merkezimizde son 6 ayda transfüzyon öncesi yapılan XM işlemlerinin %60'ında e-XM işlemi uygulanmış olup, bu ürünlerin alıcılarında hemolitik reaksiyon gözlenmemiştir. Bu uygulama ile XM yapan personelin iş yükü %60 oranında azaldığı gibi, aynı oranda da kit tasarrufu sağlanmıştır.

Oral

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNDA TROMBOSİT TRANSFÜZYONUNA KARŞI REFRAKTERLİĞİN SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

¹Mehmet Ertem, ²Talia İleri, ²Fatih Azık

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik KİT Ünitesi

2 Ankara Üniversitesi Pediatrik Hematoloji

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HKHT) hazırlama rejimi ile kemik iliği ablasyona uğratıldıktan sonra trombosit engraftmanı gerçekleştirilene kadar yaklaşık 3-4 haftalık ağır trombositopenik bir dönem olmaktadır. Bu dönemde kanamaya bağlı oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için, trombosit sayısı 20000/mm³'den daha az olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonun verilmesi standart bir uygulamadır. Ancak hastaların daha önceden aldığı transfüzyonlara bağlı olarak trombosit karşı gelişmiş olan antikorlar (alloimmünizasyon) bu kritik dönemde trombosit transfüzyonlarına yanıtızlık oluşturarak ciddi bir sorun olmaktadır. Ayrıca splenomegali ve HKHT sonrası gelişebilen enfeksiyon, hepatik venooklüziv hastalık (VOH) gibi durumlar da non-immün mekanizma ile trombosit karşı refrakterliğe neden olabilmektedir. Biz bu çalışmada hematolojik hastalık (malign: 21 ve benign: 24) nedeni ile HKHT uygulanmış 45 pediatrik hastada trombosit karşı refrakterliğin sıklığını, nedenlerini ve klinik önemini araştırmayı hedefledik. Toplam 45 HKHT'ın 43'ü alojenik olup transplanta bağlı mortalite (TRM) 5 hastada (%11) gelişti. Trombosit engraftmanı bir hasta dışında tüm hastalarda (%98) sağlanırken ortalanca engraftman süresi 27 gün (9 ila 57 gün) bulundu. Hastaların 22'sinde (%49) trombosit transfüzyonlarına karşı refrakterlik tespit edildi. Bu hastalardaki refrakterlik nedeni 13'ünde (%59) daha önceden gelişmiş olan alloimmünizasyon iken 9'unda non-immün faktörler (VOH:3, enfeksiyon:3, splenomegali:2, nedeni belirsiz:1) idi. Hiç bir hasta kanama nedeni ile kaybedilmedi. Refrakter olan (n=22) ve olmayan (n=23) hastalar TRM ve ciddi kanama semptomları açısından karşılaştırıldığında refrakter olan hastalarda daha yüksek oranda olmakla birlikte anlamlı bir fark (p>.05) yoktu. Ancak hastaların aldıkları, ağırlıklarına göre düzeltilmiş, trombosit transfüzyon sayısı (ortalanca değer 12'e karşın 6) ve eritrosit transfüzyon sayısı (4'e karşın 2) anlamlı olarak refrakter grupta daha fazla idi. Alloimmünizasyonu olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde HKHT öncesi transfüzyon almış olan toplam 41 hastanın 13'ünde (%32) geliştiği ve malign hastaların (n:19) 3'ünde (%16), benign hastaların (n: 22) ise 10'unda (%45) (p<.05) geliştiği görüldü. Benign grupta olan 18 talasemi hastasında ise daha yüksek (%56) oranda geliştiği tespit edildi. HKHT öncesi transfüzyonlarda lökositten fakir veya ışınlanmış ürün uygulamasının alloimmünizasyon gelişimi üzerine çok anlamlı (p<.002) etkisi olduğu görüldü. Trombosit alloimmünizasyonu gelişmiş olan

hastalarda trombosit aferezi için uygun olan 4 donörden tekrarlayan seferler yapılan transfüzyonlara her zaman iyi yanıt alındı. Anne/babanın trombositlerinin verilebildiği 4 olgunun 3'ünde en az birisinin trombositine iyi yanıt elde edilebildi. Steroid ve/veya IVIG uygulanan hastaların hiç birisinde yanıt elde edilemedi. Literatürde bu konuda yeterli veri olmadığından karşılaştırma yapılabilmesi mümkün olmadı.

Oral

ALBÜMİN KULLANIM ENDİKASYONLARININ DEĞER- LENDİRİLMESİ

²Sami Fidan, ¹Mustafa Yılmaz, ²Evren Fidan, ¹Elif Akdoğan, ¹Mehmet Sönmez, ¹S.Sami Kartı, ¹Ercüment Ovalı

*1 KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
2 KTÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD*

Human albümin solusyonları 50 yılı aşan bir süreden beri klinik pratikte çeşitli endikasyonlarla kullanılmaktadır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda albümin kullanımının çoğu hastada gereksiz olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bazı hastanelerde albümin kullanım endikasyonlarını içeren klavuzlar oluşturulmuş ve albümin kullanımının uygun endikasyonlarla sınırlanması amaçlanmıştır. Biz bu çalışmada hastanemizde albümin kullanım endikasyonlarının uygunluğunun değerlendirilmesini planladık. Çalışmaya 1 Ocak 2003-31 Aralık 2003 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde albümin uygulanan 174 hasta dahil edilerek albümin verilme endikasyonları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Albümin verilen hastaların servislere göre dağılımına bakıldığında İç Hastalıkları, Plastik cerrahi ve Pediatrik Cerrahi ünitelerinin ön planda olduğu görülmektedir. Albümin endikasyonları açısından hastalar değerlendirildiğinde nutrisyonel destek amacının en sık kullanım endikasyonu olduğu görülmektedir. Albümin kullanım endikasyonlarına göre hastaların dağılımına bakıldığında: Nutrisyonel destek %42.5 (74), kardiyojenik şok %16 (28), nefrotik sendrom %12 (21), yara iyileşmesi %10.9 (19), Hipoproteinemi %6.3 (11), parasentez %5.7 (10), torasentez %3.4 (6), yanık%2.2 (4), hemorajik şok %0.5 (1) oranlarındaydı.

Hastanemizde albümin verilme endikasyonlarının doğruluğu araştırıldığında 56 (%32.2) hastada uygun endikasyonlarda kullanıldığı, buna karşın

118 (%67.8) hastada ise albümin kullanımının gereksiz olduğu saptanmıştır.

Albümin solusyonları kliniklerde sık olarak kullanılan preparatlardır. Başlıca endikasyonları; hemorajik şok, hipovolemik şok, hepatik rezeksiyon, yanıklar, nutrisyonel destek, kardiyak cerrahi, siroz ve parasentez, nefrotik sendrom, organ transplantasyonları ve plazmaferez uygulamalarıdır. Literatürde yayınlanan serilerde albümin kullanımının çoğu hastada gereksiz olduğu iddia edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bizim sonuçlarımıza benzer veriler elde edilmiştir. Bir çalışmada uygunsuz albümin kullanım oranlarının % 50'nin üzerinde olduğu, bir başka çalışmada ise bu oranın %72 olduğu saptanmıştır. Bu veriler ışığında çoğu hastada albümin kullanımının gereksiz olduğunu ve bunun önemli boyutta ekonomik kayba yol açtığını söyleyebiliriz. Bu nedenle ülkemizde ulusal veya lokal hastaneler bazında bir albümin kullanım endikasyon klavuzu oluşturulması ve bu klavuza uygun olarak albümin kullanımının düzenlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Oral

EKSTRAKORPOREAL FOTOİMMUNOTERAPİ İBN-İ SİNA HASTANESİ DENEYİMİ

¹Osman İlhan, ²Rana Yavuzer Anadolu, ¹Erol Ayyıldız, ¹Mutlu Arat, ²Hatice Erdi Şanlı, ¹Önder Arslan

*1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı Hemaferzis Ünitesi, Ankara
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Dermatoloji Bilim Dalı*

Giriş ve Amaç: Ekstrakorporeal fotoimmunoterapi (EKF) özellikle tedaviye dirençli eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) olgularında başarı ile başta Allojenik Periferik Kök Hücre (ALPKH) nakil yapılan hastalarda ortaya çıkan ve mortalite, morbiliteye etkili Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) tedavisinde ve ayrıca bir çok inflamatuvar otoimmün hastalığının tedavisinde de yer alan bir immünmodülatör tedavi yöntemidir.

Hastalar ve Metot: Merkezimizde Ocak 2001-Haziran 2004 tarihleri arasında toplam 19 hastaya EKF (UVAR XTS, Therakos, USA) işlem yapılmıştır. 11 Hasta (3E- 8K)'nın 2 Hasta (2E) Akut Graft Versus Host Hastalığı (aGVHH), 9 Hasta (1E-8K) Kronik Graft Versus Host Hastalığı (kGVHH), 3 Hasta (3E) Mukozis Fungoides, 4 Hasta (4E) Pemfigus Vulgaris, 1 Hasta (1K) Akkiz

Epidermolisiz Bülloza, bu hastalara ortanca 7 ayda (2-19) toplam 407 seans işlem gerçekleştirilmiş olup, işlem sıklığı haftada üç ile ayda ardaşık iki seans arasında değişmeli olup hastalığın işleme cevabına göre düzenlenmiştir. KTHL dışındaki tüm endikasyonlarda 2002 yılından beri ilgili bilim dalı konsey kararı ve TC Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Aferez ve Fotoferez Komisyon onayı alınmaktadır.

Sonuç: Bu hastaların tanularına göre seans ve işlem bilgileri tabloda özetlenmiştir. İşlemlerde Grade I damar yolu, Grade III GIS Kanaması bir hasta ve Grade IV cihaz arızası dışında ciddi bir yan etki ile karşılaşılmaştır. İşlemlerde kullanılan UVADEX'e bağlı bir akut yan etki gözlenmiştir. Akut Graft Versus Host Hastalığı olan iki hastanın birinde tam yanıt varken diğeri yanıt vermedi. Kronik Graft Versus Host Hastalığı olan dokuz hastanın sekizinde tam yanıt, birinde kısmi yanıt alınmıştır. Pemfigus Vulgaris tanısı olan dört hastanın ikisinde tam yanıt, diğer ikisinde ise kısmi yanıt alınmıştır. Mukozis Fungoides tanısı olan üç hastanın birinde tam yanıt, diğer ikisinden yanıt alınamamıştır. Akkiz Epidermolisiz Bülloza tanısı olan bir hastada tam yanıt alınmıştır. Yorum: Ünitimizde Hematoloji ve Dermatoloji BD işbirliğinde, steroide dirençli kGVHH ve kutanöz T Lenfoma olguları başta olmak üzere 21 hastaya ortanca 7 işlem yapılmış ve başarı ile kabul edilebilir bir yan etki profili içinde işlemler tamamlanmıştır.

Oral

DİRENÇLİ BACAK İSKEMİSİ OLAN BUERGER HASTALARINDA OTOLOG KEMİK İLİĞİ MONONÜKLEER HÜCRE İMLANTASYONU

¹Serkan Durdu, ¹Rüçhan Akar, ²Mutlu Arat ²Önder Arslan, ²Ender Akçağlayan soydan, ²Erol Ayyıldız, ¹N.Tuncay Eren, ¹Refik Taşöz, ¹Tümer Çorapçioęlu²Osman İlhan

*1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi ABD
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD
Aferez Ünitesi*

Giriş: Bu çalışmada, kronik bacak iskemisi olan Buerger hastalarında, olog kas içi kemik iliği mononükleer hücre (KİMNH) implantasyonunun etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Metod: Çalışmaya, proksimal arteriyel akımın korunduğu, iskemik istirahat ağrısı ve/veya iyileşmeyen ekstremitte ülserleri olan 8 erkek 2 kadın hasta (ortalama yaş 44,8 ± 9,2) alınmıştır. Cerrahi veya non-cerrahi revaskülarizasyon şansı olmayan, İloprost infüzyonu ve en az altı ay süreyle sigara bırakılmasına cevap vermeyen hastalardan oluşmaktadır. Üriner nikotin ve/veya kotinin seviyesinin yüksek olduğu sigara içmeyi sürdüren hastalar, kontrolsüz diyabeti olan (HbA1c > %6.5 ve proliferatif retinopatisi olan hastalar) ve son beş yıl içerisinde malign hastalık tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Sonuçlar: Kök hücre transplantasyon ekibi tarafından ortalama 630 ml kemik iliğini her iki iliyak kanattan aspire ederek toplanmıştır. Aspire edilen kemik iliği süspansiyonu Gambro BCT Eritrosit Değişimi Seti kullanılarak ve çiftli torba sistemi aracılığıyla eritrosit depleasyonu yapılarak, ortalama 63 ml (%78,9 ± 13,8 eritrosit depleasyonu ve %74,2 ± 13.2 mononükleer hücre kazancı ile) oluncaya kadar, ünitemizin bildirdiği metodoloji kullanılarak konsantre hale getirilmiştir. Kemik iliği aspirasyonunda ortalama 3 saat sonra, mononükleer hücreler (ortalama 13,2 ± 3,9 x 10⁸) iskemik ayağın gastrokinemius kası içine multipl enjeksiyonlar yapılmıştır. İyileşmeyen ülserlerdeki iyileşme 5 hastada (%83) sağlanmıştır. Hastaların 8'inde 12. haftada maksimum yürüme mesafesinde değişiklik ve analjezik ihtiyacı olmadan istirahat ağrısının kontrolü sağlanmıştır. Hastaların 6'sında (%83) 3 ay sonra yapılan DSA incelemede KİMNH implantasyonu yapılan bacakata yeni kollateral oluşumu gözlenmiştir. Diğer hastalarda klinik takip süresinin dolması beklenmektedir.

Tartışma: Bu çalışmanın ön sonuçları, dirençli bacak iskemisi olan ve diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu Buerger hastalarında KİMNH implantasyonunun güvenle uygulanabilirliğini ve klinik olarak anlamlı gelişmeler göstermektedir.

Oral

MEZANKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN, İNSAN CD34+ HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERİN OSTEOKLASTİK FARKLILAŞMASINDAKİ MUHTEMEL ROLÜ

¹Ali Uğur Ural, ¹Ferit Avcu, ³Aysel Pekel, ²Meral Sarper, ²Pınar Elçi, ⁴Fikret Arpacı, ⁵Mükerrem Safalı, ³Ali Şengül

- 1 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD*
2 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma ve Geliştirme Merkezi*
3 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi İmmünoloji BD*
4 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Onkoloji BD*
5 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji AD*

Hematopoetik kök hücreler, sistemik hormonlar ve kemik iliği mikroçevresinde oluşturulan bir takım sitokinlerce osteoklasta farklılaşırlar. Mezankimal kök hücreler (MKH) uygun şartlar altında osteoblast, adipozit, kondrosit, miyozite farklılaşmalarının yanısıra salgıladıkları sitokin ve büyüme faktörleriyle ve bir tabaka oluşturmalarıyla kök hücrelerin uzun süreli kültürüne imkan sağlarlar. Bu çalışmada MKHlerinin, CD34+ hücrelerin osteoklastik farklılaşmaları üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu amaçla meme kanseri nedeniyle CD34+ seleksiyonu ile otolog kemik iliği nakli planlanan iki hastadan, kemik iliği incelenmesi esnasında alınan kemik iliğinin fikoll ile mononükleer hücreleri ayrılmış, DMEM ile kültüre edilmiştir. Mezankimal farklılaşma yaklaşık 4-5 pasaj sonrası vimentin boyasının pozitifliği, morfolojik olarak ve CD54, CD58 pozitifliği ile gösterilmiştir. CD34+ hücreler aynı hastalardan CliniMACS cihazı ile saflaştırılmıştır. MKHler üzerine 0.45mikrometre membranlı ve ayrıca membransız olarak DAPI ile nükleer işaretlenmiş $5 \times 10^4 / \text{cm}^2$ konsantrasyonda CD34+ hücre 21 gün boyunca kokültüre edilmiştir. Negatif kontrol olarak MKH yerine insan fibroblastları kullanılmıştır. Diğer kollarda ise MKHler in vitro olarak osteoblastik farklılaşmaya uğratarak ve ayrıca osteoklastogenezisi uyarmak için MKH üzerine 10-9M 1,25 dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3) ilave edilerek, CD34+ hücrelerle 21 günlük kokültür tekrar edilmiştir. Negatif kontrol kültürlerinde ve osteoblastik farklılaşmaya uğratan MKHlerle yapılan kokültürlerde CD34+ hücrelerin hemen tamamı spontan dejenere oldukları halde, membransız olarak yapılan MKH kokültürlerindeki DAPI pozitif olan hücrelerde çok çekirdekli ve TRAP pozitif hücreler gözlenmiştir. Bu hücrelerde kokültür sonrası CD34, CD45, HLADR, CD13, CD71, CD42a ekspresyonu azaldığı halde, CD14, CD11b, CD11c, CD56 artmıştır. Osteoklastik farklılaşma 1,25(OH)2 D3 ilave edilen kültürlerde daha belirgin olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma in vitro farklılaşmamış MKHlerin hücre-hücre temasına da bağlı olarak sitokinler aracılığıyla CD34+ hücrelerin osteoklasta farklılaşmasına katkıda bulunabileceğini ve oluşturulan sistemin bir model olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Oral

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA KÖK HÜCRE İNFUZYONU; ilk sonuçlar

¹Demet Özbabalık, ²Zafer Gülbaş, ³Baki Adapınar, ⁴İlknur Ak, ¹Bilge Günel

- 1 *Osmangazi Üniversitesi Nöroloji ABD*
2 *Osmangazi Üniversitesi Hematoloji ABD*
3 *Osmangazi Üniversitesi Radyoloji ABD*
4 *Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp ABD*

Kök hücre infüzyonu serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yeni bir umut olarak görülmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalar daha çok deneysel ortamlarda olup, insan çalışmaları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Hematoloji, Radyoloji ve Nükleer Tıp anabilim dalları tarafından multidisipliner olarak planlanan ve iskemik serebrovasküler hastalık geçiren hastalarda tedavi amacıyla intraserebral intraarteryal verilen kök hücre infüzyonunun hastaların fonksiyonel, radyolojik ve fizyolojik iyileşmesine olan katkısını incelemek amacıyla dizayn edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda CVO üzerinden en az 20 gün geçmiş olmak, infüzyon verilecek ana arterlerde okluzyon olmamak, hemorajik olay geliştirmiş olmamak şartı arandı. Hastaların tümüne işlem öncesi fonksiyonel değerlendirme amacıyla Barthel, NINH nörolojik değerlendirme ölçekleri ile MMSE tarama testi ve Hachinski ölçeği uygulandı. Tüm hastalara Serebral MR ve serebral SPECT ile Transcranial Doppler uygulandı. Tüm bu ölçek ve işlemler, infüzyon sonundaki 24. saat, 7, gün, 30 ve 60. gün ve 120, gün yeniden tekrarlanmak üzere planlandı. Kök hücreler hastaların posterior iliak krestinden 50 ml aspire edildi ve mononükleer hücreler ayrılarak bir gece teflon torbada kültür ortamında bekletilme sonrası steril şartlarda ve skopi altında internal karotis arterden anjiyografik olarak hastalara verildi.

Şu an kadar çalışmaya 7 hasta (3 kadın, 4 erkek, ortalama yaş 68.23 ± 11.2) alındı. Bunlardan 3tanesi iskemik geçirilmiş SVO ve vasküler demans tanısı ile izlene hastalardı. 1 hasta kronik iskemik SVO, 3 tanesi subakut iskemik SVO tanısı ile izlenmekteydi. Şu an itibarı ile hastalardan 3 tanesi 120. gün kontrolünü, 4 tanesi ise 7, gün kontrollerini doldurmuş bulunmaktaydı. Foksiyonel skalalar ve radyolojik açıdan kontrollerde anlamlı bir farklılığa rastlanmamakla beraber, genel klinik durumlarında belirgin iyileşme halleri gözlenmiştir.

Hastalar o güne kadar tamamlanmış verileri ve radyolojik ve video görüntüleri ile birlikte kongrede tartışılacaktır.

Oral

UNGRAFTABLE KORONER ARTER HASTALIĞI VE İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA OTOLOG KEMİK İLİĞİ İLE HÜCRESEL KARDİYOMİYOPLASTİDE ÖN SONUÇLARIMIZ

¹Rüçhan Akar, ¹Serkan Durdu, ¹Mutlu Arat, ¹Önder Arslan, ²Ender Akçağlayan Soydan, ²Erol Ayyıldız, ¹Nehir Tuncay Eren, ¹Refik Taşöz, ¹Tümer Çorapçıoğlu, ¹Osman İlhan, ¹Ümit Özyurda

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara
2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı Hemaferesis ve Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara

GİRİŞ: Farklı kalp yetmezliği tiplerinde kardiyak miyosit eksikliğinin nedeni nekroz veya apoptoz sonucu olabilmektedir. Amacımız prospektif olarak iskemik kardiyomiyopati hastalarda bypass yapılamayacak koroner arter sahalarında kemik iliği kökenli hücre sel kardiyomiyoplastinin terapötik potansiyelini araştırmaktır. **METOD:** Hasta bilgilendirme ve onayının ardından NYHA klas III-IV ve ungraftabl koroner arter sahaları olan 7 erkek hasta (54.8±8.6 yaş, EF: %26.4±3.8) uygun koroner arterlerine KABG ve nongraftabl koroner arter bölgesine kemik iliği mononükleer hücre (Kİ-MNH) implantasyonu yapıldı. Genel anestezi altında her iki iliyak kanattan kemik iliği aspirasyonu (567±27.5 mL) yapıldıktan sonra aspire edilen kemik iliği süspansiyonu Gambro BCT Eritrosit Değişimi Seti kullanılarak ve çiftli torba sistemi aracılığıyla eritrosit depleasyonu yapılarak, ortalama 55±7,1 ml (%91±2 eritrosit depleasyonu ve 1,6 ± 0,3x10e9 mononükleer hücre kazancı ile) oluncaya kadar konsantrasyon konsantrasyon edilmiştir. Tüm hastalara kardiyopulmoner bypass altında çalışan kalpte LAD-LİMA anastomozu yapılarak, infero-posterior veya lateral duvara ortalama 12 noktadan Kİ-MNH implantasyonu yapılmıştır. Bir hastaya ek olarak anevrizmektomi ve Dor prosedürü uygulanmıştır. Kİ-MNH implantasyonundan önce ve 60 gün sonrasında, ekokardiyografik olarak sol ventrikül duvar hareketleri ve sintigrafik bulgular değerlendirilmiştir. Hastalar taburcu olduktan sonra ilk ay haftada bir, daha sonra aylık olarak takip edilmektedir.

SONUÇLAR: Takiplerimizde fatal aritmi gözlenmemiştir ve tüm hastalar hayattadır. İki hastaya anestezi indüksiyonu öncesi İABP desteği sağlanmıştır. Yoğun bakım kalış süresi 50±24 saat ve hastanede kalış süresi 11.2±4.6 gündür. İki hastada postoperatif AF gelişmiş olup, bir hastaya kardiyoversiyon uygulanmıştır. Preoperatif iskemik mitral yetmezliği olan bir hastada regürjitan volüm 23ml den, postop ikinci ay kontrolünde MR trace olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar anjinasız bir yaşam sürdürmekte olup, ortalama NYHA fonksiyonel klas 1.25±0.3 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA: Çalışmadaki ön sonuçlarımız, iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda Kİ-MNH implantasyonunun kardiyak bölgesel kan akımında artışa ve bölgesel kontraksiyonlarda düzelmeye neden olduğu yönündedir.

Oral

ALLOJENEİK MEZANKİMAL KÖK HÜCRELERİN TAVŞAN TİBİAL SEGMENTAL KEMİK DEFEKTİ TAMİRİNDE KULLANIMI

¹Ali Uğur Ural, ²Bahtiyar Demiralp, ¹Ferit Avcu, ²Yüksel Yurttaş, ³Ersin Canpolat, ⁴Belgin Can, ⁵Muhittin Serdar, ³Meral Sarper

1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD
2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ortopedi AD
3 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma ve Geliştirme Merkezi
4 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD
5 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya AD

Kemik defektlerinin tedavisinde kullanılan otolog kemik greftlerinin elde edilmesi invaziv bir işlem olup, hasta morbiditesini de artırmaktadır. Özellikle segmental defektlerin giderilmesinde otolog greftler yetersiz kalmaktadır. Kemik iliğinin hematopoetik kök hücrelere ilave olarak, çok yönlü farklılaşma kapasiteleri olup, mezodermal kökenli osteoblast, fibroblast, adipozit, kondrosit ve miyozite farklılaşma özellikleri bulunan mezankimal kök hücreleri (MKH) de içerdikleri bilinmektedir. Bu çalışmada kemik iliğinden in vitro koşullarda farklılaştırılan MKH lerin kemik defektlerinin giderilmesindeki önemini belirlemek üzere genel anestezi altında Yeni Zelanda tavşanının tibiasına İlizarov sirküler eksternal fiksator uygulandı ve 1/3 proksimalinden kemik defekti oluşturmak amacıyla osteotomi yapıldı. Yeni kemik oluşumunu uyarmak amacıyla postoperatif 5. günde başlamak üzere 6 günde toplam 6mm.

boyutunda distraksiyon (1mm/ gün) oluşturuldu. Hücre verilmesine başlanmadan önce tüm hayvanların kemik defektlerinin radyografik görüntüleri alındı. MKH elde etmek için genel anestezi altında tavşanların iliak kemik posterior kanadından 5ml kemik iliği alındı. Fikol ile ayrıştırılan mononükleer hücreler DMEM ve otolog serum kullanılarak kültüre edildi. Yaklaşık 4-5 pasaj sonrası mezankimal farklılaşma morfolojik olarak ve vimentin boyasının pozitifliği ile gösterildi. Kontrol grubu olarak distraksiyon oluşturulan 3 tavşan kendi halinde iyileşmeye bırakıldı. Diğer 3 tavşana, in vitro koşullarda 100nM deksametazon + 50mikro? LAsorbik asit + 10mM beta-gliserofosfat kombinasyonu ile 12 gün boyunca kültüre edilerek mezankimal hücreden farklılaştırılmış osteoblastlardan zengin hücreler, intralezyoner olarak 1x10⁶ konsantrasyonunda verildi. 3 tavşana ise 1x10⁶ konsantrasyonunda MKH yine intralezyoner olarak verildi. 2, 4, 6 ve 8. haftalarda kırık hattının radyografik görüntüleri tekrarlandı. Hayvanlar 8 haftanın sonunda sakrifiye edildiler. Osteoblast uygulanan grupla mezankimal hücre uygulanan grupta yeni kemik oluşumu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında radyografik ve histopatolojik olarak daha erken dönemde tespit edildi. Bu da mezankimal hücrelerin en az osteoblast kadar yeni kemik oluşumuna katkıda bulunduğunu ve kemik defektlerinin giderilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Oral

MONOSİT KÖKENLİ DENDRİTİK HÜCRE GELİŞİMİNDE HEPATOSİT GROWTH FAKTÖR'ÜN ROLÜ

¹Mehmet Sönmez, ¹Mustafa Yılmaz, ¹Tamer Dikmen, ¹Elif Akdoğan, ¹Fatma Sümer, ¹S.Sami Kartı, ¹Ercüment Ovalı

1 KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Dendritik hücreler (DH) özellikle immünoterapi uygulamalarında kullanılmak üzere in vitro olarak değişik sitokin ve kültür ortamında üretilebilmektedirler. Üretim aşamasında GM-CSF, IL-4, TNF-alfa (TNF-a), kit ligand, fms-like tyrosine kinase ligand (Flt-3 L) ve IL-2 gibi sitokinler tek veya kombine olarak kullanılabilir.

Hepatosit growth faktör (HGF)ün kök hücrelerde proliferasyon ve differansiasyona neden olduğu, monosit ve makrofaj fonksiyonlarında önemli rol oynadığı ve nonspesifik immün yanıtı etkilediği bilinmektedir. Ayrıca HGF'nin periferik kandaki monositlerin antijen sunma özelliğini artırdığı

gözlenmiştir. Takip eden çalışmalarda fare DH'lerinde HGF reseptörü c-met saptanmış ve HGF'nin DH fonksiyonlarında etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada periferik kan monositlerinden DH gelişiminde, henüz DH üzerine etkisi tam olarak bilinmeyen HGF'nin etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda, serum içermeyen kültür ortamda GM-CSF, IL-4, HGF, GM-CSF+HGF, IL-4+HGF, GM-CSF+ IL-4, GM-CSF+IL-4+HGF olarak düzenlediğimiz 7 farklı sitokin karışımının morfolojik ve fonksiyonel olarak DH gelişimine etkilerini inceledik. Bu amaçla monositler 5 gün boyunca bu sitokin karışımlarıyla serum içermeyen kültür ortamında inkübe edildi ve 5. gün ortama TNF-a ilave edilerek inkübasyon süresi 7 güne tamamlandı. 5. ve 7. günde elde edilen hücrelerin yüzey ve kostimulan molekül belirleyicileri (HLA-DR, CD1a, CD14, CD80, CD83, CD86) akım sitometrik analizle belirlendi. Yedi günün sonunda PPD solusyonu ile antijenik uyarı yapılan DH'lerin MTT testi ile fonksiyonel yetenekleri değerlendirildi.

İnkübasyonun 5. gününde genel olarak tüm sitokin gruplarında DH gelişimi izlenirken, en belirgin DH gelişiminin IL-4 içeren kombinasyonlarda özellikle IL-4+GM-CSF ve IL-4+GM-CSF+HGF kombinasyonunda olduğu gözlemlendi. Ortama 5. gün ilave edilen TNF-a'dan sonra yapılan değerlendirmelerde ise TNF-a öncesine göre yüzey ve kostimulan molekül ekspresyonlarının kontrol grubuna göre dahada belirginleştiği saptandı. Sonuçta DH gelişiminde en etkili kombinasyonun IL-4+GM-CSF+TNF-a ve IL-4+GM-CSF+HGF+TNF-a olduğunu, HGF'nin tek başına DH gelişiminde çok etkisi olmadığını ancak matürasyonda fayda sağlayabileceğini gözledik. DH'lerin lenfositler üzerine olan proliferasyon yeteneklerine baktığımızda ise, tüm gruplarda kontrole göre lenfosit proliferasyonu izlenmekle birlikte en belirgin belirgin proliferasyonun HGF+IL-4 grubunda olduğunu ve HGF'nin bulunduğu tüm sitokin karışımlarında lenfosit proliferasyonunun daha fazla olduğunu saptadık.

Sonuç olarak, bizim modelimizde periferik kan monositlerinden DH oluşum sürecindeki kültür aşamalarında en uygun kombinasyonun GM-CSF+IL-4+TNF-a olduğu ve ortama katılan HGF'nin DH üretimine belirgin bir katkı sağlamadığı gözlemlendi. Buna karşılık HGF'nin DH kültür ortamlarına katılması bize DH matürasyon ve fonksiyonunu olumlu etkileyebileceğini telkin etmekte olup, mevcut bulguların başka araştırmalarda desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Oral

EGE ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ: HEMOFİLİ'DE RADİOİZOTOP SİNOVEKTOMİ; 4 YILDA 93 EK- LEM İÇİ İTRİUM⁹⁰ UYGULAMA- SININ UZUN DÖNEM SONUÇLARI

¹Kaan Kavaklı, ¹Semih Aydoğdu, ¹Serdar Omay, ¹Yusuf Duman, ¹Memduh Taner, ¹Kazım Çapacı, ¹Ayşenur Memiş, ¹Deniz Yılmaz, ¹Can Balkan

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radioizotop Sinovektomi (RS) hedef eklem ve kronik sinovit gelişen hemofili hastasının eklemi içine radioizotop madde uygulanmasıyla gerçekleştirilen ve son 10 yılda hemofili tedavisinde önem kazanan güncel bir tedavi şeklidir. Kronik sinovitli hemofili hastalarında sakatlık gelişimi RS ile önlenmektedir. Faktör tedavisinin ekonomik güçlükler nedeniyle rasyonel olarak kullanılmadığı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sık oranda hedef eklem ve kronik sinovit gelişimiyle genç yaşta hızla kalıcı eklem sakatlıkları geliştiği bilinmektedir. Ege Hemofili Merkezinde 2001-2004 yıllarında yapılan RS uygulamalarıyla elde edilen veriler sunulmaktadır. Hemofili Konseyinde RS endikasyonu konulan tüm hastalar ve ailelerinden bilgilendirme sonrası yazılı onay alındıktan sonra en az 5 hasta aynı seansta toplandı. Radyoizotop olarak İtrium 90 (Schering- Cis / Fransa) kullanıldı. RS; 57 Hemofili hastasının (47 HA, 10 HB) 93 ayrı eklemine (49 Diz, 23 Dirsek, 18 Ayak bileği, 2 omuz, 1 tala-navikuler eklem) uygulandı. Hastalardan 8'inde (14 eklem) HR tipte inhibitör mevcuttu. İnhibitörlü 5 hastanın 8 ayrı eklemine rFVIIa, 3 hastanın 6 ayrı eklemine aPCC desteği ile sorunsuz uygulama yapıldı. Yaş dağılımı 3-23 arasında olup yaş ort. 15 yıl idi. Olgularda sinovit derecesi grade-II ile III idi. Uygulamadan 1 saat önce faktör düzeyleri % 50 olacak şekilde faktör uygulandı ve 3 gün sürdürüldü. Sedasyon için PO veya IV midozalam(0.2 mg/kg) 15 dakika önce uygulandı. Intra-artikular enjeksiyon ortopedist tarafından steril koşullarda flouroskopi ünitesinde uygulandı. Sinovial sıvı aspire edildikten sonra diz için 4-5mCi, dirsek, ayak bileği ve omuz için 2 mCi intra-artrikuler uygulandı. Eklem içi steroid prensip olarak hiç verilmedi. İğne geri çekilmeden önce 1cc. prilokain eklem içi aralığa uygulandı. Uygulama sonrası eklemler alçı ateline alındı ve 3 gün süreyle immobilizasyon ev şartlarında sağlandı. 3. gün alçı çıkarılarak 2 hafta aralıklı elastik bandaj uygulandı. Fizik tedavi gereken az sayıda olguda yapıldı. Ortalama takip süresi 1 ay-3 yıl (ort. 2 yıl)

idi. Komplikasyon izlenmedi. Tüm hastalarda hedef eklemdaki kanama sayısı ve faktör konsantrasyonu kullanımı en az % 50 düzeyinde azaldı. İşlem öncesi ortalama yılda 8 kanama varken, işlem sonrası ilk yıl sonunda % 50 hastada hiç kanama izlenmedi. % 5 olguda kanama sayısı azalmakla birlikte nüks efüzyon izlendi. 3 hastaya 2. kez, 1 hastaya 3.kez isotop uygulaması yinelenildi. İkinci yıla sorunsuz giren olguların % 25'inde nüks sinovitis (yeni sinovya gelişimi?) izlendi. Genellikle yaşı ve sinovit derecesi küçük olan hastalarda daha başarılı sonuçlar alındı. Diz ekleminde diğer eklemlere göre başarı oranı yüksekti. Hastaların işlem öncesi ve 6. ayda çekilen MR'ları ile Denver skorlaması yapıldı. MR bulgularıyla klinik veriler korele değildi. Sonuçta RS ile uzun süreli deneyimimize dayanarak işlemin ucuz, kolay, etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olması nedeniyle ülkemiz için ideal olduğunu söyleyebiliriz.

Oral

HEMOFİLİ OLGULARINDA PROTROMBOTİK RİSK FAKTÖR- LERİNİN KLİNİK TABLOYA ETKİ- LERİ

¹Can Balkan, ¹Kaan Kavaklı, ¹Deniz Karapınar, ¹Basri Bilenoglu, ²Yeşim Aydınok, ²Hande Çağlayan

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

2 Boğaziçi Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Bölümü, İstanbul

Kuramsal olarak konjenital hemorajik bozukluğu olan olgularda aynı zamanda trombofilik bir durum varlığının kanama eğiliminde azalmaya neden olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada 34'ü ağır olmak üzere toplam 40 hemofilik olguda (30 HA, 10 HB; yaş 15.8 ± 6.5 yıl); protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin (AT) eksikliği ile aktive protein-C rezistansı (APC-R) varlığını araştırdık. Testler; Sta. Compact Analyzer koagülometresinde Diagnostica Stago kitleri kullanılarak yapıldı ve sağlıklı çocuklardan elde edilen verilerle kıyaslandı. Ayrıca, Protrombin Fragman (PF) 1+2 ve Trombin-Antitrombin (TAT) kompleks markerları ELISA yöntemiyle çalışıldı (Enzygnost/Dade-Behring). Yedi olguda (%17) PC eksikliği, 5 olguda (%12) APC-R varlığı ve 1 olguda (%2.5) PS eksikliği saptadık. AT aktivitesi tüm olgularımızda normal bulundu. Hemofili- A tanılı 2 olgumuzda ise PC eksikliği ile APC-R birlikteliği tanımlandı. APC-R, PS ve AT için bulduğumuz sonuçlar hemofiliklerde daha önce ya-

pılan çalışmalarla benzerlik gösterirken PC eksikliği bizim hastalarımızda daha yüksek oranda bulundu. Kırk olgunun 20'sinde bakılabilen mutasyon analizlerinde 1 hemofili-A olgusunda FV-Leiden mutasyonu (+) saptanırken hiçbir olguda protrombin mutasyon varlığı izlenmedi. Ağır hemofilide, protrombotik risk faktörlerinin varlığında, klinik seyirin açıkça daha hafif olduğunu gösteren çalışmaların yanında özellikle APC-R varlığında katater veya sistemik tromboz gelişen olgular da bildirilmiştir. Ayrıca bu olgularda endojen trombin üretiminin hassas bir göstergesi olan PF 1+2 düzeylerinin de artmış olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan trombofilik marker varlığının kanama epizodu sıklığı ve hemofilik artropati gelişimi üzerine etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Sekiz yıldır port katater kullanarak proflaksi programında olan ve PC eksikliği saptadığımız 10 yaşındaki HA tanılı olgumuzda bir kez katater trombozu gelişti. Buna karşın 10 yıldır proflaksi alan ve PC eksikliği ile birlikte APC-R saptadığımız 16 yaşındaki bir olgumuzda inhibitör negatif olmasına rağmen kanama sıklığında ve faktör tüketiminde bir artış gözlenmiştir. Ayrıca bizim olgularımızda, protrombotik risk faktörü taşıyanlar ile taşımayanlar arasında PF1+2 ve TAT düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak, ağır hemofili hastalarının taşıdığı protrombotik risk faktörlerinin klinik tabloya yansiyabilecek olumlu katkısı çok açık değildir.

Oral

HEMOFİLİDE YOĞUN FAKTÖR KULLANIMININ İMMUN FONKSİYONLARA ETKİSİ

¹Kaan Kavaklı, ²Necil Kütükçüler, ³Can Balkan, ⁴Güzide Aksu, ⁵Deniz Karapınar, ⁶Yeşim Aydınok

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir

Yoğun kan ürünleri kullanımının alıcının immun sistemi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Yoğun faktör kullanmakta olan HIV (-) hemofilik hastalarda CD4/CD8 oranının azalması, aktif T lenfositlerde artma, IL-2 sekresyonunda azalma, kutanöz anerji ve monosit fonksiyon bozukluğu şeklinde etkilenmeler olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda orta saflıktaki faktör konsantrlerini uzun süredir kullanmakta olan ağır hemofili hastalarının immun parametrelerini araştırdık. Bu amaçla 6 ila 10 yıl süresince düzenli proflaksi

programı dahilinde haftada 2 kez faktör 8 kullanan 6 hasta (11-16 yaş) ile sadece epizodik kanama ataklarında faktör kullanan 16 ağır hemofilik olguda (10 HA, 6 HB; 16 ± 7 yaş); T lenfosit (CD3), B lenfosit (CD19), T-helper (CD4), T-supresör (CD8), CD4/CD8, NK hücre (CD16+ 56+), aktif T hücre (HLA-DR+) oranları ile mutlak CD4(+) hücre sayısı ve IgG düzeyleri çalışıldı. Hiçbir olguda klinik immun yetmezlik bulgusu yoktu ve hepsi HIV (-) idi. Sonuçlar 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Mutlak lenfosit sayıları, lenfosit subgrup oranları ve IgG düzeyleri bakımından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo). BCG ile aşılı olmalarına rağmen 45 hemofili olgusunun 25'inde (%55) PPD testi yanıtı 10 mm'den daha az bulundu. Bu 25 olgunun 11'inde (%44) ise hiç yanıt yoktu. Ayrıca faktör kullanan hemofili A veya B'li toplam 33 olguda (17.6 ± 7.3 yıl) ve 48 sağlıklı çocukta anti-tetanus IgG düzeyleri çalışıldı. Hemofili grubunda anti-tetanus IgG düzeyleri (545.5 ± 763.9 mU/ml) sağlıklı gruba göre (1001.6 ± 640.1 mU/ml) anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.001). Sonuç olarak orta saflıktaki faktörleri yoğun şekilde kullanan hemofili hastalarında lenfosit parametrelerinde belirgin bir bozulma olmamakla birlikte hastaların yarısına yakın bir bölümünde PPD yanıtının olmaması ve tetanoz antikorları düzeylerinin belirgin düşük olması kliniğe yansımaya da olumsuz bir etkilenme olduğunu düşündürmektedir.

Oral

HEMOFİLİLERİN EKLEM SORUNLARINDA ARTROSKOPİK VE RADYOAKTİF SİNOVEKTOMİNİN FARMAKO-EKONOMİK KARŞILAŞTIRILMASI

¹Bülent Zülfiyar, ²Ömer Taşer, ³Haluk Zülfiyar, ⁴Cüneyt Türkmen, ⁵Ahmet Kızır, ⁶Remzi Tözün

1 İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Türkiye Hemofili Derneği
2 İstanbul Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji ABD ve Türkiye Hemofili Derneği
3 İstanbul Univ. İktisat Fakültesi
4 İstanbul Üniv. Onkoloji Enstitüsü
5 İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilimdalı
6 İstanbul Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji ABD

Hemofililerde gelişen eklem kanamaları sinovyal dokunun hiperretrofisine, bu giderilemediği takdirde eklem kıkırdaklarının aşınmasına eklem stabilitesinin bozulmasına, eklem dejenerasyonuna ve akabinde sakatlığa neden olmaktadır. Kanamaların tekrarlamasını ve kalıcı hasarları önle-

mek amacıyla hastalara öncelikle sinovektomi operasyonları uygulanmaktadır. Radyoaktif sinovektomi pratik, ucuz ve emin bir yöntem olarak yayılmaya başlamasına rağmen etkinliği, gerekse güvenilirliği nedeniyle artroskopik sinovektomi de hala yerini korumaktadır. Ülkemizde hemofililere muşttidisipliner olarak hizmet veren merkezlerin bu alandaki deneyimlerinin farmako-ekonomik ve etkinlik açısından değerlendirilmesinin hemofililerin eklem sorunlarının giderilmesinde ve ulusal rehber oluşturulmasında oldukça ehemmiyet arz etmektedir.

Merkezimizde Mayıs 1997-2004 arasında yaşları 9-25 (ort;15) arasında değişen 24 hemofilinin 32 eklemine (26'si diz, 6'sı ayak bileği) artroskopik sinovektomi yapıldı. Operasyon sonrası ortalama 44 aydır (dağılım;16-79ay) izlenen hastaların 26 eklemine (%81) etkili olundu ve kanamalar kontrol altına alındı. Hastalar ortalama 16 gün (dağılım;10-32) hastanede yatırıldılar. Hastanede yatış, faktör konsantreleri ve ek ilaç ücretleri, artroskopik operasyon bedeli, hastanede yatış süresince uygulanan fizyoterapi ücreti ayrı ayrı hesaplandı.

Merkezimizde aynı ekip tarafından Şubat 2000-Mayıs 2004 tarihleri arasında yaşları 5,5-41 (ort;14) arasında değişen 50 hastanın 72 eklemine ise Y.90, P.32 veya Re.186 kullanılarak RAS yapıldı. Ortalama 28 aydır (dağılım;9-51ay) izlenen hastaların 50 (%69) eklemine kanamalar kontrol altına alınarak başarılı olundu. Hastalar en fazla 3 gün (dağılım:0-3 gün) hastanede yatırıldılar. Hastane ücreti, faktör konsantresi, radyofarmasotik dahil diğer kullanılan ilaçların ücretleri, 3 fazlı kemik sintigrafisi ile hastanın takip ücretleri ayrı ayrı hesaplandı ve her 2 grup arasında karşılaştırıldı.

Gelişmekte olan ülkeler arasında kabul edilen ülkemizde hemofililerin; düzenli olarak, multidisipliner hizmet veren hemofili merkezlerinden takip edilememeleri, evde tedavi olanaklarının kısıtlı olması, gerekli ilaca ulaşamama gibi yetersizlikler ülkemizde de sorunlu hemofili sayısını artırmakta sakat, çalışamaz halde yakınlarına yük olarak yaşamlarını sürdürmelerine neden olmaktadır. Olgularda gelişen sinovit eklemlerde dejenerasyona neden olmadan erken dönemde sinovektomi yapılarak giderilmelidir. Öncelikle RAS tercih edilmesine rağmen olanakların olmadığı yerde artroskopik sinovektomi de tercihler arasında bulunmalıdır.

Oral

NADİR BİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ; FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ SONUÇLARIMIZ

¹Zafer Şalcıoğlu, ¹Hülya Şen, ¹Deniz Tuğcu, ¹Arzu Akçay, ¹Ferhan Akıcı, ¹Gönül Aydoğan

1 SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve çocuk Hastahkları Eğitim Hastanesi, Çocuk Hematoloji -Onkoloji Kliniği

Faktör VII eksikliği çok nadir (yaklaşık 1/500000) görülen, değişik ağırlıkta kanama belirtileri gösteren kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur.

Çalışmamızda 1990-2004 yılları arasında kliniğimizde izlenen 12 faktör VII eksikliği hastasının klinik ve tedavi özellikleri değerlendirilmektedir.

Oniki faktör VII eksikliği olan hastanın 10'u erkek, 2'si kız olup 2.8 yıl). 5±yaşları 1.5-16 yıl arasında değişiyordu (ortalama yaş 8.7 hastanın faktör VII düzeyi %5'in altında, 7'sinin ise %5'in üzerinde bulunmuştur.

Faktör VII düzeyi %5'in üzerinde olan hastalarda ciltte ekimotik lezyonlar, dişeti kanaması, diş çekimi sonrasında kanamalar ve epistaksis daha sık gözlenmiştir. Faktör VII düzeyi %5'in altında olan hastalar ise hemartroz, inatçı epistaksis ve intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamalar göstermektedir.

Çalışmamızda ağır faktör VIII eksikliği gibi davranan ve ciddi kanama atakları gösteren Faktör VII eksikliği hastalarında profilaktik tedavi zorunluluğuna ve bunun yöntemlerine dikkat çekilmesi planlanmıştır.

Oral

BEHÇET HASTALIĞINDA TAFİ (THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR) DÜZEYLERİ

¹Ayhan Dönmez, ²Kenan Aksu, ³Handan Ak Çelik, ²Gökhan Keser, ¹Seçkin Çağırğan, ¹Serdar Bedii Omay, ²Vedat İnal, ³Hikmet Hakan Aydın, ¹Murat Tombuloğlu

*1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dah
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dah
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dah*

TAFİ (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), plazmin oluşumunu azaltarak tromboz gelişmesine yatkınlık yaratan bir enzimdir. Behçet hastalığı,

sıklıkla arteriyel ve venöz trombozların eşlik ettiği bir sistemik vaskülitir. Bu çalışmada Behçet hastalığında plazma TAFI düzeylerinin ölçülmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda, trombozu olan ve olmayan Behçet hastalarında plazma TAFI düzeyleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığına da bakılmıştır.

Uluslararası çalışma grubunca tanımlanan kriterleri karşılayan ve Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Romatoloji polikliniğinde izlenen 105 Behçet 1 yıl) bu çalışmaya alınmıştır. Hastası (E/K:64/41; ortalama yaş 36) Dışlanma kriterleri hemofili, hiperlipidemi, diabetes mellitus, kronik hepatit, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, antifosfolipid antikor pozitifliği, oral kontraseptif kullanımı ve gebelik olarak belirlenmiştir. Behçet hastalarıyla yaş ve cinsiyet uyumlu olan sağlıklı kontroller de çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, tromboz olup olmadığına göre iki gruba ayrılmıştır. Plazma TAFI düzeyleri ELISA ile bakılmıştır. İstatistik analiz için, Mann-Whitney U testi ve ANOVA testi kullanılmıştır. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Plazma TAFI düzeyleri Behçet hastalarında (91.1±7.4 ng/ml), sağlıklı kontrol grubuna göre (14.3 ± 4.5 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p<0.05). Ancak, trombozu olan ve olmayan Behçet alt grupları arasında, plazma TAFI düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Sonuç olarak, tromboz varlığından bağımsız olarak, Behçet hastalarında plazma TAFI düzeyleri, sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksektir. Yüksek TAFI düzeylerinin, Behçet hastalığındaki azalmış fibrinolitik aktiviteye katkıda bulunması olasılığı vardır. Plazma TAFI düzeylerinin trombozu olan ve olmayan Behçet alt grupları arasında anlamlı bir fark göstermeyişi, Behçet hastalığındaki tromboz gelişiminde, TAFI dışında, daha çok sayıdaki faktörün de rolü olmasıyla açıklanabilir.

Oral

PAGOPHAGIA-PATOGENİZİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERDEN BİRİSİ: HELİKOBAKTER PİLORİ İNFEKSİYONU

¹Can Boğa, ¹Hakan Özdoğu, ¹Süheyl Asma, ²Fazilet Kayaselçuk, ³Ender Serin

*1 Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
2 Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Patoloji Bilim Dalı, Adana*

3 Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana

Kompulsif buz yeme alışkanlığı anlamına gelen pagophagia'nın demir eksikliği anemisinin seyrinde ortaya çıkan bir semptom olduğu bilinmektedir. Buz, dünyanın her yerinde, daha çok çocuklarda olmak üzere sporadik olarak kullanılan bir pika objesidir. Literatürde bu tipte pika objesini kullanan ve hematolojik bulguları ortaya çıkan az sayıda olgu raporları mevcuttur. Ancak pagophagia'nın patogenezi oldukça karmaşık yapıdadır ve konuya tam bir açıklık getirilememiştir. Nutrisyonel, sosyo-kültürel ve psikolojik hipotezler ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmada, demir eksikliği anemisi ile ilişkisi iyi bilinen *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun pagophagia'nın patogenezi etkileyebilen faktörlerden birisi olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada yaklaşık 16 ayda Başkent Üniversitesi Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi Hematoloji Bölümüne başvuran demir eksikliği ve buz yeme alışkanlığı (pagophagia) olan hastalar arasından yaşları 17-81 arasında (ortalama 38.8+15.6) biri erkek, toplam 27 olgu çalışma grubu olarak alınmıştır. Aynı bölüme başvuran hastalardan pagophagia'sı olmayan ancak demir eksikliği anemisi nedeni ile araştırılan yaşları 18-84 arasında (ortalama. 48.3+16.4) 6'sı erkek toplam 54 olgu kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Her iki grupta hematolojik analizlere ilave olarak üst sindirim kanalına yönelik endoskopik incelemeler yapılmış, incelemelerde CLO testi pozitif bulunanlar ile patolojik örneklerde *Helicobacter pylori* tespit edilenlerin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olduğu düşünülmüştür. Pagophagia grubunda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tespit edilen olguların 5'ine *Helicobacter* tedavisi öncesi ve sonrası oral demir absorpsiyon testi uygulanmış, tedavi ile birlikte demir absorpsiyonunda farklılık olup olmadığı, ve pagophagia'nın kaybolup olmadığı gözlenmiştir. Pagophagia grubundaki *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olmayan 5 olguda ise, demir tedavisi ile birlikte buz yeme alışkanlığı ortadan kalkmadan önce ve sonra oral demir absorpsiyon testleri yapılmıştır.

Sonuçta; pagophagia grubunda üst gastrointestinal sistem endoskopik bulgularının daha yoğun olduğu (p=0.001), ilave olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun pagophagia grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede sık bulunduğu saptanmıştır (p=0.001). Pagophagia'sı olmayan ancak *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan olgularda olmayanlara göre daha düşük hemoglobin (p=0.060) ve serum ferritin değerleri (p=0.013) tespit edilmiştir. Sonuç olarak; *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun pagophagia

patogenezi etkileyen önemli bir faktör olabileceği anlaşılmıştır.

Oral

TEK SETE KARŞIN ÇOK SETLE YAPILAN SEKİZ HAFTALIK DİRENÇ ANTRENMANLARININ GENÇ ERKEKLERİN ERİTROSİT VE RETİKÜLOSİT PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

¹Muzaffer Çolakoğlu, ²Gürbüz Büyükyazı, ³Mine Miskioğlu, ²Suna Şentürk, ³Cengiz Ceylan, ²Mustafa Türkmen, ³Ertan Özdemir

*1 Ege Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu
2 Celal Bayar Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu
3 Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hematoloji BD*

Amaç: Farklı volümde (tek set-çok set) ancak aynı şiddette (8-12 RM ve 12-15 RM) yapılan sekiz haftalık direnç antrenmanlarının eritrosit ve retikülosit parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi. Metod: 42 sağlıklı erkek üniversite öğrencisi çalışmaya katıldı. Katılımcılar rastgele tek set (TSG; n=14), çok set (ÇSG; n=12) ve kontrol grubu (KG; n=15) olarak ayrıldı. ÇSG tüm egzersizleri ilk üç hafta 3 set, 12-15RM ile; geri kalan 5 hafta ise süper set ve 3 set halinde 8-12RM ile, haftada haftada 3 gün olarak yaptı. TSG ise tüm egzersizleri tek set olarak yaptı. Eritrosit ve retikülosit parametreleri tam kan otoanalizörüyle ölçüldü. Bulgular: TSG'de, antrenman sonrasında, RBC, Hct, MCV'de artma (sırasıyla, p=0.038, p=0.002, p=0.001), MCH, MCHC, RETİK sayı ve %'de azalma (sırasıyla, p=0.003, p=0.001, p=0.028, p=0.001, p=0.019, p=0.015) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ÇSG'de, antrenman sonrasında, MCV'de artma (p=0.005), MCH (p=0.032), MCHC (p=0.009), CH (p=0.012), RDW (p=0.05), HDW (0.041), retikülosit sayısı (0.010) ve yüzdesinde (0.007), ve CHR'de (p=0.012) azalma anlamlı idi. MCV_r/MCV oranının TSG'de 1.26±0.06'dan egzersiz sonrasında 1.23±0.06'ya düşmesi, yine ÇSG'de 1.23±0.01'den 1.19±0.01'e düşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RETİK sayı, % ve MCV_r/MCV oranındaki değişiklikler her iki egzersiz grubunda görülmesine karşın KG'de bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuç: Sekiz hafta süreyle tek set ve çok setle yapılan direnç antrenmanları sonrasında retikülosit yapımında belirgin azalma ve MCV_r/MCV oranında düşme saptanmış ve tek set ve çok setle direnç antrenmanı yapılmasının

bu parametreler bakımından fark oluşturmadığı görülmüştür. Literatürde aynı şiddette fakat farklı hacimde yapılan direnç antrenmanlarının bu parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı benzer çalışmaya rastlanmamış olup, bulgular, sekiz hafta süreli farklı direnç antrenmanlarının eritropoiesisi baskıladığı şeklinde yorumlanmıştır.

Oral

TALASEMİ MAJORLÜ HASTALARDA KARACİĞER DEMİR YÜKÜ İLE DİŞETİ DEMİR YÜKÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI

¹Ümran Çalışkan, ²Duran Canatan, ³Metin Çiriş, ⁴Yeşim Bozkurt, ⁴Gürhan Çağlayan, ²Sevgi Kosacı, ⁵Nurgül Oğuz, ⁵Nihal Balta, ⁵Cavidan Karadoğan

*1 Selçuk Ü. Tıp F.Ped. Hematoloji BD
2 Süleyman Demirel Ü.Tıp F. Ped. Hematoloji BD
3 Süleyman Demirel Ü.Tıp F. Patoloji ABD
4 Süleyman Demirel Ü.Diş Hekimliği F.
5 Antalya Devlet Hastanesi Talasemi Merkezi*

Talasemi majorlu olgularda total vücut demir yükünün en iyi göstergesi ve prognozu değerlendirme açısından altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek yöntemler üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme ile karaciğer ve kalp dokusundaki demir birikimlerinin doku demiri ile korelasyon gösterdiğini ve hatta bu yöntemle semikantitatif olarak demir miktarının ölçülebildiğini bildiren yazılar vardır. Çocukluk yaş grubunda ise bu yöntemler yeterince irdelenmemiştir. Ancak vücut demir yükünün bir göstergesi olarak diş etinin histopatolojik değerlendirilmesi ile birlikte tamamlanan ve karaciğer demir birikimi ile kıyaslanan bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle vücut demir yükünün bir göstergesi olarak dişeti biyopsisindeki demir yükü ile karaciğer demir yükünün histokimyasal yöntemlerle çalışıp karşılaştırarak teknik yönden çok daha kolay ve daha az invazif bir yöntem olarak dişeti biyopsisinin faydalı olup olmayacağını araştırılmasını amaçladık. Antalya Devlet Hastanesi Talasemi Merkezinde ve Süleyman Demirel Ü. Tıp F. Talasemi Merkezinde izlenen yaşları 5-18 yıl arasında değişen 22 talasemi majorlu hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, diş çekimi için cerrahi bölümüne gelen yaşları 5-18 yıl arasında olan 20 sağlıklı birey seçildi. Hastaların hem dişeti hemde karaciğer biyopsileri yapıldı, kontrol grubundan yalnız dişeti biyopsisi yapıldı. Biyopsi örneklerinin prusya mavisi, hematoksilen-eosin, Masson trichrome boyama ve kollagen tip-

Ive tip-IV için immünohistokimyasal boyama değerlendirilmesi yapılarak veri parametreleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar; talasemilerin hepsinde hepatosellüler, kupffer ve portal alanda siderozis ve fibrozis ve hepatitisi saptanmıştır. Ayrıca % 22,7 olguda arteriolde demir, % 50 olguda endotelde demir, % 54,5 olguda kollagen tip-I varlığı tespit edilmiştir. Karaciğer dokusunda gözlenen siderozis ile fibrozis, hepatitisi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Talasemik olgularımızda gözlenen karaciğer fibrozisi ile aynı olgularımızda gözlenen dişeti fibrozisi arasında korelasyon saptanmamıştır. Talasemik olgularımızdaki hepatik siderozis ile dişeti siderozisi arasında istatistiksel anlamda önemli olan korelasyon tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, talasemilerde periodontolojik ve gingival sorunların hem klinik hemde histopatolojik olarak kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda önemli olduğunu, ayrıca vücut demir yükünün bir göstergesi olarak dişeti dokusu siderozisinin hepatosellüler siderozis ile aralarında belirgin bir pozitif korelasyon görülmesine rağmen, istatistiksel anlamda önemli korelasyon göstermediğini ifade edebiliriz.

Oral

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ (PNH) OLGULARINDA MEMBRAN GLİKOZİL FOSFATİDİL İNOZİTOL (GPI) BAĞLI PROTEİN EKSPRESYONLARININ AKIM SİTOMETRİK OLARAK ANALİZİ VE DİĞER HEMOLİZ PARAMETRELERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

¹Klara Dalva, ¹Gülhis Gültekin Akar, ¹Nimet Atılğan, ¹Tarkan Çevirgen, ¹Pervin Topçuoğlu, ¹Meral Beksaç

1 Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarları

PNH nadir görülen edinsel klonal bir hastalık olup; Miyelodisplastik Sendrom, Aplastik Anemi gibi hastalıklara eşlik edebilmektedir. PNH'da tanısal yöntemler arasında en çok bilinenler; Asit-Ham, hemosiderinüri testleri olmakla birlikte duyarlık ve özgünlükleri yeterli değildir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan Akım Sitometrik analiz yöntemleri ise henüz standardize olmamış ve gelişme aşamasındadır. Amaç:1997 den beri laboratuvarımızda kurularak geliştirilen yöntemin sonuçlarının retrospektif analizi ve tanısal değerinin irdelenmesidir. Olgular: Ekim 2002-

Haziran 2004 arasında laboratuvarımıza PNH ön tanısı ile gönderilen 150 örneğin analizi yapılmış olup burada sadece kliniğimizde takip edilen 73 olgunun verileri sunulacaktır. Yöntem: Akım Sitometrik Analiz: Taze alınmış perifer kan örneğinde GPI bağlı proteinlere (CD14PE, CD16PE, CD48PE, CD55FITC, CD59FITC) ve hücre serilerine yönelik (CD45PC5, CD3PC5, CD19PC5, CD11bPE) antikorların(Beckman Coulter) eklenmesini takiben yapılan lizis işleminden sonra lökositlerle ve Lizis işlemini takiben lökositlere veya doğrudan kan üzerine antikor(CD55FITC, CD59FITC) ve kalibre edilmiş floresan boncuklar ekleyerek sırasıyla nötrofiller(CellQuant) ve eritrositlerle (RedQuant) yapılan çalışmalardan sonra akım sitometresinde toplanan veriler analiz edilmiştir. PNH tanı kriteri için Richards,Cytometry,42:223-233 esas olarak alınmıştır. Eritrosit ve nötrofillerde boncuklara oranla floresanda sola kayma ya da solda ikinci bir pik pozitif olarak değerlendirilmiştir. Standart PNH testleri: Asit-HAM, Hemosiderinüri, Sukroz-lizis, şeker-su testleri çalışılmıştır. Hemoliz testleri: Tam kan, retikulosit sayısı, LDH, bilirübinler değerlendirilmiştir. Sonuçlar: Akım sitometrik verilere göre olguların % 33(n=24)ü PNH lehine değerlendirilmiştir. Bu olguların %17sinde tek(ve >1 protein), %29unda iki, %54 ünde ise 3-4 hücre alt grubunda GPI bağlı protein(ortanca:3) ekspresyonunda azalma saptanmıştır. Hemosiderinüri:3, Şeker-su testi:5 sukroz-lizis: 3, Asit-HAM testi: 1olguda pozitif bulunmuş; bu olguların tümünde Akım sitometre sonuçları PNH ile uyumlu saptanmıştır. On olguda klasik PNH testleri negatif olmasına karşılık Akım Sitometrik analiz PNH lehine sonuç vermiştir. PNH olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen olgularda sırasıyla pansitopeni: %55, %49, bisitopeni: %15, %13, anemi(Hb<10): %75, %66; hemoliz parametrelerinden LDH yüksekliği(>190u/L): %70, %58, retikulosit yüksekliği (>84 109/L): %53, %31 olarak bulunmuştur. Azalmış ekspresyon gösteren protein sayısı dağılımı ise:1 ag: 1(%8),2 ag: 5(%21), 3ag: 10(%42), 4Ag: 4(%17), 5 Ag: 3(%12)dir.Yorum: 1997'den itibaren kullanılan yöntemde zaman içerisinde analiz, antijen ve yönteme yönelik çeşitli adaptasyonlar yapılarak bugünkü düzeye ulaşılmıştır. Antikorların eritrositlerin lizisini takiben eklenmesi ve antikorların birlikteliklerinin düzenlenmesi ile duyarlılık artmaktadır.Akım sitometrik inceleme mevcut yöntemler arasında en optimal olanıdır.

Oral

ORAK HÜCRE ANEMİ AĞRILI KRİZİNDE RENAL VASKÜLER DİRENÇ

¹Birol Güvenç,¹Kairgely Aikimbaev, ¹Çağatay Ün-sal,¹Emel Gürken, ¹Figen Bionokay, ¹Erol Akgül, ¹Ayberk Beşen

1 Ç.Ü.T.F.

Vazooklüzif ağırlı kriz (VAK); Orak hücreli aneminin (OHA) en karakteristik bulgularındandır. Bu çalışmada OHA'li hastalarda krizli ve krizsiz dönemdeki renal vasküler değişiklikleri araştırmayı amaçladık. Hastalar; VAK ve krizsiz olarak iki guruba ayrıldı (sırasıyla grup I ve grup II).

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), grup I'de grup II'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Ana renal arterlerdeki akım hızları, grup I'de grup II'ye oranla ileri derece düşük bulundu ($?<0.04$, $?<0.001$, $?<0.01$, sırasıyla). Segmental arterlerdeki ortalama ve diastolik sonu akım hızları ($p<0.01$ and $p<0.001$, sırasıyla) ve interlobar arterlerdeki diastolic sonu akım hızları grup I'de grup II'ye kıyasla daha düşük bulundu ($p<0.04$). Direnç parametreleri (RI ve PI) ;renal ($p<0.001$, $p<0.0001$), segmental ($p<0.002$, $p<0.0001$) ve interlobar ($p<0.001$, $p<0.0001$) arterlerde grup I'de grup II'ye oranla anlamlı derecede yüksek olarak bulundu .Sonuçlarımız OHA'de VAK esnasında böbrek kan akımının azaldığını ve vasküler direncin arttığını işaret etmektedir.

Oral

TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI

¹Murat İnan, ²Dursun Dursunoğlu, ²Ömür Kuru, ¹Aziz Polat, ²Harun Evrengül

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Denizli

2 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Denizli

AMAÇ: Talasemi majorda en önemli ölüm nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Miyokardiyal demir birikimine bağlı erken dönemde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, geç dönemde ise sistolik disfonksiyon gelişebilmektedir. Çalışmamızda talasemi major hastalarında miyokardiyal performans indeksi (MPİ) yöntemi ile sol ventrikül

global fonksiyonunun (sistolik ve diyastolik) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmaya 23 ü erkek, 16 sı kız toplam 39 talasemi major hastası alındı. Transtorasik 2-D ekokardiyografi (EKO) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) Simpson yönteminden hesaplandı. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için Doppler EKO ile mitral E/A oranı, mitral akım yayılım hızı (VPR), deselerasyon zamanı (DZ) ve isovolümik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçüldü. Sol ventrikül MPİ, (İVRZ + isovolümik kontraksiyon zamanı) / aort ejeksiyon zamanı formülünden hesaplandı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 13,3 yıl (7-25), pretransfüzyonel hemoglobin ortalaması 9.3 gr/dl (6-12) ve ferritin ortalaması 4378 ng/dl (999 - 8588) idi. Tüm hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF) normal saptanırken, 26 hastada (%67) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandı. Sol ventrikül global fonksiyonunu yansıtan MPİ ise normalden yüksek değeri ile sol ventrikül global disfonksiyonunu gösterdi. Serum ferritin düzeyi sol ventrikül EF, İVRZ, DZ, E/A oranı ile korelasyon göstermezken VPR ile anlamlı olarak sınırda negatif korelasyon gösterdi ($r = - 0,341$, $p=0.045$).

SONUÇ: Talasemi major hastalarında olasılıkla artmış ferritin düzeylerine bağlı olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun olduğu ve ayrıca artmış MPİ değeri ile sol ventrikül global disfonksiyonunun da buna eşlik ettiği belirtilebilir.

(IVS: interventriküler septum kalınlığı, SVAD: Sol ventriküler arka duvar kalınlığı, SVK:Sol ventriküler kitlesi, SVKİ:Sol ventriküler kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, İVRZ: İsovolumik relaksasyon zamanı, MPİ: Myokardiyal performans indeksi.)

Oral

TİMİDİLAT SENTAZ (TS) 2T GEN POLİMORFİZMİ AKUT LÖSEMİ İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜDÜR

¹Cumhur Gökhan Ekmekçi, ²Sinem Tuncer, ³Duran Üstek, ⁴Uğur Özbek

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

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

3 İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Ensti-

tüsü (DETAE), Genetik Anabilim Dah.
4 İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Genetik Anabilim Dah.

Folat metabolizması içerisinde yer alan timidilat sentaz enzimi, deoksiüridin monofosfatın (dUMP), deoksitimidin monofosfata (dTMP) dönüşümünü katalizlemektedir. Hücre içerisinde DNA sentezi için gerekli olan deoksinükleotidlerin belirli bir denge de bulunmasını sağlamaktadır. Enzimin inhibisyonu sonucu anormal kromozom kırıklarının oluştuğu ve hücre ölümünün gerçekleştiği gösterilmiştir. Çoğalan hücreler için çok gerekli olan enzim aynı zaman da değişik kanser ilaçlarına da hedef olmaktadır. Kromozom 18p11.32 de yerleşimli Timidilat Sentaz geni, ATG başlama bölgesinin hemen üzerinde polimorfik tekrar bölgesi içermektedir. 28 bazlık tekrar dizisinin 2'li veya 3'lü tekrarından oluşan bu polimorfizmin, in vitro ve in vivo olarak gen ekspresyonunda farklılık oluşturduğu gösterilmiştir. Benzeri çalışmalar ile pek çok kanser türü ve kanser ilacı kullanımı ile TS polimorfizmi polimorfizmi ilişkisi sorgulanmıştır. Bu çalışmada akut lösemi (ALL ve AML) gelişimi açısından, TS polimorfizminin Türk popülasyonu için anlamlılığı araştırıldı. Bu amaçla, birimize baş vuran çocukluk çağı ALL olgusu (n=110) ve pediatrik ve yetişkin AML (n=126) örneklerinden elde edilen DNA'larla bölgeye özgü primerler kullanılarak yapılan PCR sonrası %4'lük agaroz jel elektroforezi analizi ile 2 veya 3 tekrardan oluşan TS polimorfik allelleri belirlendi. Sonuçlar sağlıklı kontrol (n=133) olgularının sonuçları ile karşılaştırarak istatistiksel olarak TS gen polimorfizminin bir risk oluşturup oluşturmadığını sorgulandı. İstatistiksel analizler, SPSS programındaki Fisher's exact test kullanılarak yapıldı ve ALL oluşumunda, 2T/2T genotipinin bir risk faktörü olduğu (p=0,048, 2-sided) belirlendi. Diğer fenotiplerin ALL ve AML oluşumunda bir risk oluşturmadığı gözlemlendi.

Oral

HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERDE İLK KEZ TANIMLANAN KOMPLEKS VARYANT TRANSLOKASYONLAR

¹Sezin Yakut, ¹Zafer Çetin, ¹Sibel Berker Karaüzüm,
²Aynur Uğur, ²Kamil Temizkan, ²Ihsan Karadoğan,
¹Güven Lüleci

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dah
2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Anabilim Dah

t(9;22) translokasyonu KML'de, t(8;21) translokasyonu AML-M2'de t(1;7) translokasyonu ise ALL'de oldukça sık olarak gözlenen kromozom aberasyonlarıdır. Nadir olarak bu spesifik kromozom aberasyonlarının kompleks varyantları sonucunda da spesifik onkogenik füzyonlar oluşabilmektedir. 2001 yılında KML tanısı almış olan 60 yaşında bir erkek olguda metafaz elde edilemediği için kemik iliği kromozomları sitogenetik olarak incelenememiş ancak olgunun t(9;22) translokasyonuna sahip olduğu FISH ile gösterilmiştir. 2 yıl boyunca interferon tedavisi alan hastanın tedavi protokolü değiştirilerek hastaya glivec uygulanımına geçilmiştir. Hasta remisyona girmiş ancak 2003 yılında t(9;22) pozitifliği FISH ve RT-PCR ile gösterilmiştir. Aynı tarihte uygulanan sitogenetik ve sitogenetikde gözlenen kompleks karyotipin çözülmesi için uygulanan M-FISH analizleri sonucunda olgunun karyotipi: 46, XY [10] / 46, XY, t(1;6;9;22)(p36.1;p21.3;q34;q11) [10] olarak belirlenmiştir. 1p36.1 ve 6p21.3 bölgelerinin işe karıştığı varyant t(9;22) translokasyonları bildirilmiş olmasına rağmen bu 4 lokusun birlikte işe karıştığı bir varyanta literatürde rastlanmamıştır. AML-M2 tanısı almış olan 68 yaşındaki bir diğer olgunun kemik iliği kromozomlarının sitogenetik ve sitogenetikde gözlenen kompleks karyotipin çözülmesi için uygulanan M-FISH analizleri sonucunda karyotipi: 45, X, -Y, t(8;16;21)(q22.1;q13; q22.1) [9] / 46,XY, t(8;16;21) (q22.1;q13; q22.1) [13] olarak belirlenmiştir. Lokus spesifik prob ile yapılan FISH çalışması ile AML/ ETO füzyonu gösterilmiştir. 7+3 remisyon indüksiyon tedavisi ve 2 kez konsolidasyon tedavisini takiben HIDAC uygulanan hasta halen remisyondadır. 2001 yılında KML tanısı konulan 16 yaşındaki üçüncü olguda ise 2002 yılında uygulanan kemik iliğinden kromozom analizi ve FISH sonucunda t(9;22) translokasyonu pozitifliği gösterilmiştir ve olguya glivec tedavisi uygulanmıştır. 2003 yılında KML'den ALL'ye transformasyon görülen olgunun kemik iliği kromozomlarının incelenmesi sonucu karyotipi: 45, XY, der t(1;7;22)(p31;p21;q13.2), -9 [25] olarak belirlenmiştir ve olguya hiperCVAD tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Varyant translokasyonlarda işe karışan 1p36.1, 6p21.3, 16q13 ve 1p31.1 lokusları tümör gelişimi ile ilişkili olan genler içermektedir. Varyant translokasyonların prognostik olarak spesifik translokasyonların basit formlarından herhangi bir farklılığı olmadığı kabul edilse de, bu translokasyonlarda işe karışan kırık noktalarındaki tümör ilişkili genlerin yapılarının değişmesi, hastaların remisyon süreleri, relaps süreleri ve sağ kalım süreleri üzerinde etkin olabilir. Bu nedenle uygulanan tedavi protokolünü de etkilebileceğinden varyant translokasyonların

tedavi öncesi saptanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Oral

AKUT LÖSEMİDE SET GEN EKSPRESYONUNUN REALTIME PCR İLE ANALİZİ

¹Sema Sırma, ²Ayten Kandilci, ¹Cumhur Ekmekçi, ²Gerard Grosveld, ¹Uğur Özbek

*1 İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik ABD
2 Department of Genetics, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA.*

SET geni, çekirdekte bulunan bir fosfoprotein kodlar ve her dokuda ekspresyon gösterir. İlk olarak akut undifferansiye lösemide (AUL) SET-CAN füzyon geninin üyesi olarak saptanmıştır. SET (TAF1B) geni, INHAT kompleksin alt ünitesidir. INHAT kompleks, histonlara bağlanarak, asetilasyonu önler ve transkripsiyonel baskılanmaya neden olur. SET geninin aşırı ekspresyonu metile olmuş DNA'nın demetilasyonunu engelleyerek, gen baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca SET'in inhibisyonu NM23-H1 salınımı ile apoptozise yol açtığı ileri sürülmektedir. Bu bilgiler, artmış SET geni ekspresyonunun, tümör supresor gen baskılanması veya apoptozisin inhibisyonu yolu ile lösemi gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, SET geninin lösemi gelişimiyle ilişkisini saptamak amacıyla, 77 akut lösemili hasta ve 6 sağlıklı kontrol kemik iliği örneğinde kantitatif real-time PCR tekniği ile SET geninin ekspresyon düzeyi araştırıldı. SET geni ekspresyonu hem akut lenfoblastik lösemili hastalarda (n=57) hem de akut myeloblastik lösemili hastalarda (n=26), kontrol kemik iliği örneklerine (n=6) göre anlamlı derecede artmış bulundu (sırasıyla p=0.005 ve p=0.016). Bu bulgular, artmış SET geni ekspresyonunun lösemi gelişiminde rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Oral

SİTOGENETİK OLARAK BELİRLENEMEYEN KRİPTİK TRANSLOKASYONLARIN HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERİN GELİŞİMİ VE PROGRESYONUNDAKİ ÖNEMİ

¹Sibel Berker Karaüzüm, ¹Zafer Çetin, ²Alphan Küpesiz, ³Hüseyin Beköz, ³İhsan Karadoğan, ²Gülsün Tezcan, ²Volkan Hazar, ²Mehmet Akif Yeşilipek, ¹Güven Lüleci

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Anabilim Dalı

Sitogenetik incelemeler sonucunda elde edilen karyotipik bulgular hematolojik malignansilerde tanı konulması, prognoz ve tedavi protokollerinin yönlendirilmesinde oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle olguların kesin karyotiplerinin doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Kemik iliği örneklerinde metafaz evresinde elde edilen kromozomların morfolojisinin ve bantlanma düzeyinin iyi olmaması kompleks kromozomal aberasyonların mikroskopik incelemede gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen M-FISH tekniği bu kompleks karyotiplerin doğru ve güvenilir bir şekilde belirlenebilmesini sağlamıştır. Bu çalışmada kompleks kromozom aberasyonlarının çözümlenebilmesi veya marker/derivatif kromozomların tanımlanabilmesi için 13 hematolojik malignansi olgusunun karyotipleri M-FISH tekniği ile incelenmiştir. M-FISH uygulanan 13 hematolojik malignansi olgusunun 4'ünde sitogenetik olarak belirlenemeyen 6 farklı kriptik translokasyon bulunmuştur. Bunlar; AML-M4 tanılı bir erişkin olguda der(12)t(12;20)(q11;q11) ALL-L2 tanılı erişkin bir olguda der(6)t(6;14)(p15.3;q32.3) ve der(15)t(5;15)(q35;q26.3), NHL tanılı pediatrik bir olguda der(5)t(5;21)(q35;q22.3), t(12;21)(q24.3;q22.3) ve MDS tanılı bir erişkin olguda der(2)t(2;3)(q36;q27) translokasyonlardır. Belirlemiş olduğumuz kriptik translokasyonlardaki kırık noktalarında lokalize olan genlerin hematolojik malignansilerin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. 20q11 lokusunda myeloid lösemilerde önemli olan Topoizomeraz 1 (TOP1) geni, 14q32 lokusunda Immunoglobulin H (IGH), 5q35 lokusunda lenfositik lösemide rol oynayan Hox11L2 geni, 5q35 lokusunda NHL gelişiminde rol oynayan Nucleophosmin (NPM) geni, 21q22.3 lokusunda AML1 geni, 3q27 lokusunda MDS'de işe karışan EVI1 genleri bulunmaktadır. Elde ettiğimiz bu bulgular tanımlanamayan kromozom aberasyonlarına sahip olan hematolojik malignansi olgularının sıklıkla (%30) sitogenetik olarak belirlenemeyecek olan ilave kromozomal aberasyonlara sahip olabileceklerini ve bu kromozomal aberasyonların lösemi gelişiminde rol oynayan genleri etkileyebileceğini göstermesi açısından oldukça önemlidir. Sonuç olarak M-FISH analizleri ile elde edilen bulgular lösemilerin gelişimindeki biyolojik rolü-

nün anlaşılmasında ve hastaların tanı, tedavi ve prognozunda yol gösterici olabilecektir. Ayrıca bu tekniğinin maliyeti yüksek olmasına rağmen rutin hizmet veren laboratuvarlarda, sitogenetik analizlerin yetersiz kaldığı durumlarda mutlaka uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Oral

LÖSEMİ VE LENFOMALI HASTA DNA'LARINDA MİKOPLAZMANIN NESTED PCR İLE ARAŞTIRILMASI

¹Seçkin Çağırğan, ¹Mustafa Pehlivan, ²Sacide Pehlivan, ³Mine Hekimgil, ¹Murat Tombuloğlu

*1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji BD.
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik ABD.
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD.*

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. Bazı kanserli dokularda moleküler yöntemler yardımıyla mikoplazmaların bulunduğu saptanmıştır. Gastrik kanserli dokularda %56 oranında mikoplazma DNA larının varlığı saptanırken over kanserlerinde %59.3 olarak bildirilmiştir. Bazı lösemi hastalarında yapılan çalışmalarda mikoplazmaların sentezlediği immünmodülatör olan p48 in hematopoetik farklılaşmayı etkileyen sitokin biyosentezinde rolü olduğu ve apoptizi uyardığı gösterilmiştir. Literatürde hematolojik maligniteli hastalara ait örneklerde mikoplazmaların araştırılmadığı gözlenmiştir. Mycoplasma pneumoniae infeksiyonlarının epidemik olarak görüldüğü bazı dönemlerden belli bir süre sonra çocukluk dönemi ALL hasta sayısında artış olduğuna dair bir hipotez ortaya atılmıştır. Bu çalışmada, mikoplazmalara ait rDNA dizilerine spesifik hazırlanan primerler yardımıyla 102 hematolojik malignite hastasına [akut lenfoblastik lösemi (ALL) (29), akut myelositer lösemi (31), Hodgkin lenfoma (17) ve non-Hodgkin lenfoma (25)] ait parafin bloklarından izole DNA larda mikoplazma sp türüne ait spesifik rDNA bölgeleri kullanılarak nested PCR yardımıyla mikoplazma sp. enfeksiyonunun bulunup-bulunmadığı araştırılmıştır. 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 standar-

dizasyonu ve pozitif kontrolü için M. orale, M. hyorhinis 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 ürünleri %3 agaroz jelde yürütülerek beklenen uzunluklarda amplifikasyon olup olmadığı kontrol edilmiştir. Moleküler analizler ile elde edilen mikoplazma DNA pozitifliği kontrol grubu (2/40,%5) ile karşılaştırıldığında ALL de (8/29,%28) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.009). HL da (0/17,%0), NHL da (4/25,%16) ve AML de (2/31,%6) ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sonuçlarımız mikoplazmanın ALL etiopatogenezinde rolü olup olmadığını belirlemesi açısından daha geniş hasta serilerinde ve ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışma TÜBİTAK (SBAGAYD- 409-102S251) tarafından desteklenmiştir.

Oral

AML ETYOLOJİSİNDE EPIGENETİK FAKTÖRLERİN ROLÜ: DNA HİPERMETİLASYONU ve METİLTRANSFERAZLAR (DNMT1, 3A, 3B)

¹Cumhur Gökhan Ekmekci, ²Sema Sırma, ³Uğur Özbek

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

Memeli hücreleri DNA metilasyonu ile kendini epigenetik olarak yeniden düzenleyebilmektedir. Epigenetik değişim başlıca DNA dizisindeki guaninin(G) önünde yerleşmiş sitozinlerin (C) 5. konumundaki karbonuna metil grubu bağlanması ile gerçekleşmekte ve bölgesel hipermetilasyon promotör bölgede bulunan CpG adacıklarını etkilemekte, sıklıkla genin aktivitesini durdurmaktadır. DNA'nın epigenetik olarak tekrar düzenlenmesi, çok farklı kanser türünde etyolojinin aydınlatılması, kanser türüne özgü marker olabilecek genlerin belirlenmesi ve tedaviye yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi amacı ile son yıllarda artan oranlarda araştırılmaktadır. Bu çalışmada klonal bir kanser olan akut myeloid lösemisinin etyolojisinde rol alabileceği düşünülen on farklı

genin, promotör bölgesinin metilasyon durumları belirlendi. Ayrıca, DNA metilasyonundan sorumlu olan 3 ayrı DNA metiltransferaz enziminin (DNMT1, 3A, 3B) gen ekspresyon düzeyleri kantitatif olarak tespit edilerek epigenetik değişimdeki olası etkileri sorgulandı. 50 AML (25 pediatrik, 25 yetişkin) olgusunda tanı sırasındaki kemik iliği yada periferik kan örneklerinden örneklerden elde edilen DNA örneklerine NaBisülfid uygulamasının ardından 9 gen için (p15, p16, p73, SOCS1, RARBeta, ECaderin, GSTP1, DAP-Kinaz, 5-HIC) Metilasyon Spesifik PCR (MS-PCR) yöntemi ve Östrojen Reseptör (ER) geni için COBRA analizi ile metilasyonun varlığı araştırıldı. Ayrıca aynı grup içerisinde yer alan 12 pediatrik ve 13 yetişkin olgunun cDNA örneklerinde DNA metilasyonunu katalizleyen DNA metiltransferaz enzimlerinin (DNMT1, 3A, 3B) ekspresyon düzeyleri real-time RT-PCR yöntemi ile belirlendi. Her hasta örneği için metile olmuş gen sayısı, metilasyonu incelenen gen sayısına oranlanarak, metilasyon indeksi (MI) hesaplandı. Ayrıca her bir genin pediatrik ve yetişkin hasta gurubundaki metillenme sıklığı, DNA metiltransferazların ekspresyon düzeyleri ve hastalığa ait klinik verilerle ilişkileri araştırıldı. Hipermetilasyonu araştırılan 10 gen açısından 5 pediatrik ve 2 yetişkin olguda hiçbir metilasyon saptanmadı, buna karşın kalan 43 örnekte en az bir gen için hipermetilasyon mevcuttu. 5- HIC, p16 ve GSTP1 genlerine ait hipermetilasyon saptanamazken, hem pediatrik hem de yetişkin olgularda %56'lık metillenme ile en sık saptanan DAP- Kinaz geninin hipermetilasyonu idi. p15, p73, SOCS1, DAP-Kinaz genlerindeki metilleme yüzdeleri pediatrik ve yetişkin oranları belirgin bir farklılık gözlenmedi. Literatürde bildirilenin aksine östrojen reseptöründeki (ER) metilasyon yaşla birlikte artış göstermediği gibi çocukluk çağında daha sık karşılaşımla eğilimindeydi (pediatrik:%42, yetişkin:%28). Buna karşın RAR beta metilasyonu yetişkinlerde daha sık gözlemlenme eğilimindeydi (pediatrik:%4, yetişkin:%20). Pediatrik grup için hesaplanan metilasyon indekslerinin (MI) ortalaması=0,11 ve ortancası=0,1946 iken, bu rakamlar yetişkin grupta; (MI)ortalama=0,2 ve ortanca=0,2112 olarak belirlendi. DNMT1 için pediatrik grubun kontrol grubuna oranla ekspresyon seviyesinde bir artış gözlenmezken (p=0,833), yetişkin grupta hem kontrol (p=0,027) ve hem de pediatrik gruba oranla anlamlı olarak artmış bir ekspresyon düzeyi olduğu görüldü (p=0,044). DNMT3A; yetişkin ve pediatrik grupta kontrol grubuna oranla anlamlı olarak artmış idi (yetişkin:p=0,003, pediatrik: p=0,006), buna karşın her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0,328). DNMT3B ekspresyonu açısından ise hem yetişkin ve hem de pediatrik grup içerisinde ve genel

toplamda kontrol grubuna oranla bir artış gözlemlenmedi (sırasıyla, p=0,170; p=0,752; p=0,355).

Oral

AKUT LÖSEMİLERDE FLT3-ITD SIKLIĞI VE ÖNEMİ

¹Ayşen Timurağaoğlu ¹Onur Ercan, ¹Hüseyin Beköz, ¹Kamil Temizkan, ²Seray Dizlek, ¹Uğur Bilgin, ¹Levent Ündar

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Moleküler Hematoloji Ünitesi, Antalya

Hematopoietik büyüme faktörü FLT3, tip III reseptör kinaz ailesinin bir üyesidir. CD34 pozitif hematopoietik kök hücreler, beyin, plasenta ve karaciğere ek olarak akut myeloblastik lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) (özellikle B hücreli) blastik hücrelerinin büyük bölümünde de eksprese edilir. Yeni yapılan çalışmalarda lösemik hücrelerde FLT3 reseptör kinazın jukstamembran bölgesinde internal tandem duplikasyonlar (ITD) olduğu gösterilmiştir. Mutant FLT3 geni, daha çok AML'li hastalarda ve MDS'de (%20-30), daha nadir olarak da ALL'li hastalarda bulunmuştur. Bu genetik değişiklikler reseptörün anormal aktivasyonuna sebep olarak persistan bir büyüme uyarısına yol açmaktadır ve bu durumun da kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Reseptörün mutant formunun eksprese edildiği hastalarda kür şansının da azalmış olduğu gösterilmiştir. Yeni kanıtlarla, spesifik tedavi yaklaşımlarında bu reseptörün potansiyel bir hedef olduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışmada PCR yöntemi ile akut lösemi tanılı olgularımızda FLT3-ITD göstermeye çalıştık. 34 akut lösemi [(17 ALL, 17 AML), (12 kadın, 22 erkek), median yaş 34 (18-76)] tanılı olgunun tanı sırasında kan örnekleri alınarak DNA ları izole edilmiştir. PCR yöntemi ile FLT3 çalışılmış olup örnekler agarose jelde yürütülerek değerlendirilmiştir. 17 AML olgusunun üçünde (%17) ITD gösterilmiş olup ALL vakalarında negatif bulunmuştur.

Olgulardan biri AML-M4 olup inv 16 pozitif bulunmuştur. Bu olgu standard tedavi ile remisyona girmiş olup konsolidasyon tedavileri sonrası halen remisyondadır. Çalışmaya alınan ALL olgularının 7 sinde BCR-ABL pozitif olup FLT3-ITD ile her hangi bir birlikteliğe rastlanmamıştır. Sonuç olarak bu ön çalışmada vaka sayısı az olması nedeniyle prognoza etkisini değerlendirilememiş olmakla birlikte FLT3-ITD'un varlığı ve prognoza

etkisi sitogenetik bulgulardan bağımsız olabileceği yorumunu yapabiliriz.

Oral

EORTC AML M12 ÇALIŞMASININ ANKARA TIP SONUÇ- LARI: İNDÜKSİYONDA YÜKSEK DOZ ARA-C'NİN STANDART DOZ ARA-C İLE KARŞILAŞTIRILMASI

¹Meral Beksaç, ¹Ender Akçağlayan Soydan, ¹Mutlu Arat, ¹Muhit Özcan, ¹Akın Uysal, ¹Günhan Gürman, ¹Osman İlhan

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

AML tedavisinde remisyon oranı ve hastaliksız yaşam süresini arttırmak amacı ile indüksiyon tedavilerinin güçlendirilmesi konusunda çalışmalar devam etmektedir. İndüksiyon tedavisinde yüksek doz (YD) Ara-C kullanımının etkinliğine dair yayınlara karşın artmış etkililik ve toksisitesini prospektif randomize olarak karşılaştıran veriler henüz yoktur. EORTC AML M12 çalışmasında hem indüksiyonda YD Ara-C hem de postremisyon IL-2 etkinliği araştırılmaktadır. Merkezimizden bu çalışmaya 2001-2004 yılları arasında AML tanısı alan toplam 31 hasta randomize edildi. Değerlendirmeye iki hastanın indüksiyon aşamasında olması nedeni ile 29 hasta alındı. Bu 29 olgunun 13'ü standart doz (SD) (Ara-C 100mg/m² 1-10.günler, etoposide 50mg/m² 1-5.günler ve daunorubicine 50mg/m² 1,3,5. günler) ve 16'sı YD (Ara-C 3000mg/m² 1,3,5,7. günler, etoposide 50mg/m² 1-5.günler ve daunorubicine 50mg/m² 1,3,5. günler) indüksiyon koluna randomize edildi. Hasta özellikleri açısından her iki tedavi kolu arasında fark tespit edilmedi (SD: 6E/7K, ortalanca yaş 40(20-58), YD: 10E/6K, ortalanca yaş 36,5(15-57)). Allojeneik vericisi saptanan toplam 12 olguya(SD:4.,YD:8) konsolidasyon sonra üç ay içerisinde periferik veya kemik iliği kök hücre nakli uygulandı. Tedavi ilişkili toksisite ve mortalite, remisyona girme oranı ve relaps için bakıldığında iki grup benzer bulundu. Toplam yaşama transplantın etkisi açısından nakile ikincil mortalite gözlenmediği için bu faktör etkin ir parametre oluşturmamaktadır. Yanıt oranları YD kolunda daha yüksek olmakla beraber bu değer olgu sayısı nedeniyle istatistiki anlamlılık göstermemektedir. Tüm merkezlerin veri sonuçları tamamlandığında daha kuvvetli sonuçlara ulaşılacaktır.Hücre toparlanma kinetikleri değerlendirildiğinde trombosit engraftmanları arasında fark tespit edilmez iken,

nötrofil 500/mm³ için YD kolunda daha erken engraftman (23 vs 32gün) olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0,03) (Tablo).

Yorum: Tek merkez sonucu olarak YD Ara-C'nin beklenen aksine toksisiteyi arttırmadığı hatta olumlu bir etki olarak yanıt oranının SD a göre attırırken nötrofil toparlanmasının daha hızlı olmasıyla birleştirildiğinde daha güçlü bir antilösemik etki sağladığı görülmektedir.

Oral

KISA SÜRELİ YÜKSEK DOZ METİLPREDNİZOLONUN AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KONSOLIDASYON TEDAVİSİ SONRASI NÖTROFİL SAYISI VE NÖTROPENİK SÜREYE ETKİSİ

¹Selin Aytaç Elmas, ¹Mualla Çetin, ¹Murat Tuncer, ¹Gönül Hiçsönmez

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesi

Son yıllarda akut myeloid lösemili (AML) hastaların tedavisinde yoğun kemoteropetiklerin kullanılması ile tam iyileşme oranlarında artış bildirilmektedir. Yüksek dozlarda kullanılan kemoteropetiklerin prognoz üzerine olumlu etkilerinin yanısıra istenmeyen yan etkileri de olmaktadır. Bu yan etkilerden en sık rastlanılanı ise kemoterapiye bağlı nötropeni olup enfeksiyon riskini, antibiyotik kullanımını ve hastanede kalış süresini arttırmakta, hastalar kemoterapilerini zamanında alamamaktadır. HÜTF İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Ünitesinde 1995 yılından buyana AML tanısı almış çocuklara konsolidasyon tedavisi öncesi randomize olarak kısa süreli yüksek doz metilprednisolon (YDMP) 30 mg/kg/gün olarak, 4 gün süresince tek dozda kullanılmıştır. Konsolidasyon tedavisi olarak Ara-C (1,5 g/m²/gün) ve 2 doz daunorubisin (DNR) intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmada, YDMP verilen konsolidasyonlarda, YDMP'nun lökopeni şiddeti ve süresi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır ve remisyonda 17 kız, 17 erkek 34 hastanın almış olduğu 64 konsolidasyon incelenmiştir. Hastaların günlere göre beyaz küre (BK) ve absöü nötrofil sayıları (ANS) kaydedilmiştir. Hastaların çalışmaya alındığı sırada (YDMP verilen grupta -4.gün, kontrol grubunda 0.gün) BK ve ANS sayıları açısından fark yokken (P> 0.05), kısa süreli YDMP

alan gruptaki hastaların kemoterapi başlangıcında (0.gün) BK ve ANS düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur ($P<0.05$, $P<0.01$). BK düzeyleri, YDMP verilen grupta, tüm günlerde kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak 0., 4., 7. ve 10., günlerde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($P<0.05$, $P<0.01$). ANS düzeyleri ise YDMP verilen grupta yine tüm günlerde YDMP verilmeyenlerden yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak 0., 4., 7., 10. ve 16. günlerde anlamlı biçimde yükseklik tespit edilmiştir ($P<0.05$, $P<0.01$). Ayrıca YDMP verilen grupta, verilmeyenlere göre nötropeni süresi istatistiksel önemli olarak kısa bulunmuştur (sırasıyla ort 9 ± 5.2 ve 22 ± 4.7 gün) ($P<0.05$). Her iki grup arasında nötropenik ateş ve enfeksiyon gelişimi açısından fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$). Bununla birlikte YDMP verilen grupta kontrol grubuna göre hastanede kalış (sırasıyla ort 9 ± 2.7 ve 14 ± 2.7 gün) ve idame tedavisine geçiş sürelerinin (sırasıyla ort 22 ± 4.7 ve 26 ± 4.2 gün) istatistiksel anlamlı kısa olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Hastaların hiçbirinde kısa süreli YDMP kullanımına bağlı yan etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlarla, AMLi hastalarda konsolidasyon tedavisi öncesi kısa süreli YDMP kullanımının, kemoterapinin myelosupresyon yapıcı etkisini azalttığı gösterilmiş olup hastalar diğer tedavilerini zamanında alabilme olanağı bulmuşlardır. YDMP'nun sadece AML tedavisinde değil diğer malignensilerde de yoğun kemoterapiye bağlı gelişebilecek nötropeninin önlenmesi yada nötropenik sürenin kısaltılmasında etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Oral

AKUT MYELOİD LÖSEMİ BLASTLARINDA İNDÜKLENEBİLİR NİTRİK OKSİT SENTAZ ENZİM EKSPRESYONU ARTMAKTADIR

¹Güray Saydam, ²Yüksel Küçükzeybek, ³Fahri Şahin,
³Nur Selvi, ¹Filiz Büyükkeçeci, ¹Serdar Bedii Omay

*1 Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
2 Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı*

Nitrik oksit (NO), vücutta çok yaygın ve farklı fonksiyonlarda karşımıza çıkmakta ve Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenmektedir. Nitrik oksit sentazın, nöronal NOS, endotelial NOS, uyarılabilir NOS (iNOS) olarak üç izoformu bulunmaktadır. Lökomogenezde birçok farklı moleküler yolağın

rolü olduğuna yönelik çalışmalar mevcut iken iNOS-NO (inducible Nitric Oxide Synthase-Nitric Oxide) yolağının bu hastalıkdaki rolü hala aydınlatılamamıştır. Değişik çalışmalarda, özellikle solid organ malignitelerinde NO sentezinin arttığı ve bunun doğrudan hastalık etyopatogenezi ile ilişkili olabileceği gibi apoptotik etkisinin de olabileceği gösterilmiştir. Akut lösemilerde ise NO düzeylerinin yükseldiği bildirilmekle beraber bunun lösemiye mi yoksa mikroçevrenin yanıtına mı bağlı olduğu net değildir. Biz bu çalışmamızda 20 de-novo AML hastasından (M3 dışı) aldığımız kemik iliği aspirasyon örneklerinden izole ettiğimiz blastik hücrelerde iNOS enzim ekspresyon düzeyini ve kısa yarı ömrü nedeniyle doğrudan ölçmenin çok zor olduğu NO nun indirekt göstergesi olarak nitrit ve nitrat düzeylerini tayin etmeyi amaçladık. Kontrol grubu olarak, evreleme amacıyla kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapılan ve kemik iliği tutulumu saptanmayan NHL hastalarından elde edilen normal kemik iliği hücreleri kullanıldı.

Materyal ve Metot: Kemik iliklerinden mononükleer hücre izolasyonundan sonra örnekler homojenize edilerek sitozolik ekstraktları elde edildi. Griess metodu ile total nitrit/nitrat düzeyleri ölçüldü. SDS-PAGE ile protein ekspresyonu gösterilip, iNOS a karşı spesifik monoklonal antikor kullanılarak immünoiblot yapıldı.

Sonuçlar: AML örneklerinde nitrit/nitrat düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu (Tablo 1). Hasta grubunda, iNOS ekspresyonunun, kontrol grubuna oranla daha belirgin olduğu western blot ile gösterildi. Ancak iNOS ekspresyon artışları ile prognoz arasında bir ilişkisi kurulamadı.

Tartışma: AML tanılı hastaların kemik iliği blastlarında iNOS enzim ekspresyonu ve NO sentezi artmış olmakla birlikte, etyopatogenez ve prognoz üzerine olan etkileri hala net olarak açıklanamamıştır. iNOS ekspresyonundaki upregülasyonun ve NO oluşumundaki artışın AML de lökomogenezle ilişkili olabileceğini ve bu çalışmanın gelecekteki fizyopatolojik çalışmalara ışık tutacağına inanıyoruz.

Oral

ÇOCUKLUK ÇAĞI ALL'SİNDE, İ.Ü. DETAE GENETİK ANABİLİM DALI MOLEKÜLER GENETİK TANI DENEYİMİ (1996-2004)

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Pek çok kanser türünde olduğu gibi ALL'nin de başlıca nedeni genetik kodda oluşan yeniden yapılanmalardır. Bu değişikliklerin büyük bir bölümünü de kromozomal translokasyonlar oluşturmaktadır. Bölümümüzde, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; Bakırköy SSK Hastanesi; Bakırköy ve Göztepe SSK Hastaneleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinin pediatrik hematoloji bilim dalları yada birimlerinde ALL tanısı almış pediatrik olguların t(9;22)-p190 ve p210, t(4;11), t(12;21), t(1;19) translokasyonlarına ait transkriptlerin RT-PCR ile tespitleri gerçekleştirilmektedir. Olgular bölümümüze tanı sırasında ya da tedavi süresince takip amaçlı olarak gönderilmektedir. Bir pediatrik hematoloji kliniğinde ALL tanısı alan ya da ALL şüphesi ile izlenen hastalardan alınan kemik iliği veya çevresel kan örneklerinden elde edilen beyaz hücrelerden total RNA izolasyonunu takiben ters transkriptaz-PCR yöntemi ile cDNA sentezlenir. Daha sonra ilgili translokasyonlara özgü primer çiftleri kullanılarak translokasyon varlığı ya da yokluğu pozitif ve negatif kontrollerin varlığında belirlenir. 1996-2004 yılları arasında İ.Ü. DETAE, Genetik ABD'nda çocukluk çağı ALL tanısı almış 286 kız ve 361 erkek olmak üzere toplam 647 olgu çeşitli translokasyonlar açısından incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşları 6,7'dir. Altı yüz kırk yedi hasta arasında FAB sınıflandırmaları bilinen 224 hastanın 158'i (%70,5) ALL-L1, 56'sı (%25) ALL-L2, 10'u (%4,5) ALL-L3 olarak kesin tanı almıştır. Tanı anındaki lökosit değerleri bölümümüze ulaşan hastaların (n=261) 136'sının 0-10000/mm³; 74'ünün 10000-50000/mm³ (%28;4), 31'inin 50000-100000/mm³ arasında iken, 20 olgunun ise 100 000/mm³'ün üstünde beyaz hücre değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. İmmünotipleme sonuçlarına göre (total n=241), 43 (%17,8) olgu T hücreli ALL, 88 (%36,5) olgu B hücreli ALL, 110 (%45,6) olgu ise common-ALL tanısıyla sınıflandırılmışlardır. 241 hastanın 84'ü BFM90, 122'si BFM86, 31'i BFM95, 4'ü ise BFM2000 protokollerine göre tedavi edilmişlerdir. Aşağıdaki tabloda 1996-2004 yılları arasında DETAE Genetik AD'da incelenen çocuk ALL hastalarına ait translokasyon verileri belirtilmiştir. Bu çalışmaya katkılarından dolayı, pediatrik hematoloji kliniklerinden sayın İnci Yıldız, Lebriz Yüksel, Tiraje Celkan, Hilmi Apak, Sema Anak, Ömer Devcioğlu, Leyla Ağaoğlu, Zeynep Karakaş,

Ayşegül Ünüvar, Ebru Sarıbeyoğlu, Gönül Aydoğan, Zafer Salcıoğlu, Çetin Timur, Nazan Sarper ve İ.Ü. DETAE, Genetik AD çalışanlarından sayın Sema Sırma, Müge Aydın-Sayitoğlu, Burçak Vural, Naci Çine, Cumhuriyet G. Ekmekçi, Neslihan Abacı, Neşe Korkut, Evrim Bayrak ve Ayten Kandilci'ye teşekkür ederiz.

Oral

APLİDİN, İN VİTRO VE İN VİVO DENEYSEL LÖSEMİ VE LENFOMA MODELLERİNDE, SİTOZİN ARABİNOZİDİN SİTOTOKSİK ETKİSİNİ ARTTIRMAKTADIR

¹Güray Saydam, ²Lata G. Menon, ²Joseph R. Bertino, ²Debabrata Banerjee

¹Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

²Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, NJ

Aplidin, deniz kökenli yeni bir antikanser ilaç olup, Akdeniz derinliklerinde yaşayan Aplidum albicansdan ekstrakte edilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, GTP-dependent elongation factor 1-alfa inhibisyonu üzerinden protein sentezini engellediği, transkripsiyonel düzeyde ornitin dekarboksilazı inhibe ederek poliamin sentezini engellediği, hücre siklusunu etkileyerek G1 fazında blok ve S fazında uzama yaptığı bildirilmektedir. Ayrıca Aplidin, VEGF ve VEGF reseptörü arasındaki ilişkiyi etkileyerek lösemik hücrelerde apoptozisi uyarmaktadır. Aplidin aracılı apoptozisin p53 den bağımsız olduğu bilinmektedir. Faz I çalışmalar Aplidinin pozitif terapötik indeksinin varlığını doğrulamıştır. Doz kısıtlayıcı yan etkisi kaslar olup, kemik iliği normal hücreleri üzerine bir etkisi yoktur.

Bu çalışmamızda Aplidinin, lösemi ve lenfoma hücre dizilerinde sitotoksik özelliğinin varlığının ve halen lösemi- lenfoma tedavisinde kullanılmakta olan ajanlarla kombinasyonun etkinliğini in vitro ve in vivo araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla K562, CCRF-CEM ve SKI-DLCL hücre dizileri kullanılarak, Aplidinin tek ajan olarak ve sitozin arabinozid, metotrexate, vinblastine, metilprednisolone, mitoxantrone ve doksorubusin ile kombinasyonunun in vitro etkinliği XTT yöntemi ile araştırılmış ve kombinasyon sonuçları Chou-Talalay analiz metodu ile isoblogramlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Aplidinin her üç hücre dizisinde sitotoksik olduğu ve IC50 dozlarının 0.5-1 nM arasında olduğu bulunmuştur.

Aplidin (IC50):diğer ilaç (IC50) oranları korunarak yapılan kombinasyon çalışmaları sonucunda elde olunan XTT sonuçlarının izoblogram analizinde, Aplidinin, seçilen diğer kemoterapötik ajanların sitotoksik ekileri ile sinerjizm gösterdiği ve bu etkinin özellikle sitozin arabinozid ile çok belirgin olduğu saptanmıştır. Aplidin IC20 sabit dozunda sitozin arabinozidin değişik dozları ile kombine edildiği zaman, Aplidinin IC20 dozunda bile sitozin arabinozidin sitotoksik etkisini potansiyelize ettiği ve CCRFCM hücre dizisinde sitozin arabinozidin IC50 sini 10 nM dan 1 nM a düşürdüğü saptanmıştır. C.B.17 SCID mice kullanılarak, CCRF-CEM lösemik hücrelerinden oluşturulan xenograft modelinde Aplidin+sitozin arabinozid kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına kullanımına oranla daha sitotoksik olduğu ve her iki ilaç tek başına tümör çapında regresyona neden olmazken, kombinasyon halinde kullanımın tümör çapında regresyona yol açtığı ve uzun dönemli izlemde tümör büyümesini stabilize ettiği saptanmıştır.

Çalışmamız Aplidinin nanomolar konsantrasyonlarda lösemi-lenfoma hücre dizilerinde in vitro sitotoksik olduğu, güncel kullanılan pek çok antikanser ajanla sinerjizm gösterdiği ve in vivo olarak sitozin arabinozidin etkinliğini potansiyelize ettiği ortaya konmuştur. Bu verilere dayanarak, Aplidinin lenfoma hastalarında kullanımına yönelik klinik çalışmaya ait girişimler başlatılmıştır.

Oral

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA BACİLLUS SPP. ENFEKSİYONLARI

¹Vildan Özkocaman, ²Halis Akalın, ¹Tülay Özçelik, ¹Fahir Özkalemkaş, ¹Rıdvan Ali, ¹Atilla Özkan, ¹Ulku Sert Ozan, ¹Ahmet Tunalı

*1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ,İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,Klinik Mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları Anabilim Dalı*

Bacillus türleri immünsuprese ve nötropenik hastalarda, yanık, travma ve hemodiyaliz hastalarında, cerrahi işlem uygulananlarda ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Günümüzde kanser hastalarındaki enfeksiyonlarda nadir olmayarak ortaya çıkan etkenler olarak dikkat çekmektedirler. Kliniğimizde "Mayıs 2003 ile Mayıs 2004" tarihleri arasında yatırılarak izlenmiş, hematolojik malignitesi olan 11 hastada (6 AML, 1 ALL, 1

KLL, 1 Lenfoma, 2 NHL) kan kültürlerinde (10) ve balgam kültürü (1) Bacillus spp. üremesi saptandı. Yedisi erkek, 4'ü kadın toplam 11 olgunun 19-71 yaşları (ortanca: 35) arasında olduğu saptandı. Hastaların klinik örneklerinden izole edilen Bacillus türleri, nötropeni olup olmadığı, kateter varlığı, etkenin klinik önemi ve sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların etken saptanana kadar olan hastanede yatış süreleri 7-116 gün (ortanca:22), nötropenik gün süresi ise 3-116 (ortanca:15) arasında değişmekte idi. Onbir olgunun 5'inde bakteriyemi sırasında 4-8 gün arasında değişen vankomisin kullanımı mevcuttu. Vankomisin almayan 6 olguya ise etken saptanmasıyla vankomisin eklendi. Onbir olgunun 4'ü kaybedildi. Kaybedilen olgulardan birinde fatal seyreden B. cereus sepsisi + pnömoni mevcut idi. Diğer 3 olgunun ölüm nedeni olarak alttaki hastalığın refrakter olması düşünüldü. Kateterle ilişkili bakteriyemi düşünülen bir olguda kateter çekildi. B. licheniformis üreyen 5 olgu aynı anda klinikte yatan hastalar olup, cilt dezenfeksiyonunda kullanılan pamuklardaki kontaminasyona bağlı epidermi geliştiği saptandı. AML tanısı ile izlenen ve derin nötropenik olan 1 olguda B. cereus bakteriyemisi sırasında akut karın ağrısı, ikter (total bilirubin: 40 mg/dl) ile akut GİS bulguları ortaya çıktı. Bacillus spp ile kontaminan olarak sık karşılaşılmaması nedeniyle kan kültür pozitifliğinin gerçek enfeksiyon olup olmadığını belirlemesi iyi bir klinisyen-mikrobiyolog işbirliğini gerektirmektedir. Hematolojik maligniteli hastalarda kan kültürlerinde gram (+) basil izole edildiğinde hızlı bir şekilde klinisyen bilgilendirilmeli ve tür düzeyinde mutlaka identifiye edilmelidir. Ayrıca nötropenik hastalarda akut GİS bulguları varlığında B. cereus sepsisi mutlaka düşünülmelidir.

Oral

KANSERLİ ÇOCUKLARDA PORT KATETER KULLANIMI VE ENFEKSİYON SIKLIĞININ KATETERSİZ HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

¹Nazan Sarper, ¹Funda Çorapçıoğlu, ¹Emine Zengin, ¹Melih Tugay, ¹Semra Dönmez

*1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalları ve *Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

Santral venöz kateterler kanserli çocukların kemo-terapi uygulamalarında uzun süreli damar yolu sağlamlasına rağmen, komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Bu çalışmada kanserli çocuklarda

tamamen implante edilen santral venöz kateterlerin enfeksiyon sıklığına etkisi katetersiz hastalarla karşılaştırılarak araştırıldı. Ocak 2002-Haziran 2004 tarihlerinde tedavisi sürdürülen ve port kateter (PK) kullanılan hastalarda enfeksiyon sıklığı, PK ile ilişkili komplikasyonlar ve kateterlerin çıkarılma nedenleri retrospektif olarak değerlendirildi. Febril nötropeni (FN) epizodlarda mikrobiyolojik dökümantasyon oranının düşüklüğü nedeniyle PK ile ilişkili enfeksiyonlarının belirlenmesinin yanısıra, tüm enfeksiyon epizodları da PK'sız hastalarla karşılaştırıldı. Her hasta aynı tanıyla aynı kemoterapi kürünü alan Haziran 2000- Haziran 2004 döneminde tedavi gören katetersiz hastalarla çiftler oluşturularak karşılaştırıldı ve katetersiz hastalarda da eşlerin kateterli dönemlerine karşılık gelen kemoterapi günleri dikkate alındı. FN ataklarda kan kültürü (perifer ve kateter) ve idrar kültürü alındı. Ateşin devam ettiği günlerde kültürler tekrarlandı. Kantitatif kültür yapılmadı. 15 ALL, 3 AML ve 7 solid tümörlü olmak üzere 25 PK'lı hastanın ortalama yaşı 4,84±3,19 (10 ay-14 yıl) idi. Hastalarda ortalama kateterli gün sayısı 158,7±96,4 (9-335) gün bulundu. Altı PK, komplikasyonlar nedeniyle (bir tünel enfeksiyonu, 1 kateter ilişkili bakteriyemi, 2 düşmeyen ateş, 2 tıkanma) çıkarıldı, 3 PK'lı hasta kateter ile ilişkili olmayan nedenlerle kaybedildi. Çalışma grubundaki hastalarda 4269 kateter gününde 45 FN atak incelendi (1000 kateter gününe düşen FN atak sayısı 10,30 idi), 11 atakta mikrobiyolojik dökümantasyon saptandı. Kateterle ilişkili enfeksiyon sıklığı 1000 kateter gününde 0,7 idi (3/4269). Eşlemede uygun hasta bulunmaması nedeniyle 5 PK'lı hasta karşılaştırmaya alınmadı. 20 PK'lı hastada FN atak sayısı 1000 kateter gününde 11,74, PK'sız hastalarda 1000 günde 11,41 idi (p>0,05). Mikrobiyolojik dökümantasyon oranı da PK'lı ve PK sız hastalarda eşitti (2,28/1000 gün, p>0,05). Enfeksiyon sıklığı yönünden kateter kullanılmayan hastalara oranla PK kullananlarda istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0,05). Sonuç olarak bu çalışmada kanserli çocuklarda PK kullanımının enfeksiyon sıklığını arttırmadığı saptandı. Bununla birlikte daha çok hastayı kapsayan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Oral

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI ÇOCUKLARDA İNTRA VENÖZ İMMUNGLOBULİN UYGULAMASININ BEYAZ KÜRE VE NÖTROFİLLER ÜZERİNE ETKİSİ

¹Saadet Akarsu, ²Hatice Bozat, ²Abdullah Kurt, ²Neşe Çıtak Kurt, ²Zehra Akça, ²Erdal Yılmaz

1 Fırat Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Ped. Hematoloji BD. ELAZIĞ

2 Fırat Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. ELAZIĞ

Deneysel çalışmalarda intravenöz immunglobulin (IVIg) uygulamasının CFU-GM koloni sayısı üzerine baskılayıcı etkisi olmadığını gösterilmesine rağmen erişkin hastalarda, IVIg uygulamasını takiben nötropeni gelişimi bildirilmiştir. Biz immün trombositopenik purpuralı (ITP) çocuklarda, IVIg tedavisini takiben; beyaz küre ve nötrofil sayısının belirlenmesi ile nötropeni (total nötrofil sayısı<1500/mm³) gelişme insidansını araştırdık.

IV Ig tedavisi alan 26 çocuğun tıbbi kayıtları incelendi. Her hastanın öz ve soy geçmişi, önceki tedavileri, IVIg öncesi ve sonrası tam kan sayımı ve ayırımı kayıt edildi. IVIg alan hastaların ortalama yaşları 6.2±0.9 (2 ay-16 yaş) yaş olarak saptandı. Hastaların 19 (%73)'u erkek, 7 (%27)'si kız idi. IVIg öncesi beyaz küre sayısı 10.608±817/mm³, nötrofil sayısı 3.861±374/mm³, hemoglobin 11.4±0.3 g/dl, trombosit sayısı 247.230±10.566/mm³ idi. IVIg tedavisi sonrası ilk 24 saat içinde beyaz küre sayısı 8.533±765/mm³, nötrofil sayısı 2.959±291/mm³, hemoglobin 10.7±0.3 g/dl, trombosit sayısı 53.542±13.318/mm³ olarak tespit edildi. Tedavi başladıktan 48 saat sonra alınan beyaz küre sayısı 9.346±707/mm³, nötrofil sayısı 2.709±313/mm³, hemoglobin 10.7±0.3 g/dl ve trombosit sayısı 129.704±27.077/mm³ olarak saptandı.

IVIg tedavisi öncesi ile 24 saat sonrası arasındaki beyaz küre değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (p<0.05). Hastaların IVIg tedavisi öncesi nötrofil değeri ile hem 24. saatte alınan hem de tedavi sonrasında alınan nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Nötropeni 1 (%3.8) çocukta tedavi öncesi, 3 (%11.5) çocukta IVIg'in ilk kürünün 24 saati içinde ve 3 (%11.5) olguda da 48 saat sonra gözlemlendi. Bu durum bütün hastalarda 48 saat içinde spontan ve komplikasyonsuz düzelme gösterdi.

Bu çalışmanın sonucunda, çok sayıda IVIg tedavisi endikasyonlarının olması nedeniyle; uygulamayı takiben beyaz küre ve nötrofil sayısında geçici düşme olduğu, nötropeni gelişim riskinin çok gözlenmediği saptanmıştır.

Oral

MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN GENİNDEKİ POLİMORFİZMLERİN OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SIRASINDA GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARA ETKİSİ

¹Mustafa Pehlivan, ¹Seçkin Çağırğan, ²Sacide Pehlivan, ¹Ayhan Dönmez, ¹Filiz Vural, ³Mine Hekimgil, ³Ferda Özknay, ²Hüseyin Onay, ¹Murat Tombuloğlu

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji BD.
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik ABD.
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD.

Mannoz bağlayıcı lectin "Mannose Binding lectin" (MBL) kalsiyum bağımlı bir lektindir ve doğal immünitede klasik kompleman yolu ile fagositleri aktive etmede önemli bir görevi vardır. MBL geninin 1. ekzonuna ait polimorfizmlerde, [kodon 52 (Alel D), codon 54 (Alel B), codon 57 (alel C), normal (Alel A)] özellikle kodon 52, 54 ve 57 polimorfizmi sonucunda dolaşımdaki MBL miktarında belirgin azalma olmaktadır. Sonuç olarak oluşan bu yapısal varyantların MBL trimerlerinin organizasyonunu bozduğu veya proteinin yıkımını artırdığı düşünülmektedir. Dolaşan MBL miktarındaki azalma ise enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara yatkınlık yaratmaktadır. Yüksek doz kemoterapi sonrası febril nötropeni (FN) önemli morbidite ve mortalite nedenidir. MBL ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ilişki allojeneik kemik iliği transplantasyonunda tanımlanmasına karşın otolog periferik kök hücre transplantasyonu (OPKHT) sırasında gelişen FN ataklarına etkisi çalışılmamıştır. Bu çalışmada, merkezimizde 1997-2002 yılları arasında OPKHT uygulanan 33 hastaya (29 MM, 4 AML) ait parafin bloklardan izole DNA örneklerinde MBL geni 1. ekzonundaki kodon 54 ve kodon 57 ye ait tek nükleotid polimorfizmleri PCR-RFLP yöntemi ile araştırılarak elde edilen MBL pozitifliği ile FN sıklığı, enfeksiyonların dağılımı ve etkenleri, FN süresi, ampirik ve profilaktik kullanılan antibiyotikler ve bunların sonuçları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Tüm hastalara nötrofil engraftmanı oluncaya kadar G-CSG 300 µg/gün medyan 12 (8-20) gün uygulanmıştır. FN ik hastalara; beta-laktam/karbapenem ve aminoglikozid ve/veya teikoplanin içeren ampirik tedavi başlanmış, 5 gün içinde ateşi kontrol altına alınamayan hastalara amfoterisin-B eklenmiştir. 5 ateşsiz gün sonrasında antibiyotikler kesilmiştir. Hastaların 15 i kadın, 18 i erkek olup medyan yaş 51 (23-63) dir. 500/mm³ medyan 11 (8-17) günde oluşmuş olup, >Nötrofil engraftmanı (nötrofil < 500/mm³ gün sayısı 6 (3-13) dir. MBL alel sonuçları ile hasta ve enfeksiyon özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Nötropeni ve FN süreleri AB/BB grubundan AA grubuna göre daha uzun bulunmuştur (p=0.015, 0.391). Antibiyotik kullanım süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken, üremeler açısından, AB/ BB grubunda gram (-) üremeler istatistiki olarak anlamlı olmasa da daha sık görülmüştür. AmB kullanımı ve mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada MBL geninin 1. ekzonundaki AB/BB allel dağılımının OPKHT da gelişen enfeksiyonlar üzerine anlamlı bir etkisi görülmemesine karşın, FN de rolü olup olmadığının daha iyi belirlenebilmesi için daha geniş hasta serilerinde çalışılması gerekmektedir. medyan 11 (8-17) günde oluşmuş olup, >Nötrofil engraftmanı (nötrofil < 500/mm³ gün sayısı 6 (3-13) dir. MBL alel sonuçları ile hasta ve enfeksiyon özellikleri tabloda gösterilmiştir. Nötropeni ve FN süreleri AB/BB grubundan AA grubuna göre daha uzun bulunmuştur (p=0.015, 0.391). Antibiyotik kullanım süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken, üremeler açısından, AB/ BB grubunda gram (-) üremeler istatistiki olarak anlamlı olmasa da daha sık görülmüştür. AmB kullanımı ve mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada MBL geninin 1. ekzonundaki AB/BB allel dağılımının OPKHT da gelişen enfeksiyonlar üzerine anlamlı bir etkisi görülmemesine karşın, FN de rolü olup olmadığının daha iyi belirlenebilmesi için daha geniş hasta serilerinde çalışılması gerekmektedir.

Oral

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ENGRAFTMAN ÖNCESİ DÖNEM ENFEKSİYONLARI: BİR MERKEZİN 7 YILLIK DENEYİMİNİN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Şeniz Öngören, ²Gökhan Aygün, ¹Zafer Başlar, ¹Cem Ar, ¹Ümit Üre, ¹Teoman Soysal, ¹Burhan Ferhanoglu, ¹Yıldız Aydın, ¹Birsen Ülkü

1 İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hast. ABD, Hematoloji BD

2 İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde Aralık 1993 - Kasım 2000 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış olan ardışık 75 hastanın (55 allojeneik HKHN, 20 otolog HKHN) lökosit engraftmanına kadar olan dönemde meydana gelen enfeksiyonlar retrospek-

tif olarak irdelenmiştir. İki hastada ateşin eşlik etmediği enfeksiyonlar gelişmiş, 57 hastada 76 ateş atağı (%76) saptanmış, 16 hastada ise (%21,3) enfeksiyon gözlenmemiştir. Ateş gelişimi ile eritrosit ve trombosit transfüzyonu sayısı arasında allojeneik HKHN grubunda anlamlı ilişki bulunmuştur. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) %47,4, klinik olarak dökümante enfeksiyon (KDE) %25, mikrobiyolojik olarak dökümante enfeksiyon (MDE) %27,6 oranında görülmüş olup, allojeneik ve otolog nakil gruplarında dağılım birbirine benzerdir. KDE ataklarının %78,9'unda pnömoni, MDE ataklarının %66,6'sında bakteriyemi saptanmıştır. KDE/MDE'lerin %14'ünün mantarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. En sık izole edilen etken *Staphylococcus* cinsi bakterilerdir. Sürveyans kültürleri etkeni belirlemeye yönelik olarak fayda sağlamamıştır. Nakil öncesi fungal enfeksiyon ve/veya pnömoni hikayesi olan hastalarda nakil sonrası dönemde nüksler ve sistemik mantar enfeksiyonlarının gözlenmiş olması dikkat çekmiştir. Pnömoni gelişimi ile allojeneik HKHN grubunda tanıdan nakle kadar geçen süre ve trombosit transfüzyon sayısı arasında; bakteriyemi gelişimi ile otolog HKHN grubunda tanıdan nakle kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile ateş gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Ateşli atakların %43,4'ünde birinci dizi, %53,9'unda modifikasyon ile olmak üzere toplam %97,4'ünde iyileşme sağlanmıştır; glikopeptid %72,3, amfoterisin B %28,9 atakta kullanılmıştır. Allojeneik gruptaki iki hastada tedavi başarısız kalmıştır. Engraftman öncesi dönemde ölen üç hastanın ikisinde ölüm enfeksiyonla ilişkili bulunmuştur (%66,6).

Oral

İNVAZİF ASPERGİLLOZİS TANISINDA SERUM GALAKTOMANNAN DÜZEYİNİN YERİ

¹Ayşegül Yeşilkaya, ¹Alpay Azap, ²Özay Arıkan Akan, ³Özlem Turhan İyidir, ⁴Sevil Uysal, ⁵Selami Toprak, ¹Halil Kurt, ⁵Hamdi Akan

¹ AÜTF Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dah

² AÜTF İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarları

³ AÜTF İç Hastalıkları AB Dah

⁴ AÜTF İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarları

⁵ AÜTF Hematoloji Bilim Dah

GİRİŞ: İnvazif aspergillozis (İA) kemoterapi veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası nötropenik olan hastalarda morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenlerindedir.

İmmünkompromize hasta grubunda mortalitenin %50-90 olduğu bildirilmektedir. IA olgularının %30'unda tanı postmortem konulabilmektedir. Erken tanı için geliştirilen testlerin başında serum galaktomannan düzeyinin tayini gelmektedir. Bu çalışmada klinik olarak İA düşünülen hastalarda serum galaktomannan (GM) düzeyinin tanıya katkısının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Klinik olarak şüpheli veya olası IA düşünülen 31 olguda galaktomannan düzeyine bakıldı. GM antijeni, hasta serumlarında Platelia® *Aspergillus* (Bio-Rad) kiti kullanılarak tek aşamalı immünoenzimatik sandviç mikrolept tekniği kullanılarak çalışıldı. Her hasta için indeks değeri hesaplandı. Üretici firmanın önerisi ile indeks <1 negatif; 1-1.5 ara değer; ?1.5 pozitif kabul edildi. 31 olguda toplam 65 test çalışıldı. **SONUÇ:** Serum GM klinik olarak şüpheli veya olası IA olgularının (22) 14'ünde (%64) pozitif, hastalık olmayanların (9) 7'sinde (%78) negatif bulundu. Serum GM testinin pozitif bulunduğu 16 olgunun 14'ünde klinik olarak olası veya şüpheli IA tanısı düşünüldü.

TARTIŞMA: Serum GM antijen düzeylerinin takibinin IA tanısında yüksek duyarlılık (%93) ve özgüllüğe (%95) sahip olduğu bildirilmektedir. Bizim olgularımızda kanıtlanmış IA tanısı konmadığından serum GM tayininin tanıya katkısı değerlendirilememektedir. Merkezimizde kanıtlanmış IA tanısı koymak için gerekli invazif girişimlerin daha sıklıkla yapılması uygun olmasına rağmen trombositopeni gibi kısıtlayıcı faktörler bunu engellemektedir.

Oral

MULTİPLE MYELOMALI HASTALARIN PERİFERİK KANINDA DOLAŞAN ENDOTEL HÜCRESİ DÜZEYİ ARTMAKTADIR

¹Zafer Gülbaş, ¹Meltem Akay, ¹Fezan Şahin, ¹Gülcihan Demirel, ¹Eren Gündüz

¹ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Hematoloji ve Biyoistatistik Anabilim Dalları

Dolaşan endotel hücresi sayısının myokard infarktüsü, orak hücreli anemi gibi vasküler zedelenmenin olduğu yada meme kanseri gibi neovaskülarizasyonun görüldüğü malign hastalıklarda arttığı saptanmıştır. Multiple myelomada; angiogenezisin, VEGF, VCAM-1 düzeylerinin arttığı bilinmekte ve angiogenezisi inhibe edici

ilaç olan Thalidomide tedavide kullanılmaktadır. Çalışmamızda yeni tanı multiple myelomalı olgularda dolaşan endotel hücresi düzeyleri araştırıldı.

Dolaşan endotel hücresi düzeyleri 24 yeni tanı multiple myelomalı hastada tedavi öncesi, 7 olguda tedavi sonrası ve 10 sağlıklı kontrolde çalışıldı ve CD34, CD105, CD146, CD133, CD45 FITC, PE, PerCP monoklonal antikolar kullanılarak flow sitometride (FacsCalibur-BD) 3 renkli analizle belirlendi. Dolaşan endotel hücreleri; CD146 pozitif olanlar istirahatteki, CD105 pozitif olanlar aktif, CD133 pozitif olanlar öncül dolaşan endotel hücresi olarak tanımlanmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Yeni tanı multiple myelomalı olgularda istirahatteki, aktif ve öncül dolaşan endotel hücresi düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$) ve bu hastalardan kemoterapi sonrası tam remisyona sağlanan olguların istirahatteki, aktif ve öncül dolaşan endotel hücresi düzeyleri azalmış saptandı ve kontrol grubu ile farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$). Tedavi öncesi myelomalı olguların istirahatteki, aktif, öncül endotel hücreleri artışı birbirleriyle önemli korelasyon gösteriyordu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak bulgularımız; multiple myelomalı hastalarda dolaşan endotel hücresi düzeylerinin arttığını ve remisyona ile düzeylerinin düştüğünü göstermiştir.

Oral

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-A GENİ PROMOTER BÖLGE (308 VE 238), İNTERLÖKİN -6 (IL-6) VE İNTERLÖKİN 10 (IL-10) GEN POLİMORFİZMİNİN REFRAKTER / RELAPS MULTİPL MİYELOMDA TALİDOMİD YANITINDAKİ ROLÜ

¹Merih Kızıl, ¹Klara Dalva, ¹Ender Akçağlayan Soydan, ¹Esin Serbest, ¹Meral Beksaç

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: 1998 yılında Arkansas grubu refrakter/relaps olgularda Talidomid deneyim sonuçlarına dair olumlu sonuçlarını yayınlaması ile birlikte Miyelomun çeşitli fazlarında, çeşitli kombinasyonlarda kullanımına dair çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda tek başına kullanımda refrakter olgularda yaklaşık %30

oranında kısmi yanıt bildirilmektedir. Talidomide olumlu yanıt veren olguların düşük plazma labeling indeksi, b2 mikroglobulin ve normal sitogenetik özelliklerine sahip olduklarına dair kanıt bulunmaktadır. Ayrıca Talidomidin moleküler hedeflerinden biri olan Tümör Nekroz Faktör-a (TNF-a) üretimini doza bağımlı olarak inhibe etme özelliğinden yola çıkan Neben ve ark. (Blood 2002) 81 olguda TNF-a SNP' ni inceleyerek yüksek TNF-a sekretuar tipi olan TNF-238A aleli taşıyan sekiz olguda progresyonsuz ve tüm yaşamın diğer olgulara göre daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda başka bir yayın henüz bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı Talidomid tedavisi alan refrakter/relaps MM olgularında TNF-a SNP alel tiplerinin tüm yaşam üzerine etkilerini araştırmaktır.

Hastalar: Çalışmaya 2000-2004 yılları arasında takipte bulunan veri tabanından elimizde DNA örnekleri bulunan talidomid tedavisi başlanmış 20 MM olgusu alındı (K/E: 7/13). Ortanca takip süresi 39 ay (10-85 ay). 13 ü IgG, bir tanesi IgA ve üç tanesi Hafif zincir tipi idi. Sekiz hastaya yüksek doz tedavisi uygulanmıştı. (iki Otolog sonrası ardışık Allojeneik, altısı otolog kök hücre transplantasyonu)

Yöntem: EDTA lı kan/ kemik iliği örneklerinden DNA saflaştırıldıktan sonra PEL-FREEZ Cytokine- Genotyping Kit (USA) kullanılarak uygulanan bir PCR işlemini takiben elde edilen ürünler %2 lik agaroz jel elektroforezinde ayrılıp görüntülenmiş ve kit içerisindeki klavuz kullanılarak üç sitokin genindeki polimorfizm değerlendirilmiştir. İncelenen sitokinler ve ilgili pozisyonlar TNF-a -308 ve -238, IL-6 -174 ve -565 ve IL-10 -1082, -819 ve -592 dir.

Yorum: Bu az sayıda ancak çok iyi değerlendirilmiş Talidomid tedavisi alan refrakter/relaps MM olgusunda incelenen lokuslardaki IL-6 ve IL-10 sekretuar genotiplerinin yanıt ile ilişkisiz olduğu, TNF-a düşük genotipinin çok sık görülmesi nedeniyle yanıt etkisinin gözlenemediği bulunmuştur. Talidomid yan etkisi ve doza ait sonuçlar Kongrede sunulacaktır.

Oral

SON DÖNEM KANSER OLGULARINDA TÜMÖR LİZATLARI İLE YÜKLENMİŞ DENTRİTİK HÜCRELER İLE AŞILAMANIN RETROSPEKTİF ETKİNLİK VE YAN ETKİ ANALİZİ

¹Ercüment Ovalı, ¹Tamer Dikmen, ¹Mehmet Sönmez, ¹Mustafa Yılmaz, ¹Elif Akdoğan, ¹S.Sami Kartı, ²Feyyaz Özdemir

1 KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
2 KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Nüks veya tedaviye refrakter metastatik kanser olgularında mevcut tedavi rejimleri ile uzun dönem sağkalım sağlanamamaktadır. Bu nedenle son yıllarda immünoterapi programları giderek artan ölçüde araştırma konusu haline gelmiştir.

Hastanemiz Onkoloji ve Hematoloji klinikleri tarafından izlenen, tedaviye refrakter veya relaps yapmış, kemoterapi programlarına son verilmiş, beklenen yaşam süresi bir senenin altında olan 5 hastaya (metastatik malign mezenkimal tümürlü 1 hasta, üçüncü relapsında non Hodgkin Lenfomalı 1 hasta, ikinci relapsında akut lenfoblastik lösemi- li 1 hasta, metastatik kolon kanserli 1 hasta ve metastatik renal kanserli 1 hasta) doktorlarının ve hastaların onayları alındıktan sonra tümör lizatları ile yüklenmiş dentritik hücre ile aşılama şeklinde immünoterapi uygulandı. Bunun için periferik kan monositleri CM-CSF ve IL-4 varlığında 6 gün inkübe edildi. Dentritik hücrelere differansiye ilavesi yapılarak taze?olan bu hücrelere 7. gün 24 saat süre ile TNF- tümör doku örneklerinden elde edilen tümör lizatları ile inkübe edildi. 5 hastaya aşı uygulaması haftada bir 1x10⁶ hücrenin intradermal enjeksiyonu şeklinde gerçekleştirildi (4-8 doz). Aşı uygulaması yapılan hiçbir hastada WHO Grade II, III ve IV yan etki gözlenmemiş olup 2 hastada Grade I enjeksiyon yerinde kızarıklık oluşmuştur. 1-3 aylık takipler sonunda hiçbir hastada otoantikör varlığı saptanmamıştır. 2 hastada birinci ayın sonunda tümör lizatlarına karşı geçikmiş tipte cilt reaksiyonu görülmüştür. Aşı yapılan 1 hastanın (malign mezenkimal tümürlü) akciğer metastazlarında %50' den fazla küçülme izlenmiş olup diğer 2 hastada mevcut hastalığın stabilleştiği gözlenmiştir. 1 hasta tedavinin 40. gününde hastalık progresyonuna bağlı olarak kaybedilmiştir. Bu retrospektif analizde tümör lizatları ile yüklenmiş dentritik hücre aşılama sırasında ortaya çıkan yan etkilerin-tolarabilitenin çok iyi olduğu ve etkinlik verilerinin umut verici olduğu saptanmıştır. Bu konuda prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Oral

IL-10, IFN-? GEN POLİMORFİZMLERİ KRONİK

MYELOİD LÖSEMİ GELİŞİMİNDE BİR RİSK FAKTÖRÜ OLABİLİR

¹Bilkay Baştürk, ²Elif Evke, ³Ahmet Tunali, ⁴Sema Karakuş

1 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bölümü, Ankara
2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Araştırma Laboratuvarı, Bursa
3 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Bursa
4 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Ankara

Kronik myeloid lösemi (KML) myeloid seri hücrelerinin diferansiyasyon yeteneklerini kaybetmeden çoğalmaları ile oluşan myeloproliferatif bir hastalıktır. Hastalıkların oluşmasında ve progresyonunda immün sistem cevabı en önemli faktörlerden birisidir. İmmün cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynayan sitokinlerin üretimi ve salınımı, sitokin gen polimorfizmine bağlıdır ve bu polimorfik yapılar kişilerde hastalığın oluşması ve progresyonunda etkili olan bireysel farklılıklara neden olurlar. Bu çalışmanın amacı KML hasta grubunda T helper (Th) 1, Th 2 ve T regulatuar tip sitokin gen polimorfizmlerinin hastalığın oluşmasında risk faktörü olup olamayacağını araştırılmasıdır. Çalışma grubu KML tanısı almış 30 hasta ve 60 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Alınan kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinde, TNF-?, TGF-?, IL-10, IL-6, IFN-? gen polimorfizmleri, sekans spesifik primerler ile polimerize zincir reaksiyonu yöntemi ile saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, Th1 grubu sitokinlerinden olan IFN-? için ılımlı seviyede üretimle uyumlu +874 T/A (p: 0.037) , ve Th2 grubu sitokinlerinden IL-10 için ılımlı seviyede üretimle uyumlu -1082 GCC/ATA (p: 0.009) gen polimorfizmlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu bunun yanı sıra IFN-? için düşük seviyede üretimle uyumlu +874 A/A (p: 0.004) polimorfizminin sağlıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptandı. İstatistiksel fark saptanmamakla birlikte hasta grupta IL-10 düşük seviyede üretimi ile uyumlu polimorfik yapının sağlıklı gruptan daha düşük olduğu saptandı. Malign hastalıklara karşı savunmada, immün cevabın Th1 yönünde olması beklenmektedir. Çalışmaya alınan KML hasta grubunda sitokin gen polimorfizm profilinin Th2 yönünde olduğu saptanmıştır. Sonuçlar, Türk toplumunu temsil edebilecek bu hasta grubunda, IL-10 -1082 GCC/ATA, IFN-? +874 T/A, polimorfizm varlığının KML oluşumu için risk faktörü, IFN- ? +874 A/A polimorfizm varlığının ise koruyucu bir

faktör olabileceğini desteklemektedir. Bu çalışmada sitokin gen polimorfizmleri ile KML hastalığı arasındaki ilişki ortaya konmuş olup, literatür taramalarımıza göre bu alandaki ilk çalışmadır.

Oral

190BCR-ABL VE 210BCR-ABL FÜZYON GENLERİNİN TELOMERAZ AKTİVİTESİ VE TELOMER BOYU İLE İLİŞKİ VE HEMATOPOETİK HÜCRELERDEKİ PROLİFERATİF ETKİLERİ FARKLIDIR

¹Nüket Yürür-Kutlay, ²Muhit Özcan, ³F.Ajlan Tükün

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

BCR/ABL onkogenlerinin değişik formlarındaki lökomojenik aktivite farkının, hematopoetik hücrelerdeki telomer boyu ve telomeraz aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan bu çalışmada, 190BCR-ABL ve 210BCR-ABL onkogenleri ile transforme edilmiş miyelositer ve lenfositler hücre eşsöyleri kullanılmıştır. Bu eşsöylerindeki telomeraz aktivitesi, telomer boyu ve proliferasyon hızının bu iki onkogenle doğrudan ilişkisi karşılaştırılmış, ayrıca telomeraz inhibitörlerinin etkisi de araştırılmıştır.

Bu amaçla, 32D c13, 32D c13-190BCR-ABL, 32D c13-210BCR-ABL, Ba/F3, Ba/F3-190BCR-ABL, Ba/F3 c13-210BCR-ABL olmak üzere altı hücre eşsöyü kullanılmıştır. Telomeraz aktivitesi için, TRAP(Telomerase Repeat Amplification Protocol); telomere boyu ölçümü için, TFR(Terminal Restriction Fragments) yöntemleri kullanılmıştır. Hücre proliferasyon kapasitesi mitotik indeksle(MI) değerlendirilmiştir. Üç farklı antitelomeraz ajan kullanılmıştır; antisense antitelomeraz(TAG-6), G dörtlü yapıya bağlanan ajan (TMPyP4), DMSO. Antitelomeraz ajanlar verilmeden önce ve verildikten sonra 24. 48. 72. saatlerde ve 1. haftada telomere boyu, telomeraz aktivitesi ve MI hesaplanmıştır. Bulgular;

Yaban tip miyelositer hücrelerin(0,019 TPG Ünitesi) lenfositler hücrelerden(0,003 TPG Ünitesi) daha yüksek telomeraz aktivitesine buna karşın daha kısa telomer boyuna sahip olduğu(sırasıyla 0,812 ve 1,115 kb), proliferasyon hızının ise, telomeraz

aktivitesi ile uyumlu olarak miyelositer hücrelerde daha fazla olduğu (sırasıyla 0,043 ve 0,001),

190 BCR-ABL transformasyonunun lenfositler hücrelere (0,360 TPG Ünitesi), miyelositer hücrelerden (0,245 TPG Ünitesi) daha yüksek telomeraz aktivasyonu ve proliferasyon kapasitesi kazandırdığı(sırasıyla 0,198 ve 0,002),

210 BCR-ABL transformasyonunun lenfositler ve miyelositer hücrelerde telomeraz aktivitesi (sırasıyla 0,045 ve 0,095 TPG Ünitesi) ile birlikte proliferasyon kapasitesini arttırdığı (sırasıyla 0,139 ve 0,057), ancak telomer boyunu belirgin şekilde etkilemediği,

Her iki yaban tipte de antitelomeraz ajanlarla sağlanan telomeraz aktivitesindeki düşüşün, hücre proliferasyonunu baskıladığı; telomeraz reaktivasyonun telomer boyunu etkilerken, proliferasyon hızını etkilemediği,

210 BCR-ABL ile transforme edilen hücrelerde iki hücre eşsöyünde da antitelomeraz ajanlarla telomerazın baskılanmasını izleyen telomeraz aktivite değişikliklerinin telomer boyundan bağımsız olarak proliferasyonu etkilediği,

190 BCR-ABL ile transforme lenfositler hücrelerde, antitelomeraz ajanlarla telomerazın baskılanmasına rağmen hücre proliferasyonunun devam ettiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, 190 BCR-ABL proteininin telomer boyu ve telomeraz üzerine etkisi lenfositler ve miyelositer hücrelerde farklılık gösterirken, 210 BCR-ABL'nun varlığında, hücre proliferasyonu ile telomeraz arasındaki ilişkinin lenfositler ve miyelositer hücrelerde benzer olduğu ve bu ilişkinin telomer boyundan bağımsız olduğu bulunmuştur.

Oral

KIKIRDAK DEFİKTLERİNİN ONARIMINDA İN VİTRO KOŞULLARDA FARKLILAŞTIRILMIŞ MEZANKİMAL KÖK HÜCRELERİN KULLANIMI: İN VİVO DENEYSEL ÇALIŞMA

¹Aydın Saray, ²Ali Uğur Ural, ³Belgin Can, ²Ferit Avcu, ¹Tarik Çavuşoğlu, ⁴Ersin Canpolat

1 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD

2 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD*
3 *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD*
4 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma ve Geliştirme Merkezi*

Kıkırdak dokusunun rejenerasyonunda ve kıkırdak defektlerinin giderilmesinde otojen kıkırdak dokusu ve allojeneik maddelerin katkısı sınırlıdır. Kemik iliğinin hematopoetik kök hücrelere ilave olarak, çok yönlü farklılaşma kapasiteleri olan, mezodermal kökenli osteoblast, fibroblast, adipozit, kondrosit ve miyozite farklılaşma özellikleri bulunan mezankimal kök hücreleri de içerdikleri bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tavşanlarda oluşturulan kıkırdak defektlerinin in vivo olarak onarımında, in vitro koşullarda farklılaştırılan mezankimal kök hücrelerin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla genel anestezi altında Yeni Zelanda tavşanlarının iliak kemiğinin posterior kanadından 5ml kemik iliği alındı, fikol ile ayrıştırılan mononükleer hücreler DMEM ve otolog serum kullanılarak kültüre edildi. Yaklaşık 4-5 pasaj sonrası mezankimal farklılaşma morfolojik olarak ve vimentin boyasının pozitifliği ile gösterildi. Bu aşamada tavşan kulaklarının iç ve dış yüzeyine 1x1 cm genişlikte kıkırdak defektleri oluşturuldu ve defektlerin içerisine oksidize selüloz (grup I), oksidize selüloz ve 1x10⁶ konsantrasyonda mezankimal hücre solüsyonu karışımı (grup II) ve 1x10⁶ konsantrasyonda sadece mezankimal hücre solüsyonu (grup III) implante edildi. Kontrol defektleri izotonik sodyum klorür enjektörde edilip kapatıldı. Defektlerin yeni kondrogenезle kapanıp kapanmadığı 30, 60 ve 100. günlerde alınan tam kat biyopsiler ve bunların Hematoksilen Eozin, safranin-O, von Giesson, Masson Trikrom ve Alsiyan Mavisi ile boyanması ile değerlendirildi. Alınan kontrol grubu biyopsilerinde yeni kıkırdak oluşumu minimal düzeydeydi ve fibrozis izlendi. Mezankimal hücre veya mezankimal hücrenin oksidize selüloz taşıyıcısı ile implante edildiği kıkırdak defektlerinde ortada kondrositler ve etrafında kondroblast adaları izlendi. Oksidize selüloz uygulanan grupta sınırlı kondrogenез izlendi. Sonuç olarak mezankimal kök hücre implantasyonu, kıkırdak defektlerinin onarımında yeni ve önemli bir potansiyele sahiptir ki bu potansiyel gelecekte yeni kıkırdak dokusunun yaratılmasında (septal kıkırdak, kulak, trakea, kosta) önemli bir kaynak oluşturabilir.

Oral

KEMİK İLİĞİ KAYNAKLI KÖK HÜCRELERİN AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA

İNTRAKORONER İNFÜZYON SONUÇLARI

¹Nuray Gürses, ¹Sevgi Kalayoğlu Beşışık, ¹Melih Aktan, ²Yılmaz Nişancı, ²Ayhan Olcay, ²Yelda Erdemsel, ²Berrin Umman, ²Murat Sezer, ³Ayşe Mudun, ³Handan Tokmak, ¹Deniz Sargın

1 *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD*
2 *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD*
3 *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD*

Hematopoetik kök hücreler, kemik iliği ve kan arasında dolaşan olgun kan hücrelerini oluşturan ve en iyi tanımlanmış insan kök hücresidir. Son yıllarda erişkin kök hücrelerinin farklı hücre tiplerine farklılaşabilme özelliği (kök hücre plastisitesi) bu hücreler için hematopoetik doku dışı kullanım alanları oluşmasına yol açmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde akut miyokard infarktüsü (MI), morbidite ve mortalitesi en yüksek hastalık grubunda yer alır. Infarkta yol açan arterin beslediği alanda, kanlanmanın hızla yeniden gelişmesine rağmen infarktüs sonrası kalp yetmezliği halen önemli bir sorundur. MI sonrası bozuk yeniden yapılanmanın düzeltilmesi, kardiyak miyositlerin oluşumunun artışı ve yeni damar oluşumunun uyarılması ile mümkün olabilir. Bu düşünce, anjiogenezin tedavi amaçlı kullanımı fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada akut MI sonrası kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin intrakoroner infüzyonunun kullanılabilirliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Yöntem: Çalışmaya ön duvar akut MI tanısı konulmuş ve perkütan yol ile sol ön inen arterin başarılı biçimde rekanalize olması sağlanmış 7 hasta alındı. MI tanısını takiben 3-12 gün sonra krista iliakadan lokal anestezi ile 40-60 ml kemik iliği aspire edildi. Mononükleer hücreler Fikol ile ayrıştırıldı, stem cell growth medium içerisinde bir gece inkübe edildi. Serum fizyolojik ile yıkandı. Toplam çekirdekli hücre sayısı otomatik kan sayımı cihazında belirlendi. Akımsitometre ile CD34+ hücre oranı bulundu. Viabilite ilk beş hastada tripan mavisi ile daha sonraki hastalarda akımsitometre ile bakıldı. İnfüzyon öncesi üründen hemokültür gönderildi. Kök hücreler ameliyathane koşullarında intrakoroner infüze edildi. Sol ventrikül işlevi, ve miyokard beslenmesinin değerlendirilmesi Tc99m-MIBI SPECT ile, sistol sonu hacim infarkt alanı ölçümü transtorasik ekokardiyografi ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve koroner anjiyografi ile infüzyon öncesi hemen ve 12 hafta sonra yapıldı. Sonuçlar: Hastaların erkek kadın oranı 6:1 olup ortalama yaş 55 (sınırlar 67-56) idi. İnfüze edilen ortalama TÇH miktarı 43x10⁶ (sınırlar: 104-29,7x10⁶) ve CD34+ hücre miktarı 54,3x10⁴ (sınırlar: 104-2,67x10⁶) bulundu. Viabilite ortalama %90

(sınırlar: %95-62) bulundu. İnfüzyon ile ilişkili bir komplikasyon gözlenmedi. 3. ay kontrol verilerinde bazal değerlere oranla EF'da artış (%35 ±11 karşılık %39±12) sistol sonu haciminde azalma (134 ± 38 ml'e karşılık 127 ± 41 ml) ve infarkt alanında azalma ortanca %30 (sınırlar %70-9) görüldü. Yorum: Kemik iliği kaynaklı hematopoetik kök hücrelerin MNH halinde intrakoronar infüzyonu uygulanabilir bir tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. Ön sonuçlarımızda istenmeyen etkiye rastlanmamış, ve ventrikül işlevinde yararlanma lehine bulgular elde edilmiştir.

Oral

6-12 AY ARASI ÇOCUKLARDA B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN PSİKOMOTOR, MENTAL VE SOSYAL GELİŞİM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

¹Tahsin Ertaş,¹Ahmet Koç, ²Abdullah Koçyigit,
²Hüseyin Keleş, ¹Turgay Baz

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya AD

B12 vitamini DNA sentezinde rol alarak hücre gelişimi ve bölünmesinde katkı sağlar. Çocuklardaki eksikliğinde megaloblastik anemi yanında, fiziksel, psikomotor ve mental gelişme geriliğine de neden olur. Bir yakınması olmayan çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin sıklığı ve bu eksikliğin mental ve motor gelişim üzerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, 3 ayrı sağlık ocağı ve bir Ana-Çocuk Sağlığı Merkezine aşı için getirilen ve aileleri tarafından sağlıklı oldukları kabul edilen, yaşları 6-12 ay arasında olan 211 süt çocuğu ve anneleri alındı. Tüm çocukların fizik muayeneleri yapıldı, ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçüldü ve yaşlarına göre fiziksel gelişmeleri Neyzi ve arkadaşları tarafından geliştirilen persentil değerleri kullanılarak değerlendirildi. Psikomotor ve mental gelişimlerinin değerlendirilmesinde Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) anketi kullanıldı. Kan sayımları otomatik kan sayımı cihazı ile yapıldı, B12 vitamini düzeyleri Elektrokemiluminisans yöntemiyle ölçüldü. B12 vitamini serum düzeyi 200 pg/ml altında bulunduğu takdirde eksiklik olarak kabul edildi. B12 vitamini eksikliği olan çocuklar çalışma kapsamında tedavi edildi ve 3 ay sonra kontrole çağırılarak yeniden fizik muayeneleri yapıldı; ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçüldü. Psikomotor ve mental geli-

şimlerdeki değişiklikler AGTE anketi kullanılarak yeniden değerlendirildi. Çalışmaya alınan çocukların 84'ünde (%40,0) B12 vitamini eksikliği saptandı. Bu çocukların 16 (%19,04) tanesinde B12 vitamini serum düzeyi ağır eksiklik olarak kabul edilen 100 pg/ml' in altında bulundu. Çocukların hiçbirinde makrositöz gözlenmedi. Çocukların nöromotor, mental ve psikososyal gelişimleri karşılaştırıldığında, B12 vitamini eksikliği olan çocukların oluşturduğu grubun ortalama AGTETP değeri 33,29±7,61, AGTETP'si normalin alt sınırın altında olan çocuk oranı %77,38 iken; eksiklik bulunmayan çocukların ortalama AGTETP değeri 47,91±6,72 ve AGTETP'si normalin alt sınırın altında olan çocuk oranı (%13,39) idi (p<0,001). B12 vitamini eksikliği bulunup, tedavi edilen çocukların ortalama AGTETP değeri tedaviden 3 ay sonra önemli derecede iyileşme göstererek 48,44±5,75'e yükseldi. Ayrıca, ilk AGTETP değeri düşük olan vakaların %85'inde AGTETP değeri normal sınırlara ulaştı. Çalışmamız aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen çocuklarda, B12 vitamini eksikliğinin, MCV artışı ve anemi gibi hematolojik bulguların ortaya çıkmasından önce, çocukların psikomotor, mental ve sosyal fonksiyonlarında önemli oranda gerilik yaptığını, erken dönemdeki bu nörolojik bulguların aileler tarafından fark edilmediğini göstermiştir.

Oral

TAVŞAN KEMİK İLİĞİ KÖKENLİ MEZANKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN VİTRO OSTEOJENİK FARKLI- LAŞMA ÖZELLİKLERİ

¹Ali Uğur Ural, ¹Ferit Avcu, ²Muhittin Serdar, ³Aysel Pekel, ⁴Mükerrem Safalı, ⁵Elvin Akdağ, ⁵Meral Sarper, ⁵Pınar Elçi, ³Ali Şengül

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya AD

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi İmmünoloji BD

⁴ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji AD

⁵ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma ve Geliştirme Merkezi

Kemik iliği, hematopoetik kök hücrelerin yanısıra ilave olarak kemik iliği stroma hücreleri veya mezankimal kök hücreleri (MKH) de içerir. MKHlerin çok yönlü farklılaşma kapasiteleri olup, mezodermal kökenli olarak osteoblast, fibroblast, adipozit, kondrosit ve miyozite farklılaşma özellikleri vardır. Çalışmamızda tavşan kemik iliği mononükleer hücrelerinden, in vitro koşullarda elde edilen mezankimal kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmaları üzerine etki eden faktör-

ler incelendi. Bu amaçla genel anestezi altında Yeni Zelanda tavşanının iliak kemik posterior kanadından 5ml kemik iliği alındı, fikol ile ayrıştırılan mononükleer hücreler, DMEM ve otolog serum kullanılarak kültüre edildi. Mezankimal farklılaşma yaklaşık 4-5 pasaj sonrası vimentin boyasının pozitifliği, morfolojik olarak ve CD54, CD58 pozitifliği ile gösterildi. Mezankimal hücrelerin osteojenik farklılaşması için otolog kırık doku ve osteojenik media olmak üzere iki yöntem denendi. Otolog kırık doku mekanik olarak ufak parçalara ayrılarak, petri kabı içinde elde edilen MKHler üzerine 0.45mikrometre membran kullanılarak tabakalandırıldı. 4 gün aralıklarla bir osteojenik farklılaşma markeri olarak kullanılan alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri ölçüldü. 12. günde ALP seviyelerinde, sadece mezankimal hücrelerin olduğu kontrol grubuna göre ortalama %96.4 artış saptandı (p<0.001). Osteojenik media grupları olarak a) 10-9M 1,25 dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3), b) 100nM deksametazon (deks), c) 100nM deksametazon + 50mikro? L-Askorbik asit + 10mM b-Gliserofosfat (DLAB) ile 3 farklı grup halinde inkübe edildi. DLAB ile 12. günde ALP seviyelerinde artış kontrol grubuna göre %151 olarak bulundu (p<0.001). Deks uygulanan grupta ise ALP düzeyinin 16. günde %134 arttığı gözlemlendi (p<0.001). Her üç media ile inkübasyonda kalsiyum seviyeleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). DLAB ile farklılaşmada erken dönemde, farklılaşmadaki aracı sitokin olan IL-1b seviyeleri artmış olarak bulundu. DLAB ile farklılaşmada, osteojenik farklılaşma belirteci olarak CD34, CD54 pozitifleşirken, CD45, CD3, CD14 negatif olarak kaldı. Her iki grupta başlangıçta pozitif olan vimentin boyası osteojenik farklılaşma ile birlikte negatifleşti. Osteojenik farklılaşma, elekton mikroskopide değişen oran ve konfigürasyonda iğsi hücreler ve aralarında filopodal bağlantılarla teyit edildi. Bu çalışma ile kemik iliğinden alınan stroma hücrelerinin, in vitro koşullarda mezankimal hücrelere otolog kırık doku ve osteojenik media ile 12 gün gibi kısa bir sürede osteoblasta farklılaştırılarak kemik defektlerinin giderilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Oral

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN (DMAH) KULLANIMI-PROSPEKTİF FAZ II ÇALIŞMA

¹Metin Özkan, ¹Mustafa Altınbaş, ¹Özlem Er, ¹Ramazan Coşkun, ¹Bünyamin Kaplan, ¹Oğuz G. Yıldız, ¹Bülent Eser, ¹İsmail Sarı, ¹Mustafa Çetin

1 Erciyes Üniversitesi Dedeman Onkoloji Hastanesi

Koagülasyon sisteminin aktive olması, kanser progresyonu ve metastazı gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), koagülasyon sisteminde değişikliklerin sık olduğu solid tümörlerden birisidir. Bu hastalarda uygulanacak antikoagülan tedavinin kanser tedavi cevabı ve hastaların yaşam süresi üzerine katkısı olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bir önceki 84 hastalık randomize çalışmamızda KHAK' de DMAH 'nin sikofosamid-epirubisin-vikristin (CEV) kemoterapi (KT)'si süresince kullanımının tedavi cevabı ve yaşam süresi üzerine etkili olduğunu göstermiştik. Bu çalışmada ise KHAK tanısı alan 28'i sınırlı, 27'si yaygın hastalık (50 erkek, 5 kadın) olmak üzere toplam 55 hastaya prospektif olarak daha uzun süreli DMAH (Hastalık progresyon gösterene kadar) ve son yıllarda KHAK için standart rejim olarak kabul edilen Sisplatin-Etoposid (CE) kombinasyonu ile uygulandı. Hastaların 42'sinde yaşam süresi ve tedavi cevabı değerlendirmesi yapılabildi. Kalan hastaların ise tedavisi henüz tamamlanmadı. Histopatolojik olarak KHAK tanısı konmuş, ECOG performans skoru 3'ten az, hematolojik, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yeterli hastalar çalışmaya alındı. Ortanca 6 kür sisplatin (75 mg/m² 1.gün), etoposid (100 mg/m² 1.-3. günler) 21 gün ara ile + DMAH (Dalteparine 1x5000 Ücilt altı) progresyona kadar uygulandı. Ortanca takip süresi 8 ay (sınırlar, 2-22 ay) idi. Ortanca DMAH kullanım süresi 6 ay (sınırlar, 1-10 ay) idi. Sınırlı hastalık kabul edilen ve tedavi cevabı değerlendirilen 21 hastanın 14'ü (%67) tedaviye cevap verirken bunların 4'ü (%19) tam cevap, 10'u (%48) ise kısmi cevap olarak değerlendirildi. 1 hastada (%5) stabil, 6 hastada (%29) ise progresyon gözlemlendi. Yaygın hastalık kabul edilen 21 hastanın 6'sı (%29) tedaviye cevap verirken bunların 2'si (%10) tam cevap, 4'ü (%19) kısmi cevap olarak değerlendirildi. Üç hastada (%14) stabil hastalık, 12 hastada (%57) ise progresyon gözlemlendi. Altı aylık ve 1 yıllık progresyonsuz sağkalım sınırlı hastalık için sırasıyla %71 ve %12, yaygın hastalık için %63 ve %0 olarak hesaplandı. Altı aylık ve 1 yıllık genel sağkalım sınırlı hastalık için sırasıyla %85 ve %54, yaygın hastalık için %73 ve %23 olarak hesaplandı. Analiz yapıldığında 55 hastadan 22'si sağ idi. Tedaviye bağlı kanama veya ölüm olmadı. Hastaların hiçbirisinde tromboembolik olay gözlenmedi. DMAH' nin KT ile birlikte uygulanması güvenli ve etkili bulundu. Bu faz II çalışmanın ön sonuçlarına göre sisplatin-etoposid KT protokolü ve daha uzun süre DMAH

tedavisinin uygulanması ile önceki randomize çalışmamıza göre daha iyi tedavi cevabı ve sağkalım oranları elde edilmiştir.

Oral

ENDOTELYAL PROTEİN C RESEPTÖR GENİ 23 BÇ İNSERSİYONUNUN TÜRK ATEROSKLEROZLU HASTALARDA BELİRLENMESİ

¹Arzu Ulu

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı

Virchow'un triadında yer alan damar hasarı trombotik olayların temelini oluşturmaktadır. Damar endotelinde yer alan Endotelial Protein C Reseptörü koagülasyon sistemini geriye döndürecek ve böylelikle hemostazı sağlayacak olan antikoagulan yolu başlatması açısından oldukça önemlidir. Koagülasyon faktörleri Faktör V (FV) ve Faktör VIII (FVIII) Aktif Protein C tarafından kesilerek koagülasyon yavaşlatılmaktadır. Protein C'nin aktive edilmesi endotel yüzeyinde trombin-trombomodulin kompleksi aracılığıyla Endotelial Protein C reseptörü tarafından hızlandırılmaktadır. Bu reseptörün çeşitli trombotik olaylardaki rolünün anlaşılması açısından önem taşıyan bir gen polimorfizmi çalışılmıştır. Bu gen polimorfizmi Endotelial Protein C Reseptör geni 3.eksonda 23 bç'lik bir insersiyon olup proteinde -dur kodonunun oluşmasına ve dolayısıyla bu proteinin fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca Endotelial Protein C Reseptör Geninin (EPCR) daha çok geniş damarlarda sentezlendiği belirlenmiştir. Çalışma grubumuz Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Bilim Dalı'ndan Laboratuvarımıza gönderilen 154 Ateroskleroz tanısı almış yetişkin bireyden oluşmaktadır. Endotelial Protein C Reseptör genindeki 23 bç insersiyonunun bu hastalık grubunda getirdiği riskin anlaşılması için 116 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. EPCR 23 bç insersiyonunun belirlenmesi için polimeraz zincir reaksiyonu tekniği kullanılmış ve insersiyonun olduğu bireyler agaroz jel elektroforeziyle tespit edilmiştir. Çalışmamız Endotelial Protein C Reseptör geni 23 bç insersiyonunun 116 sağlıklı bireyden birinde FV G1691A mutasyonu ile birlikte bulunduğunu ve 154 ateroskleroz hastasından 6 kişide (yaklaşık % 4) heterozigot olarak (yine 1 hastada FV G1691A mutasyonu ile birlikte) taşındığını göstermiştir. Risk değerlendirilmesi yapıldığında heterozigotluğun ateroskleroz hasta grubunda 4,5 kat risk getirdiği belirlenmiştir. EPCR geni 23 bç insersiyonunu taşıyan 6 hastanın klinik özellikleri tabloda görülmektedir. Bu 6 hastadan 4 bireye stent konulmuş ve restenoz geliştiği gözlenmiştir. Bu durum klinik açıdan önem taşımaktadır.

Endotelial Protein C Reseptör geni 23 bç insersiyonu birçok toplumda bulunan düşük sıklıkta bulunmasına rağmen Türk toplumunda ateroskleroz hasta grubunda kontrol grubuna göre yaygın bulunmuştur. Trombotik olaylara getirdiği 4,5 kat risk daha önce belirlenmemiş olup bu reseptördeki gen değişimlerinin ateroskleroz hasta grubunda önemi ve rolü olduğunu düşündürmektedir.

Oral

İN VİTRO KOŞULLARDA FARKLI- LAŞTIRILMIŞ ALLOJENEİK MEZANKİMAL KÖK HÜCRELERİN ENFARKTE MİYOKARD DOKUSU TAMİRİNDE KULLANIMI

¹Ali Uğur Ural, ²Ufuk Demirkılıç, ³Cem Köz, ⁴Ferit Avcu, ⁴Mükerrem Safalı, ⁵Ersin Canpolat, ⁶Nuri Arslan, ⁵Meral Sarper, ⁷Muhterem Bahçe

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kalp Damar Cerrahisi AD
- 3 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji AD
- 4 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji AD
- 5 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma ve Geliştirme Merkezi
- 6 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nükleer Tıp AD
- 7 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genetik AD

Miyokard enfarktüsü sonrası tıbbi tedavi, anjioplasti ve by-pass operasyonunu içeren cerrahi girişimlerin mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki başarısı sınırlıdır. Bu tip hastalarda otolog işlenmiş veya işlenmemiş kemik iliği kök hücrelerinin hasarlı dokuya implantasyonu yeni bir tedavi girişimi olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu amaçla mezankimal hücrelerin (MKH) kullanılmasına ait veriler sınırlıdır. Biz de bu çalışmamızda MKH lerin myokard dokusu rejenerasyonundaki etkinliğini belirlemek amacıyla; genel anestezi altında Yeni Zelanda tavşanının iliak kemik posterior kanadından 5ml kemik iliği alındı, ficol ile ayrıştırılan mononükleer hücreler, DMEM ve otolog serum kullanılarak kültüre edildi. Mezankimal farklılaşma yaklaşık 4-5 pasaj sonrası vimentin boyasının pozitifliği, morfolojik olarak ve CD54, CD58 pozitifliği ile gösterildi.

Tavşanlarda işleme başlamadan önce kalp fonksiyonları ekokardiyografik olarak belirlendi. Tavşanlarda myokard enfarktüsü, sternotomi yapılarak sol inen ana koronerin 40dk klempe edilmesiyle sağlandı. Bu işlem sonrasında ön duvarda yaygın enfarkte saha makroskopik olarak gözlenirken, aynı zamanda enfarktüs EKG, MIBI, ekokardiyografik bulgularla ve erken dönemde kaybedilen hayvanların nekropsi materyallerinde de gösterildi. DAPI ile nükleer işaretlenmiş MKHler DMEM içinde 1x10⁶ toplam hücre olacak şekilde 5 tavşanda hasarlı myokard yöresine çok sayıda enjeksiyonla implante edildi. Hücre verilmeyen enfarktüslü diğer 5 tavşan ise kontrol grubu olarak kullanıldı. Tüm hayvanlarda 15 gün aralıklarla EKG, MIBI ve ekokardiyografi tekrarlandı. Erken dönemde kaybedilen hayvanların nekropsi materyallerinde DAPI ile nükleer işaretlenmiş MKH ler gösterildi. MKH verilen grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kardiyak fonksiyonların daha erken dönemde düzeldiği gözlemlendi. Bu çalışma bize allojeneik MKH implantasyonunun kardiyak rejenerasyonda kardiyak by-pass operasyonuna ilave olarak, herhangi bir immünojenite göstermeksizin en az otolog kemik iliği hücreleri kadar etkin tedavi modalitesi olabileceğini göstermektedir.

Oral

DOKSORUBİSİNE BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTE VE NEFROTOKSİSİTE OLUŞUMUNDA LİPİD PEROKSİDASYONUN ROLÜ VE ENOKSAPARİNİN KORUYUCU ETKİSİ

¹Özcan Bör,⁴Müge Çubukçu, ³Varol Şahintürk, ²Mine İnal, ²Emine Sütken

1 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD

2 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD

3 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD

4 Isparta Doğumevi

Lösemi, lenfoma ve bir çok solid tümör tedavisinde kullanılan doksorubisinin en önemli yan etkisi kardiyotoksosite ve nefrotoksitedir. Doksorubisine bağlı kardiyotoksitenin sebebi multifaktöriyel olmakla beraber bu faktörlerin çoğu lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Nefrotoksitenin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Doksorubisinin serbest radikal formasyonu oluşumu aracılığıyla hücre hasar oluşturduğu ileri sürülmektedir.

Literatürde, doksorubisine bağlı oluşan kalp ve böbrek toksitesi üzerine düşük molekül ağırlıklı heparinin koruyucu etkisi olup olmadığına dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmada 32 dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar, her biri sekizer rattan oluşan dört gruba ayrıldı. 1. gruba doksorubisin tek doz intraperitoneal, 2. gruba doksorubisin intraperitoneal olarak tek doz, doksorubisin enjeksiyonundan 12 saat sonra enoksaparin ilk enjeksiyonu yapılarak, günde tek doz olarak 3 gün uygulandı. 3. gruba, enoksaparin günde bir kez üç gün uygulandı. 4. gruba serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulanarak kontrol grubu oluşturuldu. İlk enjeksiyondan 72 saat sonra, ratlar eter anestezisi ile uyutularak kalpten ponksiyon ile kan alındı. Kalp ve böbrekten doku örneği alınarak histopatolojik inceleme yapıldı ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için malonaldehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz çalışıldı.

Histopatolojik olarak doksorubisin verilen ratlarda kardiyotoksosite ve nefrotoksosite oluştuğu, histopatolojik toplam skorun kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı. Doksorubisin ile enoksaparin verilen grupta, kalp ve böbrekte saptanan histopatolojik skor ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü. Kalp (Tablo 1) ve böbrek (Tablo 2) dokularındaki lipid peroksidasyonu değerlendirildiğinde; doksorubisin grubunun MDA düzeyleri diğer gruplardakinden yüksek, SOD ve katalaz düzeyleri ise diğer gruplardaki SOD ve katalaz düzeylerinden düşük bulundu. Lipid peroksidasyonunun enoksaparin verilen grupta kontrol grubuna göre azaldığı, doksorubisin ile enoksaparin verilen grupta ise doksorubisin grubuna göre azalma olduğu saptandı.

Sonuç olarak; doksorubisinin kalp ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve toksiteye yol açtığı, enoksaparinin hem kalp hem de böbrekte lipid peroksidasyonunu azalttığı, histopatolojik olarak kalp ve böbrekte oluşan toksiteyi önlemede olumlu etki gösterdiği saptandı.

Oral

SIÇANLARDA METOTREKSATA BAĞLI OLUŞAN DOKU HASARINDA TAURİNİN KORUYUCU ROLÜ

¹Mustafa Çetiner, ²Göksel Şener, ²Özer Şehirli, ¹Emel Ekşioğlu Demiralp, ³Feriha Ercan, ³Serap Şirvancı, ⁴Tülay Tecimer, ⁵Nursal Gedik, ⁶Berrak Ç. Yeğen

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı İSTANBUL

2 Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı İSTANBUL

3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilimdalı İSTANBUL

4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı İSTANBUL

5 Kasımpaşa Askeri Hastanesi Biyokimya Bölümü İSTANBUL

6 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı İSTANBUL

Akut lösemi ve diğer birçok malignitede tedavi amacı ile yaygın olarak kullanılan metotreksat (MTX) ' ın kullanılabilirliğini sınırlayan önemli bir faktör organ ve doku toksisitesidir. Taurin (2-aminetan sülfonik asit), beyin, karaciğer, kalp ve böbreklerde bol miktarda bulunan serbest bir amino asittir. Yapılan çeşitli deneysel çalışmalar, taurinin farklı inflamasyon modellerinde antioksidan etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Taurinin MTX ' a bağlı gelişen oksidan doku hasarında olası koruyucu rolünü araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı. Etik Kurul onayı alınan çalışmada, her iki cinsiyetten Wistar Albino sıçanlar (200- 250 g) kullanıldı. İntraperitoneal (ip) olarak MTX (20 mg/kg; tek doz; n=14) uygulamasını takiben, 5 gün boyunca taurin (50 mg/kg/gün; ip) ya da serum fizyolojik (SF; ip) verildi. Kontrol grubuna (n=7) herhangi bir tedavi uygulanmadı. Altıncı gün dekapite edilen sıçanlardan kan alındı ve ileum, karaciğer ve böbrek örneklerinde malondialdehid (MDA) - lipit peroksidasyon göstergesi - ve glutatyon (GSH) - antioksidan - düzeyleri, dokuya nötrofil infiltrasyonunu gösteren miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, doku kollajen ölçümü ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. SF verilen MTX grubunda her üç dokuda da MDA ve MPO düzeylerinin anlamlı olarak arttığı (p<0.001), GSH düzeylerinin ise düştüğü (p<0.01-0.001), taurin alan MTX grubunda ise MDA ve GSH düzeylerinin kontrol değerlerine döndüğü (p<0.01-0.001) ve MPO ' daki artışın da engellendiği gözlemlendi (p<0.05-0.001). İleum ve karaciğer dokusunda MTX'a bağlı artan kollajen düzeylerinin (p<0.001) ise, taurin ile engellendiği görüldü. Eritrosit ve lökosit sayıları ile hemoglobin düzeyinde MTX sonucunda ortaya çıkan azalmalar taurin ile engellenirken (p<0.05), MTX'a bağlı lökosit apoptozunun taurinle anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi. Taurin nötrofil oksidatif "burst" (patlama)yı da artırıyordu. Histolojik değerlendirmede, MTX'a bağlı gözlenen ağır ince barsak epitel hasarı, karaciğer sinüzoidlerinde gözlenen parankimal dilatasyon ve vasküler konjesyon, artmış Kupffer

hücre sayısı, glomerüler konjesyon ve ağır dejenerasyon ile tübüler epitel dejenerasyonunun taurin tedavili grupta hafiflediği ve tüm dokularda yoğun bulunan inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığı görüldü. Sonuç olarak, taurin tedavisinin MTX ile karaciğer, ince barsak ve böbrekte gözlenen oksidan hasarı baskıladığı ve bu antioksidan etkide taurinin kan hücreleri üzerindeki koruyucu etkisinin ve dokuya nötrofil göçünün engellenmesinin yer aldığı ortaya kondu. MTX ' a bağlı görülen yan etkilerin taurin ile hafifletilebileceğinin ortaya konduğu bu çalışma, taurinin daha etkin bir kemoterapi için umut vaat ettiğini düşündürmektedir.

Oral

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML) DE STI-571 TEDAVİSİNİN İZLENMESİNDE MOLEKÜLER (RQ-PCR) VE SİTOGENETİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Burçak Vural, ²Ayşegül Bayrak, ²Şükrü Palandüz, ¹Özden Hatırnaz, ³M.Nuri Yenerel, ³Günçay Dinçol, ³Reyhan Diz, ³Sevgi Kalayoğlu, ¹Uğur Özbek

1 İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik AD, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik BD, İstanbul

3 İstanbul Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji BD, İstanbul

Erişkinlerde görülen lösemilerin %15'inden sorumlu olan KML gelişimindeki esas nedenin t(9;22) dengeli translokasyonundan kaynaklanan tirozin kinaz aktivasyonu olduğu bilinmektedir. t(9;22)(+) KML hastalarında sitogenetik remisyona ulaştıkları dönemde dahi 1×10^{-6} lösemik hücreye kadar hastalık yükü bulunabilmektedir. STI571(imatinib mesilat) BCRABL füzyon geni ürünü olan tirozin kinazın selektif inhibitörü olarak, interferon tedavisi ile tedavisi başarısız KML hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. STI571 tedavisine cevap sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerle belirlenebilir. Sitogenetik cevap t(9;22) kromozomunun yüzdesi, moleküler genetik cevap ise BCRABL mRNA transkriptlerinin kantitatif olarak belirlenmesi ile yapılabilmektedir. Her iki yöntem de, hasta takibine ilişkin tedavi kararlarına klinik veri sağlar, nüksün erken saptanmasını ve tedavi başarısının değerlendirilmesini yönlendirir. Bu çalışmada yukarıda belirlenen amaçlarla 36 KML'li olgunun genetik izlem amacıyla kemik iliği/periferik kan örnekleri sitogenetik açıdan İ.Ü., İç Hastalıkları AD, Tıbbi

Genetik BD'da, moleküler genetik açıdan ise İ.Ü., DETAE, Genetik AD'da çalışıldı. Sitogenetik incelemede, kemik iliği örnekleri, 24-48 saat kültür sonrası, GTG bantlama yöntemi ile değerlendirildi. Moleküler genetik inceleme kemik iliği/kan örneklerinden elde edilen mRNA, ters transkripsiyon yöntemi ile cDNA'ya dönüştürülmüş ve glukoz-6-fosfatdehidrogenaz (G6PD) geni endojen kontrol olarak kullanılarak t(9;22) translokasyonu ürünü BCRABL füzyon transkripti varlığı realtime (eş zamanlı) polimeraz zincirleme reaksiyonu (QRT-PCR) ile tayin edildi. Sonuçlar BCRABL/G6PD yüzde oranı olarak verilmiştir. STI571 tedavisi sürecinde incelenen 36 KML olgusunun 26'sı hem sitogenetik, hem de moleküler genetik açıdan füzyon geni pozitif, 5 tanesi ise negatif bulunmuştur. Olguların 3 tanesi sitogenetik açıdan negatif iken, QRT-PCR ile pozitif bulunmuştur. Ayrıca 2 hasta sitogenetik açıdan pozitif iken QRT-PCR ile negatif bulundu. Moleküler genetik açıdan füzyon geni ürünü olduğu halde sitogenetik yönden negatif bulunan olgularda; bu durum KML'li olguların %10'unun t(9;22)(-) olması ile ilgili olduğu gibi, t(9;22)(+) hücre sayısı toplam hücre sayısının %10 undan az ise hatalı sonuç ortaya çıkmasıyla ilişkisi olabilir. Sitogenetik yöntemin duyarlılığı düşüktür (%1-5): az sayıda hücre üzerinde değerlendirilme yapar. Fakat sitogenetik yöntemle ilave sitogenetik anomaliler belirlenebilir ve t(9;22)(+) hücrelerin yüzdesi verilebilir. Sitogenetik olarak pozitif sonuç bulunduğu halde moleküler olarak negatif bulunan olgularda; bu durum referans gen ekspresyonundaki kayıplar ile ilişkili olabilir. Bu sonuçlar, moleküler hedefe yönelik KML tedavisinin izleminde birbirini tamamlayan teknikler olarak sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerin uygunluğunu göstermektedir.

Oral

KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE HLA UYGUN KARDEŞ VERİCİDEN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: POLONYA VE ANKARA'DAN ÜÇ MERKEZİN VERİLERİNİN ORTAK DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Pervin Topçuoğlu, ²Jan Maciej Zaucha, ¹Mutlu Arat, ¹Hamdi Akan, ³Jolanta Gondzik, ²Damian Szatkowski, ²Andrzej Hellman, ¹Meral Beksaç

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
2 Gdansk Tıp Fakültesi, Polonya
3 Poznan Tıp Fakültesi, Polonya

Kronik myeloid lösemisinin (KML) diğer hematolojik malign hastalıklara oranla daha yüksek graft versus host hastalığı (GVHH) riski taşıdığı bilinmektedir. KML de AHKHN sonrası GVHH sıklığı ve risk faktörlerini inceleyen sadece bir kongre abstraktı mevcuttur. Bu geriye dönük araştırmada amacımız Polonya dan iki ve Türkiye den bir olmak üzere üç transplantasyon merkezinde HLA-uygun kardeş vericilerden AHKHN yapılan KML olgularının sonuçlarını değerlendirmektir. Hastalar: Polonya da Aralık 1991 ile Kasım 2002 ve Ankara da Mart 1995 ile Mart 2003 tarihleri arasında AHKHN uygulanan tüm KML olguları değerlendirildi. 180 hasta kronik ve 20 si ileri fazda olan, ortalama yaş 35.8 yıl (5-54 yıl) , toplam 200 KML hastası (120 E/ 80 K) çoğu myeloablatif (%91) veya fludarabin esaslı azaltılmış yoğunlukta bir hazırlık rejimi ile hazırlıktan sonra AHKHN yapıldı. Kök hücre kaynağı 107 hastada kemik iliği ve 93 ünde periferik kandı. İstatistik: Akut ve kronik GVHH gelişimine katkıda bulunan faktörler logistik regresyon analizi ile, hastaliksız ve ya toplam sağ kalıma etkileyen faktörler ise Cox proportional hazard risk- geriye dönük eleme yöntemi ile değerlendirildi. Sonuçlar: Hastaların %97 sinde ortalama 17 günde hem nötrofil (>0.5 x 10e9/l) hem de trombosit (20 x 10e9/l) engraftmanı saptandı. Akut ciddi GVHH (grade II-IV) sıklığı % 33,5 ve transplantasyondan itibaren 100 günden sonra yaşayanlarda ise kronik GVHH sıklığı % 53,5 idi. Erken transplantasyonla ilişkili ölüm %17 hastada gözlemlendi. Akut GVHH için ileri evre KML, PK kaynaklı kök hücre ve myeloablatif hazırlık rejimi bağımsız risk faktörü iken, kronik GVHH de ileri yaşta transplantasyon veya verici yaşının genç olması risk faktörü olarak saptandı. Beş yıllık kümülatif toplam sağ kalım %54.4±4.1 ve hastaliksız sağ kalım %46.64±4.1 idi. Univariante analizde alıcı cinsiyeti, kadın verici-erkek alıcı durumu, KML hastalık evresi, Grathwohl transplantasyon skoru, akut ciddi ve kronik yaygın GVHH nin hastaliksız sağ kalımı etkilediği gözlenirken, multivariate analizde sadece alıcı cinsiyeti, akut ciddi ve kronik yaygın GVHH, bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Toplam sağ kalımda ise multivariate analizde hastaliksız sağ kalımdakine ek olarak Grathwohl transplantasyon skorunun bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Kök hücre kaynağının ise hem toplam hem de hastaliksız sağ kalıma etkisi olmadığı görüldü. Yorum: Bu çok merkezli geriye dönük analiz, verici-alıcı çiftinin cinsiyeti, alıcı yaşı, transplantasyon öncesi Grathwohl skoru ile akut ciddi ve kronik yaygın GVHH nin KML de AHKHN sonrası hastaliksız ve toplam sağ kalımda önemini gösterirken, kök hücre kaynağının bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Oral

POLİSTEMİA VERA'DA FARKLI SİTOKİNLER VARLIĞINDA STI 571'İN ERİTROİD KOLONİ OLUŞUMUNA ETKİSİ

¹Özden Pişkin, ¹Güner Hayri Özsan, ¹Halil Ateş, ¹Mehmet Ali Özcan, ¹İnci Alacacıoğlu, ¹Fatih Demirkan, ¹Bülent Ündar

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Polistemia vera (PV) ön planda artmış eritrosit üretimi ve kitlesi ile karakterizedir. Otonom koloni gelişimi,interlökin-3 (IL-3), granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), kök hücre faktörü (SCF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) ve eritropoietine (Epo) karşı artmış duyarlılık ile birlikte proliferasyonu ve apoptozu kontrol eden mekanizmalarda bozukluklar gösterilmiştir. Kronik myelositer lösemi tedavisinde kullanılan spesifik tirozin kinaz inhibitörü STI 571'in SCF'ü inhibe ettiği bilinmektedir. STI 571'in PV'da in vitro koşullarda otonom koloni gelişimini inhibe ettiği ve hastalarda flebotomi ihtiyacını azaltabildiği gösterilmiştir. Biz de üç PV'lı hasta ve dört sağlıklı kontrolden aldığımız periferik mononükleer hücreler üzerinde yaptığımız çalışmada, STI 571'in farklı sitokinler varlığında eritroid koloni oluşumuna etkisini araştırdık. IL-3, GM-CSF, granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF), Epo, SCF ve IGF-I bulunan ortamlarda PV'da iki tip koloni gelişimi saptadık. Birinci tipte otonom eritroid koloni gelişimi ile birlikte sitokinlere karşı artmış duyarlılık gözledik. İkinci tipte ise otonom eritropoez olmaksızın sitokinlere karşı artmış duyarlılık gözledik. Sağlıklı kontrollerde sadece tüm sitokinlerin varlığında belirgin koloni gelişimi vardı. Ancak sağlıklı kontrollerde gözlenen koloni sayısı PV'dakinin yaklaşık %50'si kadardı. Ortamlara imatinib mesilat eklenmesi ile birinci tipte hafif-orta düzeyde bir inhibisyon gözlenirken (%3 ile %48 arasında) ikinci tipte inhibisyon çok daha belirgindi (%32 ile %100 arasında) ve tüm sitokinlerin bulunduğu ortamda %92.7 ve %96.8 idi.. İmatinib mesilat ile sağlıklı kontrollerde de önemli düzeyde inhibisyon gözlendi (%84 ile %100 arasında). Mevcut literatür eşliğinde değerlendirildiğinde imatinib mesilatın eritroid koloni gelişimi üzerindeki inhibe edici etkisinin ön planda SCF üzerinden olması olasıdır. Sonuçlarımız, STI 571'in PV tedavisinde yer bulması durumunda, artmış sitokin duyarlılığına sahip olan grupta daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Oral

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML) GELİŞİMİNDE GLUTATYON S-TRANSFERAZ GENLERİNİN (GSTM1, GSTT1 VE GSTP1) ROLLERİ

¹Müge Aydın Sayitoğlu, ¹Özden Hatırnaz, ¹Uğur Özbek

1 İ.Ü.,DETAE, Genetik AD

Kronik Myeloid Lösemi (KML)'ye yatkınlıkta kalıtsal ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Sitosolik glutatyon S-transferaz enzimleri (GST) pek çok kuvvetli çevresel karsinojeni detoksifiye eder ve GST gen polimorfizmleri çevresel karsinojenlerin metabolizmasındaki bireyler arası farklılıklardan sorumludur. Bu durum ekzojen etkilere maruz kalma sonucu farklı bireylerdeki değişken lösemik riski açıklayabilir. GSTP1 tüm fetal dokularda, lenfositlerde, trombositlerde ve bazı kanser türlerinde ise major ekspresyonu görülen bir proteindir. GSTM1 ve GSTT1 genleri de fetal dokular dahil pek çok yetişkin dokuda eksprese olur. Bu çalışmada GST polimorfik varyantlarının (GSTP1-11q13, GSTT1-22q11.2 ve GSTM1-1p13.3) KML etiyojindeki olası rollerinin araştırılması amaçlandı. 60 KML hastası ve 107 sağlıklı kontrol gurubuna ait DNA örneklerinde GSTP1, GSTT1 ve GSTM1 polimorfizmleri ile KML riski arasındaki ilişkiyi tespiti amacıyla PCR ve PCR-RFLP yöntemi kullanılarak her bir polimorfizm açısından genotipler belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre GSTM1 (KML hastalarında %42.1 ve kontrol gurubunda %45.8) ve GSTP1*B (KML hastalarında %41.7 ve kontrol gurubunda %41.1) varyantlarının KML gelişimi açısından anlamlı bir ilişkisinin olmadığı, ancak GSTT1 null genotip sıklığının KML hastalarında (5/60 ve %8.9) kontrollere (22/107 ve %20.6) göre düşük bulunduğu gözlemlendi. GSTT1 null bireylerin KML için azalmış bir risk taşıdığı bulundu (OR 0.4 CI 95% 0.13-1.06, P value:0.05). Bu çalışma GST varyantları ile KML ilişkisini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışma, elde edilen verilerin doğrulanması amacı ile daha yüksek sayıda hasta ve kontrol kullanımı genişletilmektedir.

Oral

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK HÜCRE NAKLİ SONRASI MOLE-

KÜLER RELAPSTA BİRİNCİ BA-SAMAK İMATİNİBİN ETKİNLİĞİ

¹Mutlu Arat, ¹Ender Akçağlayan Soydan, ¹Sinem Civriz, ¹Meral Beksac, ¹Haluk Koç, ¹Günhan Gürman, ¹Osman İlhan

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Nakli Ünitesi

Allojeneik hematopoetik hücre nakli(alloHHN) ,günümüzde kronik myelositer lösemi hastalarında kür sağlayabilecek tek tedavi yöntemidir. Ancak AlloHHN sonrası gelişen relaps halen gözlenen bir problemdir. Bu hastalarda ağırlıklı olarak donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulanmakta ve hastaların büyük bir yüzdesinde moleküler remisyon elde edilebilmektedir. Post DLI aplazi ve akut graft vs host hastalığı (GVHH) morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. İmatinib abl tirozin kinazı inhibe eder ve klonal KML progenitör hücrelerin proliferasyonunu bloke eder. Günümüzde, AHHN sonrası relaps vakalarında imatinibin etkisi araştırmak üzere yapılan az sayıda çalışma da kronik ve akselere fazda olan hastaların cevap oranlarının iyi olduğu ve ilacı iyi tolere edildiği izlenmiştir (Blood 2002;100:1590, Leukemia 2003;17:1707). Biz merkezimizde imatinibin post alloHHN moleküler relapsta etkinliğini araştırdık. HASTALAR VE METHOD: Altı kadın 5 erkek olmak üzere toplam 11 HLA identik kardeşinden alloHHN yapılmış hastada moleküler relaps geliştiğinde imatinib 400mg/po gün en az 6 ay süre ile uygulanmıştır. Hastalar ATM Multiplex PCR ile kimerizm ve RQ-PCR (Litecycler, Roche Diagnostics) ile bcr-abl/G6PDH takip edilmişlerdir. SONUÇLAR: Hastalardan 11 tanesi 6 aydan fazla süredir imatinib tedavisi altındadır. On bir hastanın 7 sinde tam moleküler yanıt (TMY) elde edilmiş diğerleri imatinib dirençli kabul edilmiştir. Altıncı ay sonunda ikisi hariç hepsinde donör tipi kimerizm elde edilmiştir. Hastaların dördünde periorbital ödem, üç hastada Gr1 bulantı kusma , bir hastada ise Gr1 diare gelişmiştir. Üç hastada Gr1 nötropeni, iki hastada Gr2 nötropeni, iki hastada Gr1 trombositopeni, ve bir hastada Gr2 trombositopeni saptanmıştır. İlaç kesilmesini takiben beş olguda kalıcı cevap elde edilirken. İki olguda ilk altı ayda ikinci moleküler relaps ve mikst kimerik yapılanma izlenmesinden dolayı ve dört imatinib tedavisi dirençli hastaya imatinib altındayken DLI yapılmıştır. Ortanca 12 ay (6-20 ay) takip içinde imatinib duyarlı beş olgu TMY ile, imatinib duyarlı olup relaps izlenen iki olgu DLI sonrası TMY de, imatinib dirençli dört olgudan biri DLI indüklenmiş akut GVHH nedeniyle TMY ile kaybedilmiş olup sadece birinde TMY

elde edilmiştir. Bir olgu DLI, interferon ve imatinib altındadır. Sonuç olarak alloHHN sonrası moleküler relaps olgularda imatinibin kabul edilebilir yan etki profili ile %60 üstünde TMY elde edilebilmektedir. Cevap DLI gibi kalıcı olmayıp %25 inde moleküler relaps erken dönemde izlenmektedir. İmatinib dirençli olgularda DLI ile olguların yarısında TMY elde edilebilmiştir. Yakın multipleks PCR ile artan mikst kimerizmde profilaktik DLI ile imatinib±DLI karşılaştıran kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Oral

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ 66 ERİŞKİN OLGUDA İMATİNİB İLE ALINAN YANITLAR ; İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DENEYİMİ

¹Mustafa N. Yenerel, ¹Reyhan Küçükkaya,¹Ayşegül Bayrak, ¹Selim Yavuz, ¹Şükrü Palandüz, ¹Sevgi Beşişik, ¹Melih Aktan, ¹Meliha Nalçacı, ¹Hüseyin Keskin, ¹Deniz Sargin, ¹Tanju Atamer, ¹Yüksel Pekçelen, ¹Günçağ Diçol

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji

Çalışmamızda, 2002-2004 yılları arasında Hematoloji polikliniğimizde imatinib tedavisi gören 66 erişkin kronik miyeloid lösemi (KML) olgusu tedavi yanıtları yönünden incelendi. Tüm olgular başlangıçta kısa-uzun süreli hidroksiüre (HÜ) tedavisi aldı. Daha önce tedavi görmemiş olan ve imatinib başlanan yeni KML olguları 1.Grup olarak, 1991-2002 yılları arasında HÜ ye ek olarak Busulfan (BU), interferon (İFN) ve sitozin arabinozid (ara-C) kullanan ve bunlara yanıtız kaldığı için imatinib başlanan olgular da 2.Grup olarak belirlendi. Her iki gruptaki tedavi yanıtları ayrı ayrı değerlendirildi. Grupların demografik özellikleri Tablo1.de özetlendi. İmatinib, kronik fazda 400mg/gün, akselere ve blastik fazda önce 600mg/gün yanıtız kaldığına 800mg/gün olarak kullanıldı. İnterferon 5 milyon Ü/m² /gün olarak, ara-C 20mg/ m² /gün şeklinde her ay 10 gün süreyle uygulandı. Sitogenetik yanıtlar karyotipleme ile değerlendirildi. Major (Ph+: oranı %1-35) ve tam sitogenetik (Ph+: %0) yanıtlar 20 metafazda tespit edilen Ph+ kromozomu oranına göre belirlendi. Her iki gruptaki olguların imatinib yanıtları da Tablo 2.de özetlendi. İmatinib e yanıtız kalan olgulardan biri akselere faz öteki blastik faz olarak tedaviye başlanan olgulardı ve hematolojik yanıt dahi gözlenmedi. Kronik fazda tedaviye başlanan olguların ikisinde progresyonu gözlendi ve hamatolojik yanıtlar kaybedildi. Blastik fazda tedavi başlanan 2 olgu

hematolojik yanıt dahi vermedi. Akselere fazdaki bir olgu ise hematolojik yanıt olsa da tekrar akselere faz a ilerledi. Beş olgunun imatinib tedavisi 1 yıl içinde sitogenetik yanıt sağlanamadığı için kesildi ve kronik faz olarak takip edildi.

İmatinib tedavisi sırasında periorbital ödem, deri döküntüsü ve hafif-orta arası miyelosüpresyon en sık görülen yan etkileri oluşturdu. En ağır görülen istenmeyen etki ise glottis ödemi şeklinde anaflaktik reaksiyondur. Her iki grupta da imatinib ile kısa sürede ve oldukça yüksek oranlarda hematolojik yanıtlar elde edildi. Yanıt oranı ve yanıt süresi yönünden gruplar arasında fark bulunmadı. Sitogenetik yanıt açısından da genel olarak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ve olguların yaklaşık yarısında sitogenetik yanıt sağlandı. Ancak sitogenetik yanıtın birinci grupta anlamlı derecede daha kısa sürede elde edildiği dikkati çekti. Bu son durumun sağkalım süresi ve prognoz üzerine etkisini ortaya koyabilmek için uzun süreli takiplerin yararlı olacağını düşünüyoruz.

Poster

TRİMETAZİDİNE'NİN NORMAL ERİTROSİTLERDE VE ORAK HÜCRELİ ANEMİDE K-CL KOTRANSPORTUNA VE SUPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİNE OLAN ETKİLERİ

¹Birol Güvenç, ¹Şule Menziletoğlu, ¹Emel Gürkan, ¹Çağatay Ünsal

¹ Ç.Ü.T.F.

Trimetazidine (TMZ) (1-2,3,4 trimethoxybenzyl piperazine dihydrochloride); antianginal bir ajan olarak kullanılan hücre koruyucu bir ajandır. Bu çalışmada önce normal eritrositlere hidrojen peroksit (H₂O₂) uygulayarak , serbest radikal oluşumunu ve buna bağlı olarak K-CL kotransport (KCC) aktivitesindeki artmayı gösterdik. Bilindiği gibi ;Orak hücreli anemi (OHA)'de aynı şekilde artmış serbest radikal ve KCC aktivitesi ile karakterizedir. Her iki guruptan 20 örnek; 20 dakika M) ile enkübe edildi. Herüdeğişik dozlarda TMZ (0, 50, 100, 150, 20 iki gurupta da enkübasyon öncesine göre superoksidaz dismutaz aktivitesinin (SOD) belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Ancak örnek sayısı arttıkça; KCC aktivitesinin daha önceki sonuçlarımızdan farklı olarak istatistiksel olarak değişmediği bulunmuştur. Bu sonuçlar TMZ'nin OHA'de sitoprotektif bir ajan olarak

serbest radikallerin oluşumunu engelleyebileceğini ancak dehidratasyonu engellemekteki etkisinin kısıtlı olacağını işaret etmektedir.

Poster

GEN TEDAVİSİNDE İLK BASAMAĞI; MONONÜKLEER HÜCRELER BİR DENİZANASI PROTEİNİNİN SENTEZLEDİ

¹Fikriye Uras, ¹Tülay Yanık, ²Lale Bildirici, ¹Turay Yardımcı

¹ Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
² M.Ü Eczacılık Fakültesi

Kişiyeye özel tedavi çağımızın hedeflerinden biridir. Gen tedavisi, içinde bulunduğumuz yüzyıla damgasını vuracak olan, kalıtsal ve kazanılmış hastalıkları iyileştirme potansiyeline sahip yeni bir tedavi yöntemidir. Bu durumda klonlanmış bir genin hasta hücrelerine transferi gerekmektedir. Gen tedavisi için henüz ideal bir yöntem yoktur. Mononükleer hücrelere (MNH) DNAnın aktarılması oldukça zordur ve halen birbirinden farklı teknikler araştırmacılar tarafından denenmektedir. Son zamanlarda hücre kültürlerinde başarılı olmuş bir yöntem immunoporasyon tekniğidir. Uygun antikorlarla kaplanmış manyetik mikro boncuklar kullanılarak, karışık bir hücre grubu içindeki hedef hücrelerde geçici ve onarılabılır por açıklığı sağlayan bu yöntemle protein ve genetik materyal gibi makropartiküller hücreye aktarılabilmektedir. Bu çalışmada immunoporasyon yöntemiyle MNH lere bir denizanası türü olan Aequorea Victoria dan elde edilen ve Yeşil Fluoresan Proteinini kodlayan bir plazmid vektörü (pEGFP-N1) transfer etmeyi amaçladık. Bu genin kodladığı protein insanda yoktur ve kendi kendine yeşil fluoresan vermektedir. Önce EDTA üzerine alınan insan kanından izole edilen mononükleer hücreler fitohemaglutininle aktive edildi. Sonra hücreler W6/32 monoklonal antikorlarıyla kaplı boncuklar ve pEGFP-N1 ile birlikte bir gece inkübe edildi. Manyetik boncuklara bağlanmayan hücreler ayrıldıktan sonra, protein sentezinin gerçekleşip gerçekleşmediğini incelemeye önce iki gün daha %10 fetal sıgır serumu içeren RPMI-40 mediumu içinde 37 santigrad derecede inkübe edildi. 500xg de 4 dakika santrifüj edildikten sonra üst faz atıldı, çökelti üzerine fosfat tamponlu salin (PBS) ilave edilerek yıkandı ve sonra poli-L-lizin kaplı lama transfer edildi. MNH ler fiksasyon sonrasında PBS ile yıkandı ve fluoresan mikroskop altında incelendi. Gözlenen

fluoresans mononükleer hücrelerde pEGFP-N1 aracılığıyla Yeşil Fluoresant Proteinin sentezlendiğinin kanıtıydı. İmmunoporasyon yöntemi gen tedavisi amacıyla mononükleer hücrelere DNA transferinde kullanılabilir gibi görünmektedir.

Bu proje Marmara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Poster

METOTREKSAT TEDAVİSİNE BAĞLI İNCE BARSAKTA OLUŞAN OKSİDATİF DOKU HASARINDA L-KARNİTİNİN KORUYUCU ETKİSİ

¹Mustafa Çetiner, ²Göksel Şener, ¹Emel Ekşioğlu Demiralp, ³Feriha Ercan, ³Serap Şirvancı, ⁴Tülay Tecimer, ⁵Nursal Gedik, ¹Berrak Ç. Yeğen

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı İSTANBUL
2 Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı İSTANBUL
3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilimdalı İSTANBUL
4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı İSTANBUL
5 Kasımpaşa Askeri Hastanesi Biyokimya Bölümü İSTANBUL
6 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı İSTANBUL

Antineoplastik ajanların sitotoksik etkileri kanser tedavisinin etkinliğini kısıtlamaktadır. Antineoplastik bir ajan olarak, başlıca akut lösemi olmak üzere, pek çok malinite de sıklıkla kullanılan metotreksat (MTX)'in pentoz fosfat siklusu ile etkileşimi sonucu nükleik asit metabolizmasını inhibe ettiği, hücresele NADPH'ı azalttığı ve böylece antioksidan bir madde olan glutatyonun siklusunu bozarak dokuda oksidan hasara neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sıçanlarda MTX uygulamasının neden olduğu oksidan barsak hasarında serbest radikallerin rolü değerlendirilerek, antioksidan özellikleri olduğu bilinen L-Karnitin'in bu hasara karşı koruyucu olup olmadığı araştırıldı. Sprague-Dawley (200-250 g) sıçanlar, Etik Kurul onayı alınmasını takiben, kontrol, serum fizyolojik (SF) verilen metotreksat (MTX) ve L-Karnitin uygulanan MTX olmak üzere gruplara ayrıldı. MTX (20 mg/kg; bir kez) ve L-Karnitin (250 mg/kg; 5 gün) intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise, 5 gün süreyle SF enjeksiyonu yapıldı. Beşinci günün sonunda dekapite edilen sıçanların çıkartılan ileum örneklerinde, oksidan hasarı incelemek amacıyla, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) ve önemli bir antioksidan

olan glutatyon (GSH) ölçümü ile doku hasarında nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olan myeloperoksidaz aktivitesi tayini yapıldı. Dokuda fibroz gelişimi, doku kesitlerinde histolojik yöntemle yapılan kollajen ölçümü ile belirlendi. Bulgularımız, MTX grubunda MDA, ve kollajen düzeylerinin anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$), GSH düzeylerinin ise azaldığını ($p<0.001$) göstermektedir. MPO aktivitesindeki anlamlı artış ($p<0.001$) hasarda nötrofillerin rolünü desteklemektedir. L-Karnitin verilen MTX grubunda ise, bu değişiklikler anlamlı olarak ($p<0.01-0.001$) tersine çevrilmiş ve doku hasarı önlenmiştir. Sonuç olarak, antioksidan L-Karnitin uygulamasının MTX tedavisinin yol açtığı ince barsak fonksiyon bozukluklarını önleyerek, hastaların anti-kanser tedaviye uyumlarını artırabileceği düşünülmektedir.

Poster

BETA-GLUKAN METOTREKSATIN NEDEN OLDUĞU İNCE BARSAK HASARINI AZALTMAKTADIR

¹Göksel Şener, ²Mustafa Çetiner, ²Emel Ekşioğlu Demiralp, ³Feriha Ercan, ³Serap Şirvancı, ⁴Tülay Tecimer, ⁵Nursal Gedik, ⁶Berrak Ç. Yeğen

1 Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı İSTANBUL
2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı İSTANBUL
3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilimdalı İSTANBUL
4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı İSTANBUL
5 Kasımpaşa Askeri Hastanesi Biyokimya Bölümü İSTANBUL
6 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı İSTANBUL

Folik asit antagonisti antineoplastik bir ajan olan metotreksat (MTX), başlıca akut lösemi olmak üzere, pek çok malinite de ve romatizmal hastalıkta sıklıkla kullanılmaktadır. İlacın metabolizması sırasında oluşan reaktif ürünler yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır. MTX' in neden olduğu enterit, tedavinin etkinliğini kısıtlayan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur. Beta-glukan antitümör, antiinfektif ve antioksidan etkinliği olduğu ileri sürülen ve immün sistem üzerinde düzenleyici rol oynadığı belirtilen bir polisakkarittir. Bu çalışmada sıçanlarda MTX uygulamasının neden olduğu oksidan barsak hasarında serbest radikallerin rolü değerlendirilerek, beta-glukanın bu hasara karşı koruyucu olup olmadığı araştırıldı. Etik Kurul onayı alınan çalışmada, Sprague-Dawley (200-250 g) sıçanlar kontrol, serum fizyolojik (SF) verilen