

kapsamına alındı. Hastaların dosya ve kayıtları incelenerek, yaş, cinsiyet, klinik teşhis, yapılan tedavi, Hb, Hct, eritrosit sayısı kaydedildi. Eritrosit indeksleri (MCV, MCH, MCHC) ilgili formüller yardımı ile hesaplandı. Hb değeri erkeklerde 13 gr/dl kadınlarda 11.5 gr/dl'nin altında olanlar anemik kabul edildi. Yatış teşhisi anemi olan hastaların ve anemiye yönelik tedavi verilen vakaların sayı ve oranları bulundu. Elde edilen bulgular literatür ışığında tartışıldı. BULGULAR: Değerlendirilen toplam 4299 hastadan 1990`ında (% 46) anemi mevcuttu. 2362 erkekten 1139`u (%48) ve 1937 kadından 851`i (%44) anemikti. Anemik vakaların yaş ortalaması 56 idi ve anemik olmayanlarla anlamlı yaş farkı yoktu. Vakaların 1143`ünde (% 57.4) Hb 10 gr ve üzerinde, 684`ünde (% 34.4) 79.9 gr arası ve 163`ünde (% 8.2) 7 gr`ın altında idi. MCV`ye göre değerlendirildiğinde vakaların % 37.5`inde mikrositik, % 55.7`sinde normositik, % 6.8`inde makrositik anemi mevcut olduğu görüldü. Vakalardan yatış sebebi anemi olanlar 269 hasta idi ve bu sayı yatan hastaların % 6.7`sini ve bütün anemik hastaların sadece % 14.6`sını teşkil ediyordu. Anemi sebebiyle yatırılmış hastalarda klinik teşhisler şöyleydi: 96 demir eksikliği anemisi (DEA), 54 B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, 49 kronik hastalık anemisi (KHA), 17 akut kanama anemisi, 13 aplastik-miyelofitizik anemi. 12 hemolitik anemi, 6 herediter sferositoz. 42 vakada birden fazla klinik teşhis vardı. 55 vakada ise klinik teşhis sadece "anemi" olarak belirtilmişti. Kan ürünleri 427, demir 203, steroidler 143, vitamin B12 ve folik asit 88, eritropoetin 15, anabolizanlar 14 vakada anemi tedavisi için kullanılmıştır. Vakaların yarısından çoğunda ise, anemiye yönelik herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. YORUM: Vakalarımızın çok küçük bir kısmında anemi yatış teşhisi idi. Klinik teşhislerde en sık DEA var gibi görünmesine rağmen, kayıtların incelenmesi gerçekte KHA vakalarının büyük çoğunluğu oluşturduğunu göstermektedir. KHA vakalarında anemi asıl hastalığın tedavisi anemide de düzelmeyi sağlayabilir. Vakaların yarısından çoğunda anemi tedavisi verilmemesi bundan kaynaklanabilir. Yatan hastalarda asıl klinik tablo ön planda olduğu için anemi gözden kaçırılmamalı, tesbit edildiğinde mümkünse enerjik şekilde tedavi edilmelidir.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİOLAN ÇOCUKLARDA HAFTADA İKİ GÜNLÜK DEMİR TEDAVİSİ İLE KLASİK DEMİR TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

B. Tavil, T. Sipahi, H. Gökçe, N. Akar.

Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi Hematoloji Bölümü ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Demir eksikliği anemisi (DEA) halen dünyada çocukluk yaş grubunda sık görülen bir sağlık problemidir. Bu çalışmanın amacı DEA tedavisinde daha pratik, etkin, emniyetli ve maliyeti daha ucuz olan alternatif bir tedavi metodu geliştirmektir. Hastanemizde DEA tanısı alan, yaşları 5 ay-6 yaş arasında değişen 94 çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. 48 çocuktan oluşan birinci gruba her gün 6mg/kg/gün dozunda klasik tedavi verilmiş, 46 çocuktan oluşan ikinci gruba ise haftanın iki günü aynı dozda intermitan tedavi verilmiştir. Yaş ve cinsiyet dağılımı diğer gruplarla benzer olan 23 çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Tedavi grubunda demir başlandıktan bir hafta sonra hastalar retikülosit krizi görmek üzere çağrılmış, daha sonra aylık kontrollerle takip edilmiştir. Tedavi başında ve sonunda tüm hastalarda tam kan sayımı, SD, SDBC, ferritin, TfR, TfR/log ferritin çalışılmıştır. İki aylık tedavi sonunda, klasik ve intermitan tedavi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu Hb, Htc, RBC, MCV, MCHC, SD ve ferritin değerleri arasında fark olmadığı görülmüştür. Ancak RDW, SDBK, TS, TfR, TfR/log ferritin parametrelerinin normale dönmesinde intermitan tedavi, klasik tedaviye göre daha üstün bulunmuştur (p<0.05). Sonuç olarak DEA tedavisinde intermitan tedavi yönteminin bazı hematolojik parametreler üzerine daha etkili olduğu saptanmıştır. Ülkemiz gibi DEA insidansının yüksek olduğu ülkelerde daha etkin, uygulanması kolay, maliyeti düşük ve yan etkileri az olması nedeniyle intermitan tedavi metodunun kullanımı tercih edilebilir.

ÇOCUKLARDA GÜNLÜK TEK DOZ ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ:

A. Polat, M. Cinbiş, İ. Çakaloz, M. İnan.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli.

Çocuklarda demir eksikliği anemisinin tedavisinde genellikle oral bölünmüş dozlarda demir preparatları kullanılmaktadır. İki üç ay boyunca her gün 2-3 dozda ilaç kullanmak çocuk ve aile için oldukça güç olmakta ve tedaviye uyum sorunu sıkça yaşanmaktadır. Bu çalışma demir eksikliği

ve demir eksikliği anemisi olan çocuklarda günlük tek doz oral demir tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere yapıldı. Çalışmaya yaş ortalaması $19,6 \pm 11,5$ ay (dağılım 7-54 ay) olan 27 erkek 14 kız toplam 41 çocuk alındı. Demir eksikliği tanısı ferritin <12 ng/ml, demir eksikliği anemisi tanısı ferritin <12 ng/ml ve hemoglobin < 11 g/dl kriterlerine göre kondu. Tüm hastalara 5 mg/kg/gün tek doz oral aç karna ferröz demir (Fe +2) polivitamin preparatı ile birlikte başlandı. Tedavinin 1. ve 2. ayında CBC ve ferritin kontrolü yapıldı. Tedavi başlangıcında (n=41), tedavinin 1. ayında (n=41) ve 2. ayında (n=22) ortalama hemoglobin düzeyleri sırası ile $10,5 \pm 1,2$ g/dl , $11,5 \pm 0,9$ g/dl ve $11,7 \pm 0,8$ g/dl , ortalama ferritin düzeyleri $6,7 \pm 2,9$ ng/ml , $21,0 \pm 12,1$ ng/ml ve $38,7 \pm 23,0$ ng/ml bulundu. İstatistiksel olarak hemoglobin ve ferritin düzeylerinde anlamlı yükselme tespit edildi (p $<0,01$). Tedaviye uyumun tam olduğu ve günlük tek doz oral demir tedavisinin etkili olduğu sonucuna varıldı.

SIYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN ERKEN TANISINDA KULLANILAN HEMATOLOJİK PARAMETRELER:

B. Onur, T. Sipahi, S. Karademir, B. Tavail, A. Yöney.

Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Ankara

Siyanotik konjenital kalp hastalıklı (SKKH) çocuklarda demir eksikliği, serebrovasküler olay riskini artıran önemli bir sorundur. Bu çalışmada amacımız SKKH'lı çocuklarda demir eksikliği insidansını noninvazif ve kolay laboratuvar yöntemleri kullanarak saptamak ve hızla tedavi ederek serebrovasküler olay riskini azaltmaktır. Bu amaçla yaşları 6-48 ay arasında değişen 44 çocuk çalışmaya alınmıştır. WHO kriterlerine göre seçilen 28 hasta demir eksikliği grubunu, 16 hasta ise demir yeterli grubu oluşturmuştur. Demir eksikliği olan gruba 3 ay demir tedavisi verilmiştir. Demir yeterli grup ise 3 ay demir verilmeksizin takip edilmiştir. Tüm hastalarda çalışmanın başlangıcında ve 3. ayın sonunda Hb, Htc, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, SD, SDBK, TS ve serum ferritin düzeyleri çalışılmıştır. Sonuçta SKKH olan 44 çocukta demir eksikliği prevalansı %63.6 olarak tespit edilmiştir. Demir eksikliği grubunda 3 aylık demir tedavisi sonrasında Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW, SD, SDBK ve serum ferritin düzeyleri yükselmiştir (p $<0,05$). Tedavi sonrasında RBC değeri değişmemiştir (p:0.559). Demir yeterli

grupta ise 3 aylık takibin sonunda MCV, MCH, RDW, SD, SDBK ve serum ferritin düzeyleri başlangıçta normal iken demir eksikliği ile uyumlu hale gelmiştir (p $<0,05$). Bu çalışma ile SKKH olan çocuklarda yalnızca tam kan sayımı kullanılarak özellikle RDW, MCV, MCH değerleri ile demir eksikliğini tesbit edilmesinin mümkün olduğu, ayrıca demir eksikliği olmasa bile SKKH olan olgularda demir profilaksisi verilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

HEPATİT A ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ SOĞUK AGLUTİNİNİN HASTALIĞI:

A. Polat, M. İnan.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli.

Soğuk aglutininler düşük ısıda eritrosit antijenlerine karşı gelişen genellikle IgM yapısındaki otoantikordlardır. Soğuk aglutininler en sık Mycoplasma pneumonia enfeksiyonundan sonra görülmesine rağmen suçiçeği, EBV, Rubella, CMV, Parvovirus B19, Hepatit C ve leptospira enfeksiyonlarından sonra da bildirilmiştir. Biz Hepatit A enfeksiyonundan sonra soğuk aglutinin gelişen bir çocuk olguyu sunmak istiyoruz. Bilgilerimize göre literatürde Hepatit A enfeksiyonu ile soğuk aglutinin birlikteliği bildirilmemiştir. OLGU SUNUMU: Aralık ayında 9 yaşındaki kız çocuk el ve ayak parmakları, yüz , kulak ve burunda morarma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Bir haftadır bu şikayetlerinin olduğu, soğuğa çıkınca morarmaların arttığı, sıcakta düzeldiği, ağrısız olduğu, ilaç kullanmadığı ve 1 ay önce sarılık geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenede solukluk, sarılık, siyanoz olmadığı, hiperemik ve hipertrofik tonsiller ve postnazal pürülan akıntı dışında tüm sistem bulgularının normal olduğu tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde CBC'de çelişkili sonuçlar vardı. Hemoglobin normal (13,3 g/dl), hematokrit ve RBC düşüktü (%25,2 ve 3.010.000/mm³). MCHC çok yüksekti (%52,8). Periferik yaymada eritrosit aglutinasyonu görüldü. CBC tüpünde soğuk oda ısısında oluşan spontan aglutinasyon tüp ısıtılınca geçiyordu. +4 C de yapılan incelemede 1/512 titrede soğuk aglutinin saptandı. Hastamızda hemoliz gelişmedi. ALT ve AST normal, anti-Hbs, Hbsag, anti-HCV, ANA, anti-mycoplasma ab IgM ve IgG negatif bulundu. Anti-HAV IgM 29,56 mI (+) ve IgG >80 mI (+) idi. Hastaya Hepatit A ya bağlı soğuk aglutinin hastalığı tanısı kondu. Soğuktan korunması önerildi. Hemoliz yönünden izleme alındı.

Maksiler sinüzit için klaritromisin tedavisi verildi. 15 gün arayla yapılan tetkiklerinde antiHAV IgM titresi düşerken soğuk aglutinin titresinin de düştüğü tespit edildi (anti-HAV IgM 15,64mI , 8,54mI , 4,43mI , soğuk aglutinin titresi 1/128 , 1/128 , negatif). Hastada soğuk aglutinin 1,5 ayda kayboldu, hemoliz ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

BETA TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA DESFERRİOKSAMİ NİN SUBKÜTAN YOLDAN POMPA İLE DEVAMLILIK İNFÜZYON VE SUBKÜTAN BOLUS ENJEKSİYON ŞEKLİNDE KULLANIMI:

N. Yaralı¹, T. Fışgın¹, A. Kara¹, N. Arda¹, N. Ecin¹, S. Fitöz², İ. Erden², F. Duru¹.

¹Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Beta-talasemili olgularda transfüzyon tedavisinin yanısıra demir birikiminin önlenmesi de tedavinin temelini oluşturur. Bu amaçla kullanılan desferrioksamin, pompa ile subkütan yoldan 8-12 saatlik enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Ancak bu yolla kullanıma uyum çok düşüktür. Bu çalışmada 20 talasemi tanılı çocuk olguda, desferrioksamin subkütan pompa ile 8-10 saatlik infüzyon ve 12 saat arayla günde 2 kez subkütan bolus enjeksiyon şeklinde kullanılmış ve her iki metodla da 24 saatlik idrarda demir atılımı benzer bulunmuştur (p>0,05). Daha sonra hastalar 10`ar kişilik 2 gruba ayrılmış, 12 ay süreyle bir grup pompa ile desferrioksamin infüzyonuna devam ederken, diğer grup 12 saat arayla bolus enjeksiyon şeklinde desferrioksamin kullanmışlardır. Tüm olguların, çalışma öncesi serum ferritin düzeyi, transferrin saturasyonu ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karaciğer sinyal intensiteleri değerlendirilmiştir. Oniki olguda ayrıca karaciğer iğne biyopsisi yapılarak kantitatif olarak doku demir miktarı ölçülmüş ve karaciğer histopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Oniki ay sonunda olgular çalışma başlangıcındaki gibi ferritin, transferrin saturasyonu, MRG bulguları açısından tekrar değerlendirilmiş, doku demir miktarı ve histopatolojisi değerlendirilen olgularda karaciğer biyopsisi tekrar edilmiştir. Çalışma sonunda her iki yöntemle de ferritin düzeyinde ve transferrin saturasyonunda anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,01). Manyetik rezonans görüntüleme bulgularında T1 ve T2 ağırlıklı gö-

rüntülerde elde edilen karaciğer sinyal intensitelerinde ve bunların paravertebral kas sinyal intensitelerine oranlarında (T1-SİO ve T2-SİO) belirgin artış görülmüştür. On iki aylık tedavi sonunda bolus enjeksiyon şeklinde desferrioksamin kullanan grupta, doku demir miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmatespit edilmiştir (p<0,05). Pompa ile desferrioksamin kullanan gruptaki olguların çoğunda doku demir miktarında azalma saptanmış, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0,05). Biyopsi yapılan olguların histopatolojik özelliklerinde ise çalışma sonunda değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada, talasemi tanılı olgularda desferrioksamin subkütan bolus enjeksiyon şeklinde kullanımı, kısa ve 12 aylık sürede subkütan pompa ile kullanım kadar etkili bulunmuştur.

DEMİR EKSİKLİĞİ İLE VİTAMİN B12 VE DEMİR EKSİKLİĞİNİN KOMBİNE OLDUĞU MİKROSİTİK ANEMİLERİN AYIRIMINDA TAM KAN PARAMETRELERİNİN ÖNE- Mİ:

C. Beyan¹, K. Kaptan¹, T. Çetin¹, M. Turan², E. Beyan³.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji Bilim Dalı¹, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı², Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği³, Ankara

Kombine eksikliklere bağlı anemiler içerisinde vitamin B12 ve demir eksikliğinin birlikte olduğuanemiler daha sık gözlenmekte olup, bu olgular mikrositik ve hipokromik eritrosit indekslerine de sahip olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı demir eksikliği (DEA) ile vitamin B12 ve demir eksikliğinin kombine olduğu (DEA-B12) mikrositik anemilerin ayırımında tam kan parametrelerinin önemini araştırmaktır. Bu çalışma mikrositik eritrosit indeksine (MCV < 83 fl) sahip DEA-B12 anemili 122 hastada (100 kadın), DEA anemili 105 hastada (95 kadın) ve kontrol grubu olarak ise 39 (33 kadın) sağlıklı ve gönüllü kişide gerçekleştirildi. DEA-B12 anemili hastalar daha düşük hemoglobin, MCV, MCH, MCHC ve daha yüksek trombosit sayımı (PLT) değerlerine sahiptiler. Bu parametrelere dayanılarak, demir eksikliği anemisine kobalamin eksikliği eşlik ettiği zaman PLT / MCH oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Demir eksikliği anemisine yüksek PLT / MCH oranının eşlik ettiği hastalarda kobalamin düzeylerinin de ölçümünün uygun olacağı söylenebilir.

KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ (OLGU SUNUMU):

Y.Kılınc, S. Ulutan, H.H Kozanoğlu, İ. Bayram, İ. Şaşmaz, B. Antmen, A. Tanyeli. Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.

Y.E, 2.5 yaşında kız hasta. Ateş, solukluk, karın şişliği şikayeti ile başvuran hastanın özgeçmişinde, 6 aylıkken iştahsızlık, solukluk, sarılık şikayetleriyle başvurduğu sağlık kurumunda dalağın 3 cm, karaciğerin 5 cm büyüdüğü, Hct'in %4 bulunması nedeniyle kan transfüzyonu yapıldığı, 5 ay sonra benzer şikayetlerle ikinci kez kan verildiği, 15 aylıkken başvuru yapılan sağlık kurumunda 2 ay arayla bakılan hematokrit değerlerinin normal olduğu, 20 aylıkken Hct değerinde düşme olduğu için steroid tedavisi başlandığı (süre bilinmiyor), son iki ayda 15 günde bir kan transfüzyonuna ihtiyaç duyduğu öğrenildi. Şikayetlerinin devam etmesi üzerine kurumumuza başvuran hastanın fizik muayene bulguları; A:36.8 C°, N:120/dak, TA:90/60 mmHg, SS:28/dak, ağırlık 11 kg (3-10P), boy 91 cm (50-75P) idi. Genel durumu orta, soluk ve halsiz görünümde, subikteri mevcut, taşikardik, tüm odaklarda 1°/6° sistolik üfürüm duyuluyordu, karaciğer 9 cm, dalak inguinale kadar palpabl idi, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde; Hct %12.9, Hb 4.6 gr/dl, MCV 88.1fL, MCH 31.4pg, MCHC 35.6 g/dl, lökosit 5200/mm³, trombosit 102.000/mm³ idi, periferik yaymada %32 pnl, %52 l, %16 Ç.E vardı, eritrositler T/D.bilirubin 3.6/0.5 mg/dl, diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Hb elektroforezi:HbA1%93.9, HbA2 %2.7, HbF%3.4. Kemik iliği aspirasyon örneği diseritropoetik anemi olarak yorumlandı. Serum B12:1471pg/ml, eritrosit folatı:1522pg/ml idi.

6-48 AYLIK ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE ERİTROSİTOZ GÖRÜLME SIKLIĞI: ESKİ BİR PARAMETRENİN (RBC) YENİDEN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ:

D. Aslan, Ç. Altay.

Hematoloji Ünitesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağında demir eksikliği anemisinde (DEA) eritrositoz (RBC $\geq 5.0 \times 10^6/\mu\text{L}$) insidansını saptamak ve eritrositoz bulunan ve bulunmayan hastalar arasında tanı anında ve demir tedavisi verildikten sonra hematolojik parametreler yönünden farklılıkları incelemektir. Çalışmaya yaşları 6-48 ay arasında değişen, kanama öyküsü olmayan, nütrisyonel DEA bulunan 140 çocuk alınmıştır. Hastalar yaşlarına göre ikiye ayrılmıştır: Grup A (6-24 aylık hastalar) ve Grup B (25-48 aylık hastalar). Her iki grup aneminin derinliğine göre üç alt gruba ayrılmıştır: A1 ve B1 ağır anemi (Hb değeri ≤ 8 g/dl), A2 ve B2 orta anemi (Hb değeri 8.1-10.0 g/dl arasında), A3 ve B3 hafif anemi (Hb değeri 10.1-11.0 g/dl arasında). Hastaların tümüne demir tedavisi verilmiştir. Grup A'da (n=115), 34 hastada ağır (A1), 64 hastada orta (A2) ve 17 hastada hafif (A3) anemi bulunmuştur. Grup B'de (n=25), 3 hastada ağır (B1), 16 hastada orta (B2) ve 6 hastada hafif (B3) anemi bulunmuştur. Eritrositoz sıklığı Grup A1, A2 ve A3'te sırasıyla %11.8, %18.8 ve %58.8 bulunmuştur. Grup B2 ve B3'te isesirasıyla %37.5 ve %66.7 bulunmuş olup Grup B1'de eritrositoz bulunan hasta saptanmamıştır. Toplam 140 hastadan oluşan çalışma grubunda 36 hastada eritrositoz mevcuttur. Eritrositoz bulunan hastalarda Hb ve Hct daha yüksek (p değeri sırasıyla 0.000 ve 0.000), MCV ve MCH daha düşük (p değeri sırasıyla 0.021 ve 0.004) bulunmuştur. Demir tedavisiyle eritrositoz bulunan grupta, bulunmayan grupta olduğu gibi, RBC sayısında yükselme gözlenmiştir. Bu çalışmada 6-48 aylık çocuklarda, ağır-ortahafif DEA'nde giderek artan oranda eritrositoz bulunduğu ve bu bulgu nedeniyle DEA ve talasemi taşıyıcılığını ayırmada RBC sayısının birinci basamak tetkiki olarak kullanılmasının yanılmaya neden olabileceği gösterilmiştir.

BETA-TALASEMİ TAŞIYICILARINDA BETA GLOBULİN GEN MUTASYON TİPİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ:

¹S.Öney, ² İ. Keser, ³O.A.Küpesiz, ³M.A.Yeşilipek, ²G. Lüleci.

¹Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Programı,

²Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

³Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

Beta-talasemi, beta-globin genindeki mutasyonlar nedeniyle homozigot olgularda beta-globin sente-

zinin azalması veya hiç sentezlenememesi, heterozigotlarda ise HbA2 düzeyinin artması ile karakterize, otozomal ressesif kalıtılan bir hastalıktır. Homozigot ve heterozigot olgularda mutasyon tipine bağlı olarak hematolojik parametrelerde değişiklikler gözlenebilmektedir. Bir ön rapor olarak sunulan bu çalışmada, beta -globin gen mutasyonu için heterozigot olan 35 bireyde mutasyon tipi IVS I.110 (G>A), IVS II.745 (C>G), IVS I.1 (G>A), Cod.39 (C>T), IVS.I.6 (T>C) - 30 (T>A), Cod 5 (-CT), Cod 8 (-AA), Cod 44 (-C) ve hematolojik fenotip arasındaki ilişki araştırılmıştır. Beta-globin gen mutasyonları RDBH (Reverse Dot-Blot Hybridization) ve DNA dizi analizi yöntemleri ile belirlendi. Hb elektroforezi Hb variant sistemi ile, tam kan sayımları ise otomatik kan sayım cihazı ile yapıldı. Tüm olgular dikkate alındığında HbA2 düzeyleri % 3.7 ile 6.4 arasında ortalama % 4.91 bulundu. Mutasyon tipleri ve ortalama HbA2 düzeylerinin; IVS. I.110`da % 4.71 (% 3.7-5.55), IVS II.745`de % 4.80 (% 4.6-5.0), IVS.I.1`de % 5.50 (% 4.6-6.4), Cod 39`da % 4.95 (% 4.9-5.0) , IVS.I.6`da % 4.3 (%4.0-4.6) , -30`da % 5.6 (%5.0-6.2) oldu ğu tespit edildi. Ayrıca birer olguda, Cod 5, Cod 8 ve Cod 44`de sırasıyla %5.80, %5.40, %5.70 oranında HbA2 gözlendi. HbF değerleri ise 0 ile % 9.5 arasında değişiyordu (Ortalama % 0.97). Heterozigot bireylerin Hb düzeyleri 8.8gr/dl ile 14.6gr/dl arasında ortalama 11.65gr/dl idi. Olgularımızda MCV değerleri 55.4 fl ile 82.4 fl arasında (ortalama 64.09 fl), MCH 17.3 pgr ile 25.2 pgr arasında (ortalama 20.41 pgr) MCHC ise 30.2 - 34.1 gr/dl arasında (ortalama 31.93 gr/dl), RDW ise %14.2 ile % 20.8 arasında (ortalama %16.96) bulundu. Retikülosit sayısının ise % 0.2 ile % 7.54 arasında (ortalama %1.82) olduğu gözlendi. Çalışmamızın sonucunda, olgu sayısı artırıldığında hematolojik parametrelerdeki değişikliklerin mutasyon tipine göre mukayese edilebileceği, özellikle betaglobin geninin kontrol bölgesi ve ekson içindeki mutasyonlar ile HbA2 ve HbF düzeyleri arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konulabileceği ve sonuçların taşıyıcı taramasında ve genetik danışmada yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

ARTMIŞ VEGF DÜZEYLERİ ORAK HÜCRE HASTALARINDA AĞRILI KRİZ OLUŞUMUNDA NEDEN Mİ SONUÇ MU?

E. Gürkan, F. Başlamışlı, K. Tanrıverdi.

Hematoloji Bilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.

Mikrovasküler oklüzyonlar sonucu ortaya çıkan reküren, ağrılı krizler ve organ hasarlanmasıyla karakterize orak hücre hastalığında (OHH) oraklaşmış hücreler ile vasküler endotelyum arasındaki ilişki hastalığa ait birçok klinik bulgunun oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bizde çalışmamızda anjiogenezde endotelial migrasyon ve proliferasyonda rol alan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)`nün OHH`da oraklaşma-endotel ve ağrılıkrizlerle olan etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla çalışmamıza 46 OH hastası ile 22 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan alınan serum örneklerinde kantitatif sandwich enzim immunoassay tekniği ile Quantikine kiti (R&D Systems, Minneapolis, MN) kullanılarak VEGF düzeyleri çalışıldı. OHH olan grupta hastaların 22`si ağrılı kriz döneminde 24`ü ise stabil dönemde idi. Bu hastaların yaş ortalaması sırasıyla 24.09 ±6.52, 25.50 ±6.56; K/E oranı 11/11, 16/8; VEGF düzeyleri 703.118 ±558.204 pg/mL, 229.767 ±207.067 pg/mL olarak bulundu. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması 23.86 ±2.53, K/E oranı 11/11, VEGF düzeyi 196.600 ±102.958 pg/mL bulundu. 9 OHH olan hastada ağrılı kriz döneminde bakılan VEGF düzeyi stabil faza oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermekteydi p=0.019). Tüm hasta grubu ele alındığında kriz döneminde ve stabil dönemde aynı farklılık devam etmekteydi p<0.05). Sonuç olarak OHH`da artmış VEGF düzeyleri hastalığın vazooklüzif tabiatının doğal bir sonucu olarak görülebilir. Endotel hücrelerinin aktivasyonu eritrositlerin adhezyonunu kolaylaştırılmadan öte OHH`nın patofizyolojik bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilir.

ORAK HÜCRE ANEMİLİ OLGULARIMIZDA HİDROKSİÜRE TEDAVİSİ:

H.Gülen, B. Ş. Çevik, A. Erbay, E. Öztürk, C. Vergin.

Hematoloji-Onkoloji Kliniği ve Biyokimya laboratuvarı, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Orak hücreli anemi 11. Kromozomda bulunan β-globin geninde nokta mutasyonu sonucu β-globin zincirinde glutamik asit yerine valin gelmesiyle oluşan HbS varlığı ve buna bağlı olarak gelişen hemolitik anemi, kan viskozitesinde artma ve mikrodolaşım bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Tedavisinde oraklaşmayı azaltarak krizlerin önlenmesi ve transfüzyon gereksiniminin azaltılması amacıyla çeşitli ilaçlar denenmiş, bunlar arasında hidroksiüre oldukça etkili bu-

lunmuştur. Burada 19 orak hücre anemili hasta özellikleri ve hidroksiüre tedavisinin sonuçları verilmektedir. #Image15.jpg# İzlemlerinde 3 hastada hemolitik kriz (%15,8), 7 hastada (%36,8) vazooklüzif kriz, 2 hastada (%10,5) hemolitik + vazooklüzif kriz, 1 hastada ayrıca aplastik kriz de gözlemlendi. Altı hastada (%31,6) atak gözlenmedi. Hidroksiüre başlanan 5 olgunun hepsinde de klinik ve hematolojik yanıt elde edildi. İlaça bağlı komplikasyon gözlenmedi. Hb F ve retikülosit oranları HbSβ fenotipinde daha yüksek orandaydı (p:0.005 ve p:0.02). Krizler ise HbSS fenotipinde daha yüksek oranda idi (p:0.03). Orak hücre anemili hastalarda Hb F düzeylerinin yükseltilmesinin ağırlık krizlerin şiddetini ve sıklığını azalttığı bilinmektedir. Hidroksiürenin Hb F düzeylerini yükseltici etkisini sitotoksik etkisinden bağımsız olarak çok basamaklı bir mekanizma ile gösterdiği düşünülmektedir. Hastalarımızda da hidroksiüre tedavisi ile ağırlı krizlerin şiddet ve sıklıkları belirgin azaldı ve izlemleri süresince ciddi toksisite gözlenmedi.

GASTREKTOMİ SONRASI ANEMİ: GASTREKTOMİ SÜRESİ VE TAM KAN PARAMETRELERİ ANEMİNİN TİPİNİ BELİRLİYOR MU?

C. Beyan¹, E. Beyan².

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji Bilim Dalı¹, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği², Ankara

Anemi, gastrektomi uygulanan olgularda yaygın olarak gözlenen ve istenmeyen bir durumdur. Bu çalışmada gastrektomi sonrası gelişen anemilerin dökümantasyonu ve ayırımında gastrektomi yaşı ve tam kan parametrelerinin öneminin araştırılması amaçlandı. Çalışma anemi yönünden değerlendirilmek üzere müracaat eden ve öyküsünde gastrektomi operasyonu tanımlayan 23`ü kadın, 49`u erkek toplam 72 hastada gerçekleştirildi. Hastaların yaşı 57,72 ± 10,43 yıl (40-79) idi. Gastrektomi operasyonu 20,65 ± 9,73 yıl (1-48) önce gerçekleştirilmişti. Gastrektomi operasyonu 59 hastada peptik ülser, 4 hastada peptik ülserle bağlı gastrointestinal kanama, 3 hastada peptik ülserle bağlı pilor stenozu, 2 hastada peptik ülserle bağlı perforasyon ve 4 hastada ise mide kanseri (Ca) nedeni ile gerçekleştirilmişti. Mide Ca olan olgularda gastrik cerrahi totale yakın diğerlerinde ise parsiyel olarak uygulanmışti. Gastrektomi operasyonu sonrası anemi nedeni ile tetkik ve tedavi görmüş olanlar çalışmaya dahil edilmediler. 72 gastrektomi geçirmiş anemili hastanın

68`inde (% 94,4) demir eksikliği, 57`sinde (% 79,2) vitamin B12 eksikliği ve 3`ünde ise folik asit eksikliği mevcuttu. 14 olguda sadece demir eksikliği, 3 olguda sadece vitamin B12 eksikliği vardı; 51 hastada (% 70,8) kombine demir ve vitamin B12 eksikliği, 1 hastada kombine vitamin B12 ve folik asit eksikliği, 2 hastada ise kombine demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği saptandı. Bir olguda demir eksikliği ve beta talassemi minör birlikte mevcuttu. Gastrektomi süresine göre anemi nedenlerinin dağılımı incelendiğinde gastrektomi yaşı £ 5 yıl olan grup ile > 5 yıl olan grup arasında bir farklılık yoktu. En yaygın gözlenen anemi formu demir ve vitamin B12 eksikliğinin kombinasyonuydu. Olguların büyük çoğunluğunda demir eksikliği mevcut olup vitamin B12 eksikliği gastrektomi yapılmış olgularda ikinci sıklıkta oluşmaktaydı. Demir eksikliğinin eşlik ettiği tüm kombinasyonlarda MCV ve MCH değerleri normalden düşük veya normaldi. Lökosit ve trombosit sayısı düşük olan olgularda vitamin B12, yüksek olan olgularda ise demir eksikliği tabloya eşlik etmekteydi. Ancak olguların büyük çoğunluğunda lökosit ve trombosit sayıları normal limitlerdeydi. Sonuç olarak, gastrektomili olgular gelişebilecek tek başına veya kombine demir, vitamin B12 ve folat eksikliklerine bağlı anemiler yönünden periyodik olarak izlenmeli ve geliştiği takdirde aneminin tipine uygun olarak tedavi edilmelidirler. Kombine formların yaygınlığı unutulmamalı ve dikkatle araştırılmalıdır. Rutin profilaktik hematinik uygulamaları öngörülmemelidir.

HEREDİTER SFEROSİTOZLU SÜT ÇOCUKLARINDA REPO TEDAVİSİ:

T. Celkan, S.Karaman, H. Apak, A. Özkan, L. Yüksel Soycan, İ.Yıldız.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatric Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı; İstanbul

Hereditör sferositoz (HS), eritrositlerin membran proteinlerinde defekt sonucu hemolize eğilimin artması ile anemi, sarılık ve splenomegali ile seyreden hereditör bir hastalıktır. Transfüzyon gereksiniminin en fazla olduğu ilk bir yıl içinde, hereditör sferositozlu hastalarda kan transfüzyonuna alternatif olarak rekombinant eritropoetin (rHu-Epo) tedavisi denenmiştir. Hemolitik anemilerde artmış yıkımın dengelenebilmesi için genellikle kan EPO düzeyi yüksek bulunur. Bu nedenle tedavi amaçlı rHu-Epo verilmesi hemolitik anemilerin sağaltımlarında yer almaz. Ancak HS` li süt çocuklarında kan EPO düzeyi normal hatta artmış

bulunsa da, hücre düzeyinde yeterli yanıt oluşturamadığı, bu dönemde anemiyle orantısız olarak düşük saptanan retikülosit değerlerinden anlaşılmaktadır. Bunun nedeninin kalitatif rHu-Epo yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Yaşları 2 ay, 16 gün ve 1,5 ay arasında değişen ve yenidoğan döneminde hereditör sferositoz tanısı almış 3 olgu sunulmuştur. İlk olguda 6,5 aylık, 2. ci olguda 16 günlük ve 3. cü olguda da 2,5 aylık iken rHu-Epo tedavisi başlanmıştır. rHu-Epo 400 Ü/kg/hafta olarak subkutan başlandı ve 2 nolu olguda takipler sırasında yeterli Hb artışı olmadığından 800 Ü/kg/haftaya çıkıldı. Üç olguda da rHu-Epo tedavisine ek olarak folat desteği verildi. Tedavi sırasında yan etki gözlenmedi. Hastaların rHu-Epo öncesi mutlak retikülosit değerleri 12000 ile 35000/mm³ iken tedavi sonrası 41600 ile 52000 arasında değişti. rHu-Epo öncesi Hb değerleri ortalama 5,9-6,5 gr/dl iken tedavi sonrası ortalama Hb değerleri 88,6gr/dl arasında değişti. Hastalarımızın 3'ünde de tedaviye rağmen transfüzyon ihtiyacı oldu. Ancak 2 hastamızda transfüzyon aralarında sabit Hb ve Hct değeri sağlanabildi. Birinci olgumuzda tedavi öncesi 2 kez, tedavi döneminde 1 kez, 1. rHu-Epo tedavi bitiminden 2,5 ay sonra, 2. ci uygulamadan 6 ay sonra 1'er kez transfüzyon yapıldı. İkinci olgumuzda tedavi öncesi transfüzyon yapılmamıştı. Ancak tedavi başlangıcından 40 gün sonra, 5 ay sonra ve 7 ay sonra toplam 3 kez transfüzyon gerektirdi. Üçüncü olgumuza 2,5 aylık iken rHu-Epo başlandı ve tedavi başlangıcından 1 ay sonra transfüzyon gerektirdi. Hastamızın tedavisi halen sürmektedir. Hastalarımızın 3'ünde de rHu-Epo tedavisine rağmen transfüzyon ihtiyacı gözlemlendi. Ancak yaşamın ilk 0-12 aylık dönemi içinde uygulanan rHu-Epo tedavisinin transfüzyon sıklığını azalttığını gözledik.

HEREDİTER SFEROSİTOZLU OLGULARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

H. Gülen, A. Çevik, A. Erbay, G. Temir, İ. Karaca, C. Vergin.

Hematoloji -Onkoloji ve Çocuk Cerrahi`si Klinikleri, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastahkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Hereditör sferositoz, eritrosit membran iskeleti proteinlerinden sıklıkla ankirin ve spektrin fonksiyon bozukluğu ya da miktarlarında azalmaya bağlı olarak eritrosit membran deformabilitesinin kaybıyla karakterize kronik hemolitik bir anemidir. Konservatif tedavi yakla-

şimleri ile birlikte orta ve ağır formlarında splenektomi tedavi yöntemidir. Bu çalışmada bölümümüzde izlenen 3 ay-24 yaş arasında 24 erkek, 16 kız toplam 40 hastanın sonuçları verilmektedir. Semptomların başlama yaşı ortalama 5.6 ± 3.9 (3 ay-12 yaş) ve tanı aldıkları yaş 6.2 ± 4.1 (3 ay-13 yaş) idi. Tanıda 4 hastada (%10) yakınma yok iken, 22 hasta (% 55) solukluk-halsizlik, 6 hasta (%15) sarılık ve 8 hasta (%20) sarılık ve solukluk yakınmasıyla başvurmuşlardı. 10 hastanın (%25) yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi gördüğü, bunların ikisinde (%5) exchange transfüzyon yapıldığı saptandı. 19 hastada aile öyküsü pozitif idi. Tanıda fizik bakıda 33 hastada (%82.5) anemi, sarılık ve splenomegali birlikteliği, 2 hastada (%5) sadece anemi ve 4 hastada da (%10) splenomegali vardı. Bir hastada fiziki bulgu saptanmadı. Sekiz hastada (%20) safra taşı mevcuttu. Takiplerinde 18 hastaya (%45) total splenektomi yapıldı. Splenektomi yaşları ortalama 8.4 ± 2.7 (4- 13 yaş) idi. Orta-ağır hereditör sferositozlu olgularda tedavi yöntemi olan splenektominin en önemli sakıncası fagositik aktivite ve splenik B lenfositlerin kaybına bağlı enfeksiyonlara yatkınlıktır. Bu nedenle subtotal splenektomi, parsiyel splenik embolizasyon gibi yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Fakat bu metotlarda hafif-orta düzeyde hemolizin devamı ile birlikte, aplastik kriz, safra taşı ve kalan dokunun hiperplazi riski de hayat boyu sürmektedir. Olgularımızda splenektomi öncesi aşılama ve sonrasında penisilin profilaksisi ile herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

MATERNAL NÜTRİSYONEL VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNE BAĞLI İNFANTİL MEGALOBLASTİK ANEMİ VAKALARI:

C. Uçar, Ü. Çalışkan.

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Konya.

Maternal nütrisyonel vitamin B12 eksikliğine bağlı infantil megaloblastik anemi sıklıkla vejeteryan anne bebeklerinde görülmektedir. Burada ekonomik nedenlerle vejeteryan olan annelerin sütü ile beslenen, yeterli ek gıda alamayan, infantil dönemde megaloblastik anemi gelişen yedi vaka klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulmaktadır. Bu yedi vaka son altı ay içinde hastanemizde tanı almıştır. Hastaların başvuru şikayetleri çevre ile ilgisizlik, iştahsızlık, yürümeme, solukluk ve ateş olarak özetlenebilir. Öykülerinden annelerin uzun süredir et ve yumurta gibi hayvansal gıdaları

tüketmediği, bebeğin sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Hastaların fizik muayenelerinde altısında hepatomegali (2-5cm), üçünde splenomegali (1-6cm) tespit edildi. Vakaların yaşları 3ay18ay (ortalama 12ay), erkek/kız oranı 5/2 idi. Ortalama Hb düzeyi 5.6g/dl (4.3-8.6), ortalama Hct % 16.6 (12-25), ortalama BK sayısı 4529/mm³ (3100-5600), ortalama trombosit sayısı 61 000/mm³(23 000-92 000), ortalama MCV 98fl (89.4-114.0) idi. Vakaların vitamin B12 düzeyi beş vakada 100pg/ml`nin altında, iki vakada ise 196 ve 128pg/ml (normal düzeyi 200-800pg/ml), ortalama folik asit düzeyi 10.6ng/ml (0.59-17.7) (normal düzeyi (5ng/ml) bulundu. Üç hastada vitamin B12 eksikliğine ek olarak folik asit eksikliği de saptandı. Hastaların ortalama LDH düzeyi 2788U/L (463-5149) idi. Annelerin ortalama Hb 11.9g/dl (10.5-13.4), ortalama Hct % 33.8 (30.6-37.1), ortalama BK sayısı 6643/mm³ (4800-7800), ortalama trombosit sayısı 252 000/mm³(165 000-310 000), ortalama MCV 82.5fl (66-102.8) idi. Annelerin birinde vitamin B12 düzeyi 100pg/ml`nin altında, diğerlerinin ortalaması 175.8pg/ml (120-211) bulundu. Annelerin ortalama folik asit düzeyi 6.2ng/ml (4.37-9.54) idi. Hastaların kemik iliği aspirasyonlarında megaloblastik değişiklikler izlendi. Hiçbir hastada proteinüri tespit edilmedi. Bu bulgularla maternal nütrisyonel vitamin B12 eksikliğine bağlı infantil megaloblastik anemi tanısı alan hastalar ve annelerine intramusküler vitamin B12 tedavisi başlandı. Birkaç gün içinde klinik ve laboratuvar bulgularında dramatik bir düzelme gözlemlendi. Aileye vitamin B12 açısından zengin beslenme önerilerinde bulunuldu. Kısa süre içinde tanı alan bu yedi vaka, ülkemizde sosyoekonomik durumun iyi olmadığı yörelerde maternal vitamin B12 eksikliğine bağlı infantil megaloblastik anemi sıklığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Hayvansal gıdaları yeterince tüketmeyen annelerin infantlarında ek gıdaların zamanında başlanmaması ve uzun süre sadece anne sütü ile beslenme bu hastalık için risk oluşturmaktadır. Infantil dönemde pansitopeni ve hepatosplenomegali ile başvuran hastalarda anne ve bebeğe yönelik iyi bir beslenme öyküsü ile tanı konulabilir.

SOMATOSTATİN`NİN K567 HÜCRE SERİSİ VE KML`Lİ KEMİK İLİĞİNDE HÜCRE PROLİFERASYONUNA ETKİSİ (ÖN-ÇALIŞMA):

M. Çetiner¹, AM. Maurer², P. Bizargity², D. Argon¹, C Adıgüzel, E. Demiralp², M. Bayık¹.

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji¹ ve İmmünoloji² Bilim Dalı, İstanbul.

Somatostatin (SMS), santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal sistem, pankreas, tiroid ve immün sistem fonksiyonlarına etkili bir regülatuar peptiddir. Genel anlamda inhibitör etkili bir dekaeptit olan SMS`in hematopoetik sistem üzerine etkinliği tam bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar; SMS`in meme kanseri, pankreatik kanser, ve küçük hücreli akciğer karsinomunda antiproliferatif etkinliği olduğunu göstermektedir. Az sayıda çalışma; SMS`in multipl miyeloma, AML ve ALL hücreleri üzerinde de negatif regülatuar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, miyeloproliferatif hastalıklarda SMS`in proliferasyon üzerine etkinliğinin değerlendirildiği çalışma yoktur. Bu ön çalışmada, K562 hücre serisi ve yeni tanı konulan KML kemik iliği örneği kullanılarak, SMS`in farklı konsantrasyonlarda hücre proliferasyonu ve büyümesi (growth) üzerine etkisi test edildi. Hücreproliferasyonu MTT (3-4-5 dimetil tiyazol-2.5-difenil tetrazolyum bromid; tiyazol blue), hücre büyümesi ise metil sellüloz klonojenik hücre kültür yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda SMS`in proliferasyon ve hücre büyümesi üzerine net bir etkinliğinin olmadığı ve farklı dozlarla yanıtın belirgin değişmediği saptandı ve bu bulgunun olası nedenleri ve projenin devamında izlenmesi gereken yol tartışıldı.

METİLPREDNİSOLON İLE İNDÜKLENEN LÖSEMİK HÜCRE DİFERANSİYASYONU VE APOPTOZUNDA İNDÜKLENEBİLİR NİTRİKOKSİT SENTAZ`IN (iNOS) ROLÜ VARDIR:

N.Selvi, G.Saydam, F.Şahin, D.Taşkıran, F.Büyükkeçeci, S.B. Omay,

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

Nitrik oksid (NO), çoğu memeli hücresinde varolan ve sinyal iletiminde önemli role sahip bir moleküldür. Serbest oksijen ve su varlığında oldukça labildir ve çok hızlı bir şekilde nitrit ve nitrate dönüşür. NO sentezinde rol alan 3 farklı NO sentaz enzim grubu mevcuttur: endotelial NO sentaz (ec-NOS), nöronal NO sentaz (nNOS) ve indüklenebilen NO sentaz (iNOS). Son zamanlarda, NO`nun tümorigenezis ve apoptoz yollarında rolü üzerinde pek çok çalışma yapılmış olup, yüksek konsantrasyonda NO`nun ciddi

DNA hasarına neden olduğu ve ras gibi onkogenlerle etkileşerek hücre siklus değişikliklerine neden olduğu ortaya konmuştur. iNOS aktivitesindeki değişimin, inflamatuvar yanıt ve immun sistemde rol oynadığı bilinmektedir. Kronik lenfositik lösemi hücreleri ve denovo akut myelositer lösemi hücrelerinde, iNOS aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Grubumuz, daha önce yapmış olduğu çalışmalarda, HL 60 lösemi hücre hattında, metil prednisolonla indüklenmiş apoptozis ve farklılaşma sürecinde, serin/treonin protein fosfataz dinamiğindeki değişimleri ortaya koymuştur. Bu çalışmada; metil prednisolonla indüklenmiş HL 60 lösemik hücre farklılaşma ve apoptozunda iNOS ekspresyonu ve sitozolik iNOS aktivitesinin bir göstergesi olarak nitrit-nitrat düzeyindeki değişimin araştırılması planlanmıştır. HL 60 hücreleri, 24 saatlik zaman dilimlerinde 0.1 mM metil prednisolonla muamele edilmiş ve akabinde Griess metodu ile sitozolik nitrit-nitrat tayini ve Western Blott yöntemi ile iNOS ekspresyonundaki değişim araştırılmıştır. Sitozolik nitrit-nitrat düzeyinin, en fazla 48. saatte olmak üzere, zamana bağımlı şekilde azaldığı, ama iNOS ekspresyonunda bir değişiklik olmadığı gösterildi. Ekspresyonda azalma olmazken, farklılaşma ve apoptoz sürecinde, iNOS aktivitesindeki değişimin, enzim translokasyonuna bağlı olduğu düşünülmüş ve bundan sonraki aşamada, iNOS enzim aktivitesinin hücre içi kompartmanlardaki translokasyonunun araştırılması planlanmıştır.

ÇEŞİTLİ HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİN, ENDOTELİAL HÜCRE DİZİLERİNDEKİ VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖR (VEGF-R) EKSPRESYONLARINA ETKİSİ:

S. K. Toprak^{1,2}, M. Mirshahi², J. Soria², A. M. Faussat², S. Pasco², J-P Marie².

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Hematoloji BD Laboratuvarı, Ankara, Türkiye.

²INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Hôpital Hôtel Dieu, Paris, France.

Mevcut endotelial yapıdan ya da hemanjiyoblastlardan köken alan anjiyojenezin (neovaskülarizasyon), solit tümörlerde olduğu gibi, hematolojik malignitelerde de kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar, anjiyojenezde rol oynayan sitokinlerden, beş VEGF subtipi ile bunlara ilişkin üç reseptör

tipi belirlenmiştir (VEGF-R1, 2, 3). Bu reseptörlerden tip 1 ve 2'nin kemik iliği (Kİ) ile genel dolaşıma ait damar yapısında, tip 3'ün ise lenf sistemindeki endotelial hücrelerde eksprese olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, hastalardan (Kronik lenfositik lösemi) ve çeşitli malign hemopatik dizilerden elde edilen hücrelerin; "Human bone marrow endothelial cells" (HBMEC), "Human microvascular endothelial cells" (HMEC) ve "Human umbilical cord transformed endothelial cells" (ECV304) dizilerindeki VEGF-R ekspresyonlarına etkisi çalışılmıştır. Sıvı hücre kültürü, 25 cm²'lik flakonlarda; HBMEC, 10 ml M131 (%10 SVF, %5 büyüme faktörü, %1 l-glutamin, 100 U/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin içeren), HMEC ve ECV304 dizileri de 10 ml RPMI (%10 SVF, %1 l-glutamin, 100 U/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin içeren) içinde 1x10⁶ sayıda hücre eklenerek, 3/hafta değişimlerle yapılmıştır. Myelomatöz hücre dizileri, U266 ve XG1; 1x10⁶ hücre/ml RPMI sıvı hücre kültürü ortamında, benzer laboratuvar koşullarında çalışılmıştır. Hasta olgularından (KLL) elde edilen mononükleer hücreler ve U266, XG1 dizilerine ait hücreler, ayrı ayrı olmak üzere, 1x10⁶/ml konsantrasyonunda, serum veau foetal (SVF) içermeyen ortamda, 18 saat enkübe edilmişlerdir. Endotelial hücreler, eş konsantrasyonlarda olmak üzere, hastalardan elde edilen mononükleer ve kültür ortamından sağlanan myelomatöz hücrelerle 18 saatlik kokültürün (SVF eklenmeksizin) ardından "accutase" yardımıyla toplanarak fikse edilmişlerdir - soğuk ortamda -. PBS ile yıkanan hücreler, spesifik monoklonal antikolar [anti-VEGF-reseptör antikoru (antiVEGF-R1,2,3; Amersham, UK) ve ardından biotinle işaretli ikincil antikor] ile işaretlenmiş ve devamında "streptavidine fluoresceine" ile bağlanmışlardır. Nicel analizler, akım sitometrisinde CellQuest programı kullanılarak yapılmıştır. Aynı koşullar altında, HBMEC, HMEC ve ECV304 dizilerinin her birinde, farklı oranlarda da olsa her üç tip VEGF reseptörü belirlenmiştir (Tablo 1). Myelomatöz hücrelerden elde edilen "surnageant" ile kültüre edilmiş endotelial hücrelerdeki (HBMEC dizisi) VEGF reseptörü ekspresyonları tablo 2'de sunulmuştur. KLL hasta örneklerinden elde edilen mononükleer hücrelerin "surnageant"ıyla kültüre edilen endotelial hücrelerdeki VEGF-R ekspresyonlarının incelenmesi ile iki farklı patern tespit edilmiştir. Örneklerin %60'ında eksprese olan her üç tip VEGF reseptör sayısı kontrole göre belirgin azalırken, %40'ında kontrolden daha farklı bulunmamıştır. Araştırmamızda; lenfanjiyojenezde rol oynayan VEGF-R3 ekspresyonunun, literatür verilerinin aksine, Kİ endotel hücrelerinde de saptanması; vasküler permeabilite artışı ve endotelial proliferasyondan sorumlu tutulan VEGF-R2'nin

her üç tip endotelial dizide bulunmasına karşılık özellikle umbilikal kord hücrelerinde yüksek saptanması dikkat çekicidir. Endotelial hücrelerin migrasyonunda birincil rol oynadığı bildirilen VEGF-R1 ise umbilikal kord ve mikrosirkülasyona ait endotelial dizilerde daha sık gözlenmiştir. Myelomatöz hücrelerin "surnageant" larının etkisi incelendiğinde ise: VEGF-R2 ekspresyonundaki değişikliklerin sınırlı kalmasına karşılık R1 ve R3'deki artış dikkat çekmiştir. Az sayıda çalışılan KLL örneklerine karşın, karşımıza çıkan iki patern, bu hastalık grubunda eksprese edilen anjiyojenetik etkenler açısından farklı genotipik özellikler olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler, olgu ve çalışma sayısının artırılmasıyla VEGF reseptör ekspresyonları hakkında daha geniş bilgilere sahip olabileceğimiz, antianjiyojenetik tedavi alanında ileriki çalışmalarımıza temel teşkil etmektedir. #Image14.jpg#

KEMOTERAPİYE BAĞLI NÖTROPENİDE PLAZMA SİTOKİNLERİNİN KÖK HÜCRE ADHEZYONU VE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİLERİ:

E. Ovalı¹, S. Ratip², M. Yılmaz¹, M. Bayık².

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul.

Kemoterapiye bağlı nötropenilerde iyileşme fazında CD34+ kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana mobilize olduğu bilinmektedir. Kök hücrenin kemik iliğinden periferik kana mobilizasyonu; adhesyon molekülleri, ekstraselüler stromal matriks molekülleri ve sitokinlerin rol aldığı kompleks bir süreçtir. Ancak bu süreçte rol alan mekanizmalar günümüzde henüz tam olarak bilinmemektedir. Amaç:Bu çalışmada nötropeni öncesi dönem, nötropeni dönemi ve nötropeni sonrası dönemde hastalardan alınan plazma örneklerinin CD34+ kök hücre adhezyonuna etkisi ve sitokinlerin buradaki buradaki rolünün araştırılması. Metod:Klinik olarak remisyonda olan 9 hastadan nötropeni öncesi, nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde plazma örnekleri alındı. Birinci basamakta sağlıklı donörlerden alınan kemik iliği aspirasyon numunelerinden Ficoll density gradient yöntemi ile mononükleer hücreler izole edildi. İzole edilen mononükleer hücreler fibronektin ve laminin ile kaplı kuyucuklarda daha önce hastalardan elde

edilen plazma örnekleri ile enkübe edildikten sonra antiCD34+ hücrelerin adhezyon oranları hesaplandı. İkinci aşamada hastalardan nötropeni öncesi, nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde elde edilen plazma örnekleri ile enkübe edilen mononükleer hücrelerde, akım sitometri ile CD34+ hücrelerde CD49d, CD49e ve CD11a ekspresyonu değerlendirildi. Üçüncü aşamada; her bir hastadan nötropeni öncesi, nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde elde edilen plazma örneklerinde Stem cell faktör (SCF), Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), Granülosit-Makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin-3 (IL-3) seviyeleri ölçüldü. Son aşamada ise sağlıklı donörlerin kemik iliğinden elde edilen CD34+ kök hücreler serum free kültür ortamında G-CSF, GM-CSF IL-3 ile enkübe edilerek; CD49d, CD49e ve CD11a ekspresyonları akım sitometri ile değerlendirildi. Sonuçlar: Nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde elde edilen plazma örnekleri ile enkübe edilen CD34+ hücrelerin laminin ve fibronektine adhezyonun; postnötropenik dönemde elde edilen plazma örnekleri ile enkübe edilenlere göre azaldığı tesbit edildi. Postnötropenik plazma örnekleri ile enkübe edilen CD34+ hücrelerde CD49d, CD49e ve CD11a ekspresyonu anlamlı oranda azaldı. Plazma G-CSF, GM-CSF ve IL-3 seviyeleri nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde anlamlı oranda yüksek iken SCF seviyeleri arasında önemli bir fark yoktu. Sitokinlerin direk CD34+ hücreler üzerine olan etkisi test edildiğinde G-CSF'in CD49a ekspresyonunu, GM-CSF'in CD11a ekspresyonunu anlamlı oranda azalttığı; IL-3'ün ise adhezyon molekülleri üzerine bir etkisinin olmadığı saptandı. Tartışma:Kemoterapiye bağlı nötropeniye takiben kök hücre adhezyonunun azalması, onun periferik kana mobilizasyonuna yol açar. Bu çalışmada nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde hastalardan elde edilen plazma örneklerinin CD34+ kök hücrelerin adhezyonunu ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azalttığını saptadık. Bu sonuçlar nötropeni ve nötropeni sonrası dönemde plazma endojen G-CSF ve GM-CSF seviyelerindeki artışın adhezyon moleküllerinde azalmaya ve kök hücre mobilizasyonuna neden olabileceğini düşündürmektedir.

TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (Tİ-GVHD) (2 olgu nedeniyle):

S. Paydaş, Ö. Akın Oto, Y. Taşova, B. Soydaş, A. Taş, Ö. Güngör.

Transfüzyon ilişkili Graft Versus Host Hastalığı nispeten seyrek rastlanan, mortalitesi tüm tedavi modalitelerine rağmen halen çok yüksek olan, buna karşın profilaksisi mümkün bir klinik tablodur. Temel fizyopatolojik mekanizma, dolaşımdan elimine edilemeyen immunkompetan donör lenfositlerin, proliferere olarak, konakçıda doku hasarı yaratmasıdır. Allo transplantasyon sonrası ortaya çıkan Graft Versus Host reaksiyonuna benzer ancak farklı olarak Tİ-GVHD`de kemik iliği hipoplazisi vardır. Klinikte ateş, ishal, cilt döküntüleri vardır. Pansitopeni ve transaminaz yüksekliği sıklıkla rastlanan laboratuvar anormallikleridir. Tedavi çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlanır. Yüksek doz steroid, OKT-3 ve siklosporin en çok kullanılan tedavi seçenekleridir. Bu yazıda kliniğimizde takip ettiğimiz, klinik ve histopatolojik bulgular ışığında Tİ-GVHD olduğunu düşündüğümüz iki hastayı takdim ediyoruz. Hastalardan ilki Medulloblastoma diğeri ise Benign Prostat Hiperplazisi nedeniyle peroperatif kan transfüzyonu yapılan ve sonrasında pansitopeni, ateş, ishal ve cilt döküntüleri gelişen iki hastaydı. Medulloblastomalı hasta spesifik tedavi almadan yalnızca destek tedavisiyle düzelirken diğeri hasta geniş spektrumlu antibiyoterapi ve yüksek doz steroid tedavisine rağmen sepsis nedeniyle kaybedildi. Yukarıda söz edilen klinik bulguları olan hastalarda bu tablo düşünülmeli, transfüzyon öyküsü sorgulanmalı, özellikle sepsis gibi prezente olan olgularda dikkat edilmelidir.

İBNİ SİNA HASTANESİ KAN MERKEZİ CROSSMATCH / TRANSFÜZYON ORANI:

Ö. Arslan, E. Gürlevik, Ş. Yıldırıncı, K. Bilkay.

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

Gereksiz her istem sonucu, cross-match yapılarak hazırlanan kan komponenti raf ömründen belli bir süreyi kaybetmektedir. Kan merkezlerinin efektif çalışabilirliğinde cross-match yapılan ürün miktarının transfüze edilene oranı önemlidir. Bu oran, hastane için uygun kan kullanımının ve klinisyen-kan merkezi iletişiminin en iyi göstergesidir. Uluslararası kan merkezleri standartlarına göre cross-match / transfüzyon (C / T) oranının <2 olması istenir. Bu çalışmada A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi Kan Merkezi`nde 01.01.2002 ile

30.06.2002 tarihleri arasındaki altı aylık dönemde yapılan cross-match ve transfüzyon sayıları Hemosoft Kan Bankası Bilgi Yönetim Sistemi (Versiyon 2.0) kullanılarak çıkarılmıştır (Tablo 1).#Image13.jpg# Aynı dönemdeki hızlı cross-match sayısı 11432, tam cross-match sayısı 513 olmak üzere toplam 11945`tir. Kan merkezimizde 01.01.2002- 30.06.2002 tarihleri arasındaki C / T oranı 1.516 (11945 / 7878) olarak bulunmuştur. Bu oran kan merkezlerinin efektif çalışma göstergesi olan <2 standardına uymaktadır.

YILAN VE AKREP SOKMALARINDA HASTALARDA GÖRÜLEN HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR VE KLİNİK SEYİR:

E. Kaya, K. Çıkım, İ. Kuku, H. Şavlı, İ. Aydoğdu.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Klinikleri, Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya.

Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde özellikle yaz aylarında yılan ve akrep sokmaları artmaktadır. Bölgemizde vipera raddei cinsi (Ağrı Engereği) sık görülür. Bu sokmalara bağlı erken dönemde; ısırık yerinde ağrı, kızarıklık, ödem, 4. saat ile 1 hafta sonrasına kadar olan geç dönemde ise kusma, hipotansiyon, böbrek kan akımında azalma, hemoraji ve hemoliz meydana gelebilir. Son bir yıl içinde beş yılan, beşde akrep sokması ile hastanemize başvuran toplam 10 hastanın klinik seyirleri ve komplikasyonları incelendi. Hastaların 5`i kadın, 5`i erkekti. Yaş ortalaması 43,70 ± 17,71 (18-70) idi. İlk başvuru anında ve takiplerinde; lezyon özellikleri (ısırık izi, vezikül, peteşi, ekimoz), sistemik bulguları (bulantı, kusma, terleme, taşikardi, taşipne), nöromotor bulguları (ağrı, kuvvet kaybı, baygınlık hissi, parestezi, fasikülasyon), rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri incelendi. Hastaların geliş anındaki cilt lezyonları; 7 hastada ısırık izi, 7 hastada peteşi, ekimoz, 1 hastada vezikül mevcuttu. Sistemik belirtiler 4 hastada saptandı. Nöromotor bulgular; ısırılan bölgede ağrı, kuvvet kaybı bütün hastalarda olmakla beraber baygınlık hissi ve parestezi 3 hastada, fasikülasyon ise 1 hastada görüldü. Laboratuvar değerlerinde, özellikle yılan sokmalarında, başvuru anındaki hemoglobin ve hematokrit değerleri 3 hastada 4. günde, 2 hastada 7. günde düşme gösterdi. Periferik yayma ve retikülosit değerleri ile doğrulanan hemoliz saptandı. 2 hastaya eritrosit transfüzyonu, 4 hastaya PT, aPTT değerlerinde yükseklik nedeniyle taze donmuş plazma desteği sağlandı. 2 hastada ısırık

lan alt ekstremitelerde kompartman sendromu gelişti ve fasyotomi işlemini takiben amputasyona gerek duyuldu. Bu hastalara başvurdukları ilk merkezlerde antivenom uygulanmıştı. Yılan sokmalarında daha belirgin olmak üzere ilerleyen günlerde (bizim olgularda en erken 4., en geç 7. günde) hemoliz meydana gelmişti ve transfüzyon desteğine ihtiyaç olmuştu. Isırılan bölgede lezyonun özelliğine göre nekrozdan başlayıp kompartman sendromuna kadar giden değişiklikler olabilmektedir. Literatürde bu vakalarda meydana gelen komplikasyonlar belirtilmesine rağmen, takip süreleri bilinmemektedir. Vaka sayımız az olmasına rağmen yılan ve akrep sokmalarında anti-venom uygulanmasını takiben hastaların bir hafta süre ile takip edilmesi olası komplikasyonların erken tedavisi açısından önemli gibi görülmektedir.

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI GÖRÜLEN STEROİDE REFRAKTER VEYA BAĞIMLI KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE MİKOFENOLAT MOFETİLİN ETKİNLİĞİ:

E. Akçağlayan Soydan, M. Arat, P.Topçuoğlu, M. Özcan, Ö. Arslan, R. İdilman, G. Gürman, M. Beksaç, H. Akan, O. İlhan.

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

Sistemik ve topikal kortikosteroidler ve kalsineurin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) halen güncel ilk adım tedavi seçenekleridir. Fakat her iki ajanında immunkompromize konakçıda yarattığı yan etkiler alternatif immünsüpresiflerin araştırılmasına yol açmıştır. Mikofenolat mofetil (MMF) T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eden alternatif bir immünsüpresif ajandır. Solid tümör rejeksiyonunda görülen etkinliği nedeni ile kullanım sıklığı artan bu ajan, hem ablatif ve özellikle nonmiyeloablatif hazırlık rejimlerinde GVHH profikasisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu retrospektif çalışmada allojeneik hematopoetik hücre transplantasyonu (AHHT) sonrası kronik graft versus host hastalığı (KGVHH) gelişmiş olan olgularda, MMF etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektedir. Ağustos 1998 ile Aralık 2002 tarihleri arasında merkezimizde HLA tam uyumlu kardeş vericisinden AHHT yapılmış ve

KGVHH gelişmiş 70 olgudan siklosporin ve metilprednizolon ile yanıt alınamamış veya doz azaltılmaya ile nüks saptanmış 21 olgu çalışmaya alınmıştır. MMF 15mg/kg/gün (Total 2-3gr/gün, po) dozda başlanmış ve median 9 (4-21) ay diğer immünsüpresiflerle kombine olarak kullanılmıştır. Hastaların ortanca yaşı 37, (9-48) tanıları AML (8), KML (12) ve MM (1) idi. Yalnızca karaciğer tutulumu olan iki hasta dışında tüm olgularda biyopsi ile gösterilmiş yaygın KGVHH bulunmaktaydı. Sklerodermatoz tipte yaygın cilt tutulumu olan 6 hasta dışında diğer hastalarda MMF ile yeterli GVHH kontrolü sağlanmış ve kullanılan immünsüpresif dozları azaltılarak kesilebilmiştir. Diğer hastalara ek sklerotik cilt GVHH'li olgulara ek olarak ekstrakorporeal fotoimmunoterapi uygulanmıştır. MMF kullanımına bağlı medüller toksisite izlenmemiş ve bir hastada diare dışında ilaç dozunun azaltılmasına veya ilacın kesilmesine neden olacak ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. MMF yaygın KGVHH olan AHKH alıcılarında diğer immünsüpresif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir yan etki profili düşük ve etkin bir ajan olarak göze çarpmaktadır.

ÇOK KAN TRANSFÜZYONU ALAN HASTALARDA ERİTROSİT YAŞAM SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

I. Kaygusuz¹, M. Sönmezoğlu¹, T. Öneş², F. Dede², M. Çetiner¹, S. Aktaş¹, TY Erdil², M. Bayık¹.

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı ve Nükleer Tıp² Ana Bilim Dalı, İstanbul.

Sık kan transfüzyonu uygulanan hastalarda izlenen alloimmünizasyon önemli bir sorundur. Ayrıca hastanın serumundaki alloantikörlerin, transfüze edilen eritrosit antijenleriyle etkileşimi de eritrosit yaşam süresinde kısaltmaya yol açabilmektedir. Kronik kan transfüzyonu alan hastalarda alloantikör gelişimi yanında splenomegali, eşlik eden mikroanjiopatik hemoliz, kanama, transfüze edilen eritrositlerin yaşı, cinsiyet gibi başka faktörler de eritrosit yaşam süresini etkilemektedir. Bu çalışmada çok kan transfüzyonu uygulanan hastalarda eritrosit yaşam süresine etkili faktörlerin araştırılması hedeflendi. Çalışmaya; MDS, KLL, KML, AML, ALL, aplastik anemi ve talasemi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı olan ve son 6 ay içinde 5 veya daha fazla sayıda transfüzyon uygulanan hastalar alındı. Her hastanın serum ferritin düzeyi ve ultrasonografik olarak dalak boyutları belirlendi. Eritrosit yaşam süresini etkileyebilecek faktörler değerlendirildi.

Alloantikör taraması için uygun kan örneğinin alınmasının ardından hastalara Cr-51 ile işaretlenmiş eritrositler transfüze edildi ve belirli aralıklarla alınan kan örneklerinde Cr'un radyoaktivite ölçümü yapılarak T50 süresi 21 gün takip edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba hematolojik maligniteler, aplastik anemi, ikinci gruba ise immün fonksiyonları normal olan talasemi hastaları alındı. Tüm hastalarda alloantikör gelişme oranı % 10,71 idi. Üç hastada anti-D, anti-E ve anti-Kpa antikörleri bulundu. İlk grupta 8 hastanın T50 değeri kısalmış bulundu. Bu hastalardan birinde allo-antikör gelişimi saptandı. İkinci grupta ise tüm hastaların, antikörgeliştirenlerde dahil olmak üzere T50 süreleri normaldi. Tüm hastalarda antikör gelişimi ile T50 süresi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki gösterilemedi (p:0,652). Yaş, cinsiyet, dalak büyüklüğü ve ferritin düzeyinin T50 süresi üzerine önemli bir etkisi olmadığı izlendi. Verilen kanların yaşı ile T50 süresi arasında ters bir korelasyon mevcuttu. (korelasyon katsayısı: - 0,2778). Her iki grubun T50 süreleri karşılaştırıldığında da aradaki fark anlamlıydı (p: 0,0251). Sonuçlar, transfüzyon bağımlı hastalarda, transfüze edilen kanın in vivo "survival"ı üzerindeki en belirleyici faktörün transfüze edilen kanın yaşı olduğunu ortaya koymaktadır.

PERİFERİK KAN KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HEMOGLOBİNOPATİ OLGULARINDA MİKST KİMERİZM VE DEMİR YÜKÜ İZLEMLERİ:

O. A. Küpesiz, S.B. Karaüzüm, O. Dursun, V. Hazar, M. A. Yeşilipek.

Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

Hemoglobinopatilerde bugün için tek kesin tedavi yönteminin hematopoetik kök hücre transplantasyonu olduğu bilinmektedir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Ağustos1998 ve Eylül-2002 tarihleri arasında 22 beta talasemili ve bir Sbtalasemili olguya allojeneik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Donör ve alıcı arasında cinsiyet farklılığı olan 9 olguda transplantasyon sonrası dönemde FISH (fluoresan in situ hibridizasyon) yöntemi ile kimerizm araştırılmıştır. Dört olguda %100 donör hücresi tespit edilirken, dört olguda ise %98 ile %17 arasında değişen donör hücresi bulundu. Bir olguda ise %100 kendi hücresi tespit edilerek greft yetersizliği olarak

değerlendirildi. Üç olguya donör lenfosit infüzyonu (DLİ) uygulandı. Mikst kimerizm gözlenen bir hastada %17 oranında donör hücresi olmasına rağmen Hb düzeyi 8.8gr/dl üzerinde seyretti. DLİ'ni takiben son değerlendirilmesinde %54 donör hücresi tespit edilen bu olgu halen transfüzyon gereksinimi olmaksızın izlenmektedir. Hemoglobinopatili hastalarda hematopoetik kök hücre transplantasyon sonrası dönemde yüksek demir yükü prognozu olumsuz etkilemektedir. Ayrıca bu hasta grubunda gelişen mikst kimerizmin klinik seyir üzerindeki etkisi önemlidir. Hemoglobinopatili hastalarda transplant sonrası önemli sorunlardan biri olan demir yükünün azaltılmasına yönelik tüm hastalarımıza transplant sonrasıbirinci yıl sonunda şelasyon tedavisine tekrar başlanmaktadır. Ferritin düzeyi 8000ng/ml ve 16000ng/ml olan iki hastamızda desferoksamin tedavisine ek olarak düzenli flebotomi (6ml/kg/seans, 2-4 hafta ara ile) uygulanmıştır. Hemoglobinopatili hastalarda transplant sonrasidönemde engraftmanın takibi ve demir yükünü azaltmaya yönelik tedaviler prognozu belirleyen en önemli uygulamalar olduğu kanısındayız.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DONÖR KAYNAKLI HÜCRELERİN ALICI KARACİĞERİNDE ENDOTELYAL REPOPULASYONU:

R. İdilman, M. Arat, ²A. Tükün, ²E. Erden, ¹E. Soydan, ¹P. Topcuoğlu, I. Kuzu, İ. Soykan, M. Törüner, S. Karayalçın, A. Özden, H. Akan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı , Ankara.

Somatik kök hücreler multipotent doku kök hücre farklılaşma özelliğine sahip hücreler olup, bu hücrelerin genel özellikleri, kemik iliğindeki hematopoetik hücreler ve intestinal mukoza epitelyal hücreleri gibi, devamlı proliferasyon ve yüksek turnover aktivitesine sahip dokulara farklılaşmasıdır. Seks uygunsuzluğu olan allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyon alıcılarında, kök hücre nakli sonrası ortaya çıkan karaciğer hasarında, donör kaynaklı hematopoetik hücrelerin etkinliğinin gösterilmesidir. Haziran 1994 ile Haziran 2001 yılları arasında, allogeneik periferik kök hücre nakli olan, seks uyumsuz ve karaciğer sınırlı kronik GVHH olan dört alıcının (3 erkek, 1 kadın) karaciğer biyopsi örnekleri çalışıldı. Bu biyopsi örneklerinde in-situ

hibridizasyon (FISH) yöntemi ile X (DXZ1, Oncor P5060-B, D) ve Y (DYZ3, Oncor P5065-B,D) sentromerleri gösterildi. Aynı slaytlarda endotel hücre tayini Faktör VIII (1/30, Signet Pathology Systems Inc., Dedham, MA-USA) immunhistokimyasal boyaması yapıldı. FISH yöntemi ile üç kadın alıcının karaciğer biyopsi örneklerinde, endotel hücrelerinin bazılarında (ortalama %12), Y kromozom göstergesi olan, kırmızı nükleer spotlar gözlenirken, bu spotlar hepatositlerde gözlenmedi. Diğer taraftan bir erkek alıcının karaciğer biyopsi örneğinde, bazı endotel hücrelerinde (%14) Y kromozom göstergesi olan yeşil nükleer spotlar izlenmedi. Alıcı dokusuna göre, farklı nükleer spotlar gösteren bu hücrelerin Faktör VIII immunhistokimyasal boyaması pozitif saptandı. Yapılan bu insan kaynaklı ilk pilot çalışma sonucuna göre, allojeneik kök hücre nakli sonrası, alıcıda dolaşan kök hücrelerin, olası karaciğer doku hasarını takiben, karaciğerde endotelial hücrelere farklılaşabileceği ileri sürülebilir.

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI ERİTROSİT ANTİJENLERİNİN PROFİLİ:

İ. Yıldırım, Ö. Arslan, Y. Özer, M. Arat, E. Soydan, P. Topçuoğlu, H. Akan.

Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, KİT Ünitesi ve Kan Merkezi, Ankara.

Allogeneik kök hücre transplantasyonu (AKHT) sonrası engraftman ve kimerizmin saptanması amacıyla donör ve hasta eritrosit antijenleri arasındaki farklılığın takip edilmesi 1980'li yıllardan beri kullanılan bir metottür. Bu çalışmada AKHT uygulanan 31 hasta ve donördeki eritrosit antijen farklılıkları engraftmanın takibi amacıyla değerlendirildi. Major ABO kan grubu antijenlerine ilave olarak 8 minör kan grubuna ait 21 farklı eritrosit antijeni (C, c, E, e, Fya, Fyb, jka, jkb, K, k, Lea, Leb, M, N, S, s ve P) takip edildi. Donör ve hastanın tüm bu antijenleri kök hücre transplantasyonu öncesinde tanımlandı. Donörde olan ve hastada olamaya veya hastada olup donörde olmayan antijenler yardımı ile engraftman tanımlanmaya çalışıldı. Peri ve post transplant dönemde yapılan transfüzyonlarda engraftman için takip edilen bu eritrosit antijenleri dikkate alındı. Transplant öncesi son 3 aylık dönemde RBC transfüzyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 20 (%64.5) hastada ABO identik, 8 hastada (%25.8) ABO minör uygunsuz ve 3 hastada (%9.7)

ise ABO majör uygunsuz transplantasyon uygulandı. 13 hastada kemik iliği, 18 hastada periferik kaynaklı kök hücreler ile transplantasyon gerçekleştirildi. Uygun antijen gözetilmeden transfüzyon yapılan bir hasta ile transplant sonrası dönemde relaps gösteren diğer hasta çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 29 hasta transplant sonrası ortalama 12 (6-16) ay takip edildi. Median eritrosit antijeni engraftmanı 35 (28-70), retikülosit engraftmanı ise 18.6 (12-50) günde gerçekleşti. Üç hastada ise eritrosit antijeni ve retikülosit engraftmanı aynı günlerde oldu (+14, +14, +28gün). Transplanttan 30 gün sonra hastaların %65'inde donör tipi eritrosit antijeni ekspresyonu gözlemlendi. Periferik kök hücre transplantasyonu uygulanan grupta eritrosit antijeni ve retikülosit engraftmanı kemik iliği grubuna göre çok daha erken oldu. Hastaların eritrosit antijenleri ise median 80 (21-130) inci günde kayboldu. Donör kaynaklı eritrosit antijenlerinin saptanması, hasta kaynaklı eritrosit antijenlerinin kaybolmasından çok daha çabuk olarak gözlemlendi (p=0.0001). Tabloda transplant sonrası eritrosit antijenlerinin görülme ve kaybolma günleri gösterilmiştir. En erken saptanan donör tipi eritrosit antijenlerinin Rh ve KIDD grubundan olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak eritrosit antijenleri kimerizmin saptanmasında ve engraftmanın takibinde kullanılacak basit ve ucuz bir parametredir. #Image12.jpg#

ÇOCUKLARDA PERİFERİK KAN KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:

¹M. A.Yeşilipek, ¹O. A. Küpesiz, ¹V. Hazar, ¹A.Kızılörs, ²A.Uğuz, ³A.Aslan, ²O.Yeğin.

¹Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, ²Pediyatrik İmmünoloji Bilim Dalı, ³Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

Günümüzde birçok uygulama alanı olan hematopoetik kök hücre transplantasyonunda kemik iliğine alternatif hücre kaynağı olarak periferik kandan mobilizasyon ile elde edilen kök hücrelerin kullanımı çocukluk çağı yaş grubunda gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada ünitemizde periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) uyguladığımız 46 hasta sunulmaktadır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Haziran 1998 - Ağustos 2002 tarihleri arasında 36 hastaya allojeneik (20 kız ve 16 erkek), 10 hastaya otolog (2 kız ve 8 erkek) olmak üzere top-

lam 46 PKHT`nu yapılmıştır. Hastaların yaşları allojeneik grupta 1-15 arasında ortanca yaş 5, otolog grupta ise 2 ile 13 arasında ortanca 6 idi. Allojeneik PKHT hasta grubunda 23 hemoglobinopati, 4 Fanconi AA, 4 ALL, 3 Aplastik anemi, 1 Amegakaryositik trombositopeni, 1 MDS`li olgu, otolog PKHT hasta grubunda ise 4 Nöroblastom, 2 NHL, 2 AML, 1 Rabdomyosarkom, 1 Germ hücre karsinomlu olgu bulunmaktadır. Allojeneik grupta 29 hastanın donörü HLA tam uyumlu kardeş, 5 hastada ise tam uyumlu anne-baba 2 hastada ise 1 antijen uyumsuz anne-babaydı. Allojeneik grupta mobilizasyon amacıyla donörlere 5 µg/kg/gün G-CSF 5 gün verilerek 5. gün kök hücre aferez işlemi yapıldı. Yeterli hücre toplanamayanlarda 6. ve 7. günlerde de aferez tekrarlandı. Otolog grupta ise mobilizasyon için hastalara 3 gr/m2 siklofosamid i.v. uygulandı. Lökopenik dönemde 5 µg/kg/gün G-CSF başlanarak beyaz küre sayısı 10002000/mm³ e yükselince lökofereze başlandı. Allojeneik PKHT hastalarında verilen mononükleer hücre ve CD34+ hücre ortanca değerleri sırasıyla 7.45x10⁸ (4.2715.7x10⁸) ve 4.23x10⁶ (1.1-29.44x10⁶), otolog grupta ise 4.2x10⁸ (3.2-5.9x10⁸) ve 1.43x10⁶ (0.2-2.15x10⁶) bulundu. Allojeneik grupta nötrofil ve trombosit engraftmenti ortanca değerleri sırasıyla 12. ve 18., otolog hastalarında ise 13. ve 16. gündü. Akut GVHH 3 olguda grade IV, 4 olguda da grade I-II düzeyindeydi. Sınırlı kronik GVHH ise 4 hastamızda gözlemlendi. Bir hastada VOH, 1 hastada HÜS ve bir olguda da ABO uygunsuzluğuna sekonder ağır hemoliz gözlemlendi. Bir Aplastik anemi ve bir de talasemili olguda greft reddi gözlemlendi. Transplant sonrası ilk 100 günde 3 olgu kaybedildi (TRM %6.52). Allojeneik grupta genel sağkalım %81 ve hastaliksız sağkalım %75 bulundu. Otolog grupta ise 8 hastada izlemde relaps gelişti. Çocukluk çağı hasta grubunda kısa süreli G-CSF mobilizasyonu ile periferik kandan elde edilen hematopoetik kök hücreler kemik iliği kaynağına alternatif olarak güvenli ve kolay uygulanabilen bir seçenek oluşturmaktadır. Ancak yöntemin güvenilirliği ve etkinliğinin belirlenmesi için geniş çalışmalar gereklidir.

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖNEMLİ BİR RELAPS DIŞI GEÇ MORTALİTE NEDENİ: BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS:

M. Arat, Ö. Özdemir Kumbasar*, M. Beksaç, O. İlhan, D. Alper*, H. Koç, H. Akan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD Kök Hücre Nakli Ünitesi ve Göğüs Hastalıkları ABD*, Ankara

Respiratuvar komplikasyonlar allojeneik transplant alıcılarının %40-60`ını etkilemekte ve halen önemli bir geç relaps dışı morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Obstrüktif hava yolu hastalığı nakil sonrası bronşiolitis obliterans (BO) gelişmiş olguların % 2-13`ünde gözlenir. Nakil sonrası genelde 6-12. aylarda ortaya çıkar ve and sıklıkla kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) ile birliktelik gösterir. Merkezimizde 1995-2001 yılları arasında 251 değişik hematolojik malinitelere sahip hastaya HLA doku grubu tam uyumlu kardeş vericisinden allojeneik hematopoietikhücre nakli (AHHN) yapılmıştır. Bu olgularda ortaya çıkan BO olguları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hazırlık rejimleri ağırlıklı olarak endoksan tabanlı olup, GHVD profilaksisi için kısa dönem metotreksat ve siklosporin kullanılmıştır. On iki (8 K/4E) hastaya AHHN sonrası BO tanısı konmuştur (kümülatif insidans %4,7). Transplant sırasında ortanca yaş 32,5 dur. Hastaların en sık yakınması efor dispnesi ve prodüktif olmayan öksürüktü. Nakilden yakınmaların başlamasına kadar geçen medyan süre 6 aydır ve tüm hastalarda eş zamanlıkronik GVHH`da gelişmiştir. Pulmoner fonksiyon testlerinde hem obstrüktif pattern hem de difüzyon defekti izlenmiştir. Ek olarak yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlıtomografisinde bronşiyal dilatasyon ve hava hapsi gözlenmiştir. Tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonlarıbu hastalarda sık görülen bir durum olup hastaların difüzyon kaybının ilerleyici artışına ve sık hastaneye kabul edilmesine yol açmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda sistemik kortikosteroid, inhaler steroid ve bronkodilatör tedavi ile parsiyel yanıt elde edilmiştir. Üç olgu medyan +36 aylarda hematolojik hastalıklarından tam remisyondaiken ilerleyici solunum yetmezliği nedeni ile kaybedilmişlerdir. BO ve BO gözlenmeyen grup benzer nakil öncesi ve nakil sonrası özellikler (tanılar, nakil öncesi durum, kök hücre kaynağı ve kronik ve akut GVHH sıklığı) göstermişlerdir. BO grubunda hiçbir hastada relaps gözlenmemiştir. BO ve BO gözlenmeyen hastalarda ortanca sağ kalım sırasıyla 16,5 ve 33,5 aydır. Aralarında Kaplan Meier sağ kalım eğrileri kullanılarak log-rank yöntemi ile yapılan analizde sağ kalım açısından farklılık saptanmamıştır (p=0.29). BO relaps dışı önemli bir geç tip morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen hem tanısı hem de tedavisi hem güç hem de tartışmalı ve değişkendir. Hastaların respiratuvar yakınmaları fonksiyonel olarak da değerlendirilmeli ve BO olgularında inhaler kortikosteroidlerin profilaktik veya terapötik önemini ortaya koyabileceğimiz randomize

prospektif kontrollü çalışmalar planlanmalıdır. BO diğer serilerde de vurgulandığı gibi kendi transplant serimizde de halen tedavi sonucunu öngöremediğimiz sıklıkla fatal seyir gösterebilen ve yaşam kalitesini bozan bir komplikasyondur.

ÇOCUKLUK ÇAĞI VİSERAL LEİSHMANİASİS: KLİNİK, HEMATOLOJİK BULGULARI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI:

E. Çomak¹, N.Oğuz², N. Balta², R. Coşan², C. Karadoğan², B. Tunç¹, İ. Ergürhan İlhan¹, D. Canatan¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Isparta.

²Antalya Devlet Hastanesi, Talasemi Merkezi, Antalya.

GİRİŞ: Viseral leishmaniasis (VL), leishmania grubundan protozoonların neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Leishmania, genelde köpek ve küçük kemiricilere yerleşen ve dışı flebotomlar tarafından insana aktarılan, zorunlu hücre içi parazitlerdir. Hastalık spektrumu asemptomatik enfeksiyondan kala-azar ve yaşamı tehdit eden hemofagositik sendroma kadar değişir. Ülkemizde Akdeniz ve Ege bölgesinde endemik, diğer yerlerde ise sporadik olarak özellikle de kırsal bölgelerde görülmektedir. **AMAÇ:** 1995-2002 yılları arasında Antalya Devlet Hastanesi ve SDÜ Tıp Fakültesi Pediatri ABD`da izlenen VL`li olguların, epidemiyolojik, klinik özelliklerini, hematolojik bulgularını ve tedavi yanıtlarını gözden geçirmektir. **METOD:** Her iki merkeze başvuran 21 olgunun 9`u kız 12`si erkek, yaş dağılımı 1-6 ve ortalaması 3,35±1,96 yaştı. **SONUÇLAR:** Olguların geldikleri yerler incelendiğinde; 11`i Antalya`nın doğusundan (%55), 3`ü Antalya`nın batısından (%15) 2`si Antalya merkezinden (%10), 1`i Antalya`nın kuzeyinden (%5) ve 3`ü Isparta`dan (%15) başvurmuştu. Olguların %80`inde ateş, %61`inde karındaşıklık ve solukluk, %19`unda halsizlik ve %14`ünde iştahsızlık mevcuttu. Splenomegali tüm olgularda, hepatomegali %90 olguda bulundu. Hematolojik incelemelerinde; olguların hepsinde anemi, sedimentasyon ve fibrinojen yüksekliği %85`inde trombositopeni, %61`inde nötropeni vardı. Tüm olguların tanısı kemik iliği aspirasyon incelenmesinde L.donovanilerin görülmesi ile kondu. Başlangıç tedavisi olarak 19 olguya meglumine antimonate (glucantim), iki olguya amphotericin B verildi. Meglumine antimonate tedavisine yanıt alınmayan üç olguya da daha sonra amphotericin B verildi, böylece 19 olgunun 16`sı(%84,2) meglumine antimonate tedavisine yanıt verirken,

amphotericin B ile tedavi edilen 5 olguda yanıt tamdı. Tedavi cevabı, klinik ve hematolojik iyileşme yanında, kemik iliğinde L. donovanilerin kaybolması ile kondu. Sonuç olarak; ateş, splenomegali ve pansitopeni ile başvuran çocuklar, özellikle Akdeniz bölgesinde ikamet ediyor ve kırsal kesimden geliyor ise VL ön tanılar içinde düşünülmelidir. Meglumine antimonate farklı yayınlarda çocukluk çağı VL`inde ilk tedavi seçeneği olarak gösterilse de bizim sonuçlarımız direnç geliştirebileceğini göstermektedir ve bu vakalarda amphotericin B yükselen tedavi cevabıyla iyi bir seçenektir. Ayrıca özellikle non-endemik alanlarda da bu hastalığın akılda tutulması erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi imkanı sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı edecektir.

BRUSELLOZ OLGULARINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELER:

¹H. Irmak, ²A. Durmuş, ¹T. Buzgan, ¹M. Karahocagil, ²İ. Dilek, ¹P. Demiröz,

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Hematoloji Bilim Dalı, Van

Hayvancılık açısından önemli bir yörede bulunmamız ve bu bölgede bruselloz olgularının sık görülmesi nedeniyle bruselloz olgularındaki hematolojik parametreleri değerlendirdik. 1994-2002 yılları arasında çeşitli yakınmalar ile gelen ve bruselloz tanısı koyulan 501 olgunun hematolojik parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 232`si erkek ve 269`u kadın olmak üzere yaş ortalaması 29,8 (12-75) idi. Ortalama Hb 12,1 g/dl (4,3-19 g/dl), Htc %35,65 (12,8-55,8), lökosit 6,9x10⁹/l (0,5-18,7x10⁹/l) ve trombosit 213x10⁹/l (9-504x10⁹/l) bulundu. Hastaların %37`sinde anemi, %12`sinde lökopeni ve %14`ünde trombositopeni bulundu. Olguların %4`ünde pansitopeni, %5`inde anemi+lökopeni, %3`ünde anemi+trombositopeni ve %2`sinde de lökopeni+trombositopeni tesbit edildi. Dört hastada akut hemoliz ve bir hastada yaygın damar içi pıhtılaşması tesbit edildi. Olguların %24`ünde hepatomegali, %17`sinde splenomegali, %5`inde lenfadenopati ve %1`inde ise hepatosplenomegali vardı. Sonuç olarak bruselloz olgularında anemi, lökopeni ve trombositopeni yanında yaygın damar içi pıhtılaşması ve akut hemoliz gibi daha seyrek görülen hematolojik komplikasyonların da dikkate alınması gerektiği sonucuna varıldı.

PEDİATRİK YAŞ GRUBU ENFEKSİYONLARDA MİKROSEDİMENTASYONUN TANISAL DEĞERİ:

E. Çomak¹, E. Eren¹, M. Öztürk², D. Canatan¹.

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı,

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Isparta.

GİRİŞ: Akut faz reaktanları, infeksiyon, travma ve diğer hücre hasarı yapan olaylara karşı bir reaksiyon olarak, interlökin (IL-1) aracılığıyla karaciğerde sentezlenen proteinlerdir. C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, kompleman komponenti C3, α 1-asit glikoprotein, α 1-antitripsin, elastaz α 1-proteinaz inhibitör (E α 1-PI) ve haptoglobulin bilinen bir çok akut faz reaktanından bir kaçıdır. Hızlı, otomatik ve kantitatif immunoassay yöntemlerinin geliştirilmesi, akut faz reaktanlarının klinik kullanımlarını artırmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri yansıtan klasik bir yöntemdir. Yenidoğanlarda klasik sedimentasyon yerine mikrosedimentasyon yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. **AMAÇ:** Bu çalışma hızlı, ekonomik ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak mikrosedimentasyonun tanısal önemini ve enfeksiyonla ilişkili diğer belirteçler (sedimentasyon, fibrinojen, beyaz küre sayısı, CRP) ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. **METOD:** Bu araştırmaya çeşitli enfeksiyonlar nedeni ile SDÜ Tıp Fakültesi Pediatri ABD' na başvuran 31 hasta ve kontrol grubu olarak 24 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hasta çocukların yaş ortalamaları 7,6 \pm 4,83 yıl, 11 kız ve 20 erkek; sağlıklı çocukların yaş ortalamaları 8,2 \pm 3,82 yıl, 13 kız ve 11 erkekti. Her iki grubun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm hasta ve kontrol grubuna klasik Westergren sedimentasyon, mikrosedimentasyon, fibrinojen ve CRP testleri uygulandı. Mikrosedimentasyon düzeyi, kapiller tüp kullanarak manuel olarak ölçüldü. İstatistiksel analizler için student t testi kullanıldı. **SONUÇLAR:** Hasta grubunda ortalama mikrosedimentasyon, CRP, beyaz küre sayısı, sedimentasyon, fibrinojen düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p>0,001). Hasta grubunu kontrol grubundan ayırmak için, mikrosedimentasyon \geq 20 mm/saat eşik değerinde, sedimentasyon referans alındığında sensitivite ve spesifite %100; fibrinojen referans alındığında sensitivite %94,1, spesifite %65,7 ; CRP referans alındığında

sensitivite %87, spesifite %90'dır. Mikrosedimentasyon \geq 20 mm/saat eşik değerinde hasta ve sağlam grupları ayırt etmede, sensitivite %93,5, spesifite %54,1 olarak belirlendi. **SONUÇ OLARAK:** Yenidoğan veya az kan alınması gereken hastalarda sedimentasyonu saptamada klasik westergren sedimentasyon hızını ölçmek sorun olmaktadır. Bu araştırmanın sonucuna göre hastalık göstergesi veya bazı durumlarda spesifik hastalıklar için tarama aracı olarak, sedimentasyonla aynı özgüllük ve duyarlılıkta olan, kolay uygulanabilen, az kan gerektiren mikrosedimentasyonun kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI VARİSELLA ZOSTER VİRÜS İNFEKSİYONU:

S. Çağırğan, M. Pehlivan, M. Yılmaz, A. Dönmez, M. Tombuloğlu.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir.

Bu çalışmada Nisan 1997-Ağustos 2002 tarihleri arasında merkezimizde olog periferik kök hücre transplantasyonu (OPKHT) yapılan ve posttransplant dönemde düzenli takip edilen toplam 71 hastada (21 multipl myelom, 19 NHL, 10 Hodgkin lenfoma, 17 AML ve 4 ALL) gelişen varisella zoster virüs infeksiyonu, gelişim sıklığı ve klinik özellikleri yönünden değerlendirilmiştir. Hastaların 36'si erkek, 25'i kadın olup medyan yaş 37 (14-68)'dir. Medyan 23,5 (3,2-63,2) ay izlem süresinde 11 hastada (%15,4), transplantasyon sonrası medyan 9. (1-35) ayda varisella zoster virüs infeksiyonu gelişmiştir (ilk 6 ayda 5-%45, 612. aylarda 2-%18, >12. ayda 4-%36). Hastalıklara göre gelişme sıklığı AML'de %23,5, NHL'de %15,8, HH'de %10, ALL'de %25, MM'da % 9,5 bulunmuştur. Varisella zoster virüs infeksiyonu gelişen 9 hasta remisyon, 1 hasta kısmi yanıt ve 1 hasta refrakter hastalık durumundaydı. Lokalizasyon olarak 5 hastada torakal, 2 hastada lomber, 2 hastada inguinal-skrotal, 1 hasta kranial-oftalmik yerleşim saptanmıştır. Tümü lokalize zona zoster şeklinde başlamış olup, 1 hastada lokalize kutanöz yayılım dışında hiçbir hastada sistemik varisella zoster infeksiyonu gelişmemiştir. Zona zoster gelişen hastaların %54'ü posttransplant dönemde kısa süreli asiklovir profilaksisi almıştır. Tedavi olarak 10 hastaya asiklovir 4/gr/gün PO, bir hastaya famsiklovir 750 mg/gün PO 7 gün süreyle uyulanmış tüm hastalarda deri lezyonları gerilemiştir. 2 hastada

hafif düzeyde postherpetik nevralji gelişmiştir. Bulgularımız otolog PKHT sonrası gelişen varisella zoster virüs enfeksiyonunun benign seyirli olduğunu göstermektedir.

HEMATOPOEİTİK KÖK HÜCRE VERİCİSİNİN HEPATİT B VİRÜS STATUSUN TRANSPLANTASYON SONRASI ALICIDA HEPATİT B VİRÜS SEYRİNE ETKİSİ:

E. Soydan, H. Akan, M. Arat, R. İdilman, C. Üstün, M. Özcan, Ö. Arslan, P. Topcuoğlu, S. Karayalçın, M. Beksaç, O. İlhan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Hepatitis B virüs (HBV) enfeksiyonu kök hücre transplantasyon sonrası, alıcılarda transplantasyon seyrini etkileyen önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle, kök hücre vericilerin HBV statusunun, transplantasyon sonrası, alıcıda HBV seyrine etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. 1994-2002 yılları arasında, Transplantasyon Ünitesinde hematopoietik kök hücre nakli yapılan, uygun 139 verici ve bunların alıcıları (101 periferik kök hücre ve 38 kemik iliği nakli) çalışmaya alındı. Vericilerin ortalama yaşı, 32 yaş (14-50 yaş). Hazırlama rejimi olarak 126 alıcıya Bu+Cy, 6 alıcıya FLU+ Bu+ Cy, dört alıcıya Cy+ ATG, 3 alıcıya TBI+Cy, bir alıcıya Bu+Mel+Cy uygulandı. Siklosporin ve mikofenolat mofetil kullanan 6 alıcı dışında tüm alıcılar GVHH'dan profilaksi amacıyla metotreksat ve siklosporin aldılar. Tüm alıcılar GVHH'dan profilaksi amacıyla metotreksat ve siklosporin aldılar. HBV statusuna göre, vericiler 3 gruba ayrıldı. Grup 1, HBV ile hiç karşılaşmamış ve HBV'ye karşı transplantasyon öncesi aşlanmış olan aşı grup (n=25), Grup 2; HBV ile daha önce karşılaşmış grup (n=44), Grup 3; HBV ile hiç karşılaşmamış, HBV-naive grup (n=70). Grup 2'de 4 verici HBV taşıyıcısıydı. 60 alıcıda kan grubu ve 62 alıcıda seks uyumsuzluğu mevcuttu. HBV-naive vericisi olan alıcıların %6'sında, transplantasyon sonrası de-novo HBV enfeksiyonu oluşurken, diğer gruplarda HBV enfeksiyonu gelişmedi (4/70, %6; 0/69, p= 0.04). Kök hücre nakli sonrası, antiHBs pozitif vericisi olan anti-HBs negatif alıcıların %21'inde (4/19) adoptif transfer immunité ile anti-HBs antikorü oluştu. HBV-naive vericisi olan, anti-HBs pozitif alıcıların %29'unda (7/24) kök hücre nakli sonrası antiHBs antikorü kaybolurken, anti-HBs pozitif vericisi olan (doğal immunité), anti-HBs pozitif alıcıların %6'sında (1/18) anti-HBs antikorü kaybıldı (p=0,05). HBV-

ilişkili mortalite hiçbir grubun alıcısında gözlenmedi. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası, alıcıdaki HBV enfeksiyon ve serolojisine vericinin HBV statusu anlamlıolarak etki etmektedir. HBV-naive alıcılara, kök hücre nakli için HBV karşı doğal immün vericilerin tercih edilmesi ve/veya HBV-naive vericilerin transplantasyon öncesi HBV'ye karşı aktif olarak aşlanması gerektiğini bu verilerimizle ileri sürebiliriz.

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HEPATİT B VİRÜS TAŞIYICILARINDA KEMOTERAPİ SIRA-SINDA LAMİ VUDİNE PROFİLAKSİSİNİN ETKİNLİĞİ:

R. İdilman, M. Arat, E. Soydan, M. Törüner, M. Beksaç, M. Özcan, H. Akbulut, İ. Soykan, Ö. Arslan, P. Topcuoğlu, S. Karayalçın, A. Özden, O. İlhan, H. Akan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

İmmünsüpresif tedavi alanlarda, tedavi sırasında veya sonrasında, hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu beklenebilir. Bu çalışmanın amacı, HBV taşıyıcısı ve hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapi öncesi uygulanan lamivudine anti-viral tedavisinin, HBV reaktivasyonuna etkinliğini incelemektir. Çalışmada Temmuz 1996-Ocak 2002 yılları arasında, hematolojik malign hastalık (bir de meme Ca) nedeniyle tedavi planlanan ve beraberinde HBsAg (+) liği saptanan 14 hasta değerlendirilmiştir. (8 erkek, 6 kadın; ortalama yaş, 42.2 yıl (20-68 yaş). Buhastalar 5 akut lösemi, 2 kronik lösemi, 6 malign lenfoma ve bir meme kanserinden oluşmaktaydı. Kemoterapi öncesi tüm hastaların, HBs-Ag, anti-HBe ve Anti-HBc IgG pozitif; karaciğer hasar testleri (ALT) normal düzeyde olup HBV-DNA'larıPCR-sıvı hibridizasyon ile tanımlanamaz düzeydeydi (<5 pg/ml). Altı hastada (1 ALL, 1 KLL, 4 lenfoma) kemoterapi ile birlikte lamivudine 100 mg/gün dozda başlanarak profilaktik olarak kemoterapi süresince ve bitimini takiben bir yıl süreyle kullanmıştır. Antiviral profilaksi kullanmayan 8 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Lamivudine tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcından itibaren ortalama takip süresi 21.4 ay (aralık 7-40 ay), bu hastalar ortalama 5.2 kür (aralık, 1-8) kemoterapi aldı. Kontrol grubunun ortalama takip süresi 35.7 ay (aralık 3-85 ay), bu hastalar ortalama 6 kür (aralık, 1-12) kemoterapi aldı. Lamivudine profilaksisi alan hiçbir hastada kemoterapi sırasında veya bitimini takiben HBV-reaktivasyonu

gözlenmedi. Kontrol grubunda yer alan 3 hastada (AML 1, ML 2) sırasıyla 7. tedavi, 12. tedavi ve kemoterapi bitimini takibinde klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak HBV reaktivasyonu gözlemlendi. Bu hastalarda serum ALT düzeyleri (598 IU/L, 52 IU/L, 267 IU/L, sırasıyla) yükseldi, HBV-DNA pozitif (2000pg/ml, HBV-DNA PCR pozitif, 30 pg/ml) saptandı. Tedavi ve kontrol grubunda hiçbir hastada HBV-ilişkili mortalite gözlenmedi. Lamivudine tedavisi alanlarda tedaviyi sonlandıracak önemli bir yan etki saptanmadı. Hematolojik malignitesi olan HBV taşıyıcılarında kemoterapi öncesi lamivudine profilaksisinin, kemoterapi uygulaması sırasında ve/veya tedaviyi takibinde HBV reaktivasyonunu herhangi bir yan etkiye yol açmadan önlemektedir. Henüz az sayıda olgu üzerinde elde edilen bu gözlemlerin uzun takipteki olumlu sonuçları, lamivudine profilaksisinin randomize çalışmalarla irdelenmesini rasyonel kılmaktadır.

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ/LENFOMA`DA FLUDARABİN TABANLI TEDAVİ :

F. Altuntaş, B. Eser, S. Şıvgın, M. Çetin, A. Ünal.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, 38039, Kayseri.

Kronik lenfositik lösemi/ lenfoma`da tek küratif tedavi yöntemi allojeneik kemik iliği naklidir(AKİT). AKİT morbidite ve mortalitesi yüksek olması ve ileri yaş nedeniyle rutinde önerilmeyen bir tedavi yaklaşımıdır. AKİT harici tedavi yöntemlerinde ise amaç hastalıksız yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu nedenle Son yıllarda yeni tedavi ajanları ve protokolleri geliştirilmektedir. Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalında ocak-1997- temmuz 2002 tarihleri arasında fludarabin tabanlı tedavi alan, ortanca yaşı57 (26-74); 14`ü kadın, 33`i erkek toplam 47 kronik lenfositik lösemi (n=31) ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) (n=16) olgusunu gözden geçirdik. SLL`li olgular kemik iliği tutulumu olan evre-4 hastalardan ve KLL`li olgular ise 9`u (%29) evre-2, 10`u (%32.3) evre-3 ve 12`si de (%38.7) evre-4 hastalardan oluşmaktaydı. Olguların 25`i daha önce çeşitli kemoterapi protokolleri almış refrakter/relaps (grup-1) ve 22`si ise ilk basamak tedavi olarak fludarabin tabanlı rejim alan yeni tanı almış hastalardı (grup-2). Fludarabin tek başına (n=16; 10`u grup-1, 6`sı grup-2) veya fludarabin+mitoksantron+deksametazon (FND) kombinasyonu (n=31;15`i grup-1,16`sı grup-2)

şeklinde verildi. Tek başına fludarabin 25 mg/m², 5 gün, IV, ve kombine tedavide ise 25 mg/m², 3 gün, IV, 4 haftada bir verildi. Tüm hastalar profilaktik oral TMP/SMS antibiyoterapisi aldı. Ortanca 4 (3-6) siklus sonucu %21 tam remisyon (TR), %43 parsiyel remisyon (PR), %20 stabil ve %16 progressif hastalık saptandı. Ortanca takip süresi 22 (5-63) ay olup 2 yıllık progresyon free survival (PFS) %30 ve overall survival (OS) %85 izlenmiştir. İlk basamak tedavi olarak fludarabin tabanlı rejim alan grupta PFS ve OS sonuçları ikinci basamak olarak alanlardan daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yanıt oranları; 2. grupta %72.8 iken 1. grupta %56 olup istatistiksel anlamlılık görülmüştür (p.<0.001). Fludarabin alan grupla FND kombinasyon tedavisi alanlar arasında istatistiksel anlamlı PFS ve OS farkı görülmemiştir. Her 2 grup özellikleri ve sonuçları tablo-1`de verilmiştir.#Image11.jpg# Takip süresi içinde olguların 8`i (%17) exitus olmuş olup en sık neden sepsis (6; %75) idi. En sık saptanan enfeksiyon odağı akciğer olup en sık saptanan mikrobiyolojik ajan ise klebsiella idi. KLL/SLL`da fludarabin tabanlıprotokoller gerek başlangıç tedavisi olarak gereksede salvage tedavide etkili ve kabul edilebilir toksiteye sahiptir. Hasta sayıları daha doğru bir yorum yapmak için yeterli olmamakla birlikte kombine tedavi protokolleri tek başına fludarabin kullanımından avantajlı gibi görünmemektedir.

PRİSTAN İLE PLAZMOSİTOM OLUŞTURULAN BALB/c FARELERDE ZOLEDRONİK ASİTİN ANTİTÜMÖR ETKİ NLİĞİNİN İNCELENMESİ:

F. Avcu¹, A.U. Ural¹, İ. Yılmaz², A. Özcan³, T. İde⁴, B. Kurt³, A. Yalçın¹.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ¹Hematoloji, ²İç Hastalıkları, ³Patoloji Bilim ve Anabilim Dalları, ⁴Araştırma ve Geliştirme Merkezi, Etlik, Ankara.

Bifosfonatlar multiple myelomalı olgularda genellikle hiperkalsemi ve kemik komplikasyonlarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Son zamanlarda bazı bifosfonatların hücre kültür çalışmalarında antiproliferatif etkinliklerinin de olduğu gösterilmiştir. Üçüncü kuşak bifosfonatlardan Zoledronik asit`in (ZOL) antiproliferatif etkinliğini araştırmak amacı ile 175 BALB/c dişi fare çalışmaya dahil edildi ve beş gruba ayrıldı. Deneysel plazmositom oluşturabilmek için A (50 fare), B (50 fare) ve C (25 fare) gruplarına 0. 60. ve

120. günlerde İP olarak 0.5 ml pristan yağı enjekte edildi. A grubuna ilaç verilmedi. B grubuna plazmositom oluşuktan sonra SC 100 µg/kg/hafta ZOL uygulandı. C ve D grubuna ise (25 fare) 1. günden itibaren sadece 20 µg/kg/hafta ZOL uygulandı. E grubu (25 fare) kontrol grubu olarak takip edildi. Plazmositom tanısı için 100. günden itibaren iki haftada bir batında asit varlığı araştırıldı. Asit mayii yaymasında May-Grunwald ve giemsa ile boyanarak plazma hücre varlığı incelendi. Ölen farelerde otopsi ile plazmositom araştırıldı. Tüm gruplar 300 gün takip edildi. A ve B grubunda plazmositom oluşma oranı %90 ve %88 idi. Pristan uygulanan ve ilk günden itibaren ZOL uygulanan C grubunda plazmositom oluşma oranı ise %52 olup, A ve B grubuna anlamlı derecede düşüktü (p<0.001 ve p<0.001). 300 günlük yaşam sürvileri ve sağkalım değerlendirildi ginde C (285gün ve %80), D (281gün ve %76), E (292 gün ve %92) grupları arasında fark yoktu. A (259gün ve %50) ve B (269 gün ve %70) gruplarının yaşam sürvileri arasında anlamlı fark gözlenmez iken, sağkalım A grubunda anlamlı derecede azalmıştı (p<0.05). A grubunda yaşam sürvileri ve sağkalım C (p=0.016 ve p<0.05), D (p=0.047 ve p<0.05), E (p=0.001 ve p<0.001) gruplarına göre de anlamlı derecede azalmıştı. Sonuç olarak deneysel plazmositom oluşturulan farelerde standart doz ZOL tedavisinin plazmositom oluşumunu azalttığı, plazmositom oluşan farelerde ise yüksek doz ZOL tedavisinin sağkalım ve yaşam sürvilerini artırdığı gösterilmiştir. Genellikle tedavide hiperkalsemi ve kemik komplikasyonlarını azaltmak için kullanılan ZOL, antitümör etkinliği için yeni bir endikasyon olarak multiple myeloma tedavi protokollerinde uygulanabilir.

MULTIPLE MYELOMLU HASTALARDA HASTALIĞIN AKTİVİTESİNİ BELİRLEMEDE TC-99M TETROFOSMIN SİNTİGRAFİSİNİN YERİ:

A U. Bilgin¹, A. Boz², İ. Karadogan¹, L Undar¹

¹Hematoloji Bilim Dalı,

²Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

Giriş ve amaç: Multipl myelomlu olgularda, hastalığın aktivitesini belirlemek için M-komponent düzeyi, litik kemik lezyonları, kemik iliği plazma hücre oranı, labeling indeks gibi bir çok invaziv ve non invaziv yöntem kullanılmaktadır. Hastalık aktivitesini belirlemede tümör görüntüleme ajan-

larının yeri son derece sınırlıdır ve İngilizce literatürde Tc-99m tetrofosmin ile yapılan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde Tc-99m tetrofosmin sintigrafisinin yeri olup olmadığını saptamaktır. Method: Çalışmaya 44 hasta (23 kadın, 21 erkek, ortalama yaş: 61) alınmıştır. Hastalığın tanısı standart kriterlere göre konulmuştur. Hastalar aktivite durumlarına göre: aktif hastalık (A; hiç tedavi almayan veya relaps olan veya tedaviye refrakter olan, n= 34), stabil hastalık (B; monoklonal komponentte >50% azalma, n=4), komplet remisyon (C, immün fiksasyon elektroferezde monoklonal komponentin kaybolması ve kemik iliği plazma hücre oranının \leq %5 olması veya MGUS, n=6) şeklinde gruplara ayrılmıştır. Hastalara Tc-99m tetrofosmin verildikten 20 dakika sonra tüm vücut sintigrafileri çekilmiştir. Görüntüleme değerlendirilmesi: Sintigrafik tutulum özelliğine göre diffüz (D), fokal (F) ve diffüz+lokal (D+F) olarak sınıflandırılmıştır. Sonuçlar: Hastalar klinik ve hematolojik parametrelere göre değerlendirildiğinde; Grup A (n=34): D ve D+F tutulum sırasıyla 22 ve 12 hastada bulunmuştur. Grup A`daki hiçbir olguda negatif tutulum örneğine rastlanılmamıştır. Grup B (n=4): 3 hastada sintigrafik tutulum olmazken bir hastada D paterninde tutulum izlenmiştir. Grup C (n=6): Sadece bir olguda D patern izlenirken 5 hastada sintigrafik tutulum izlenmemiştir. D veya D+F tutulum gerçek pozitiflik olarak kabul edildiğinde Tc-99m tetrofosmin sintigrafisinde duyarlılık 100 % , özgüllük 80 %; PPV 94 % ve NPV 100 %; ve doğruluk 95 % olarak bulunmuştur. Tartışma: Bu çalışmada, multipl myelomlu hastalarda hastalığın aktivitesini belirlemede Tc-99m tetrofosmin sintigrafisinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Non invaziv ve güvenilir bir yöntem olan Tc-99m tetrofosmin sintigrafisi, hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde geleneksel yöntemlerin yanısıra ve/veya alternatif olarak rutine girebilecek gibi görünmektedir.

KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİ (KML) HASTALARINDA INTERFERON, İMATİNİB MESİLAT YA DA HEMATOPOETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU TEDAVİSİ İLE ELDE EDİLEN MOLEKÜLER YANIT ORANLARI: İBNİ SİNA DENEYİMİ:

M. Beksaç, M. Arat, K. Dalva, O. İlhan, G. Gürman, M. Özcan, Ö. Arslan, N. Konuk, A. Uysal, H. Akan.

bcr-abl transkripsiyonunun gösterilmesi, KML'de minimal rezidüel hastalığın gösterilmesindeki en geçerli yoldur. Moleküler yanıt, floresans in situ hibridizasyon (FISH) ve revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile belirlenmektedir. Merkezimizde her iki yöntem de 1999 (FISH) ve 2001 (RT-PCR) yıllarından beri uygulanmaktadır. Bu retrospektif analizde, 1999 yılından beri tedavisi ve en az 6 aylık izlemi merkezimizde yapılan KML hastaları incelenmiştir. Kronik (n=110), akselere (n=16) ya da blastik (n=4) fazda olmak üzere toplam 130 hasta değerlendirilmeye katılmıştır. Otuzaltı hasta, ortalama 9 aylık süre boyunca, başlangıçta interferon (IFN) içeren rejimle tedavi edildi (aralık: 21-48, ortalama: 43.2) (4-5 MU/sq.m/d sc yalnız ya da ARA-C ile birlikte). Bu hastalar akselere ya da blastik faza ilerlediklerinde ve tedavi altında hematolojik yanıtızsızlık ya da minör sitogenetik yanıtızsızlık durumlarında, Imatinib mesylate (STI571, Glivec 400-600mg/d po) tedavisine geçildi. Yirmi üç hasta, ortalama 11,2 aylık süre boyunca, STI (range: 21-75), median: 45.5) tedavisi aldı. Bu gruptan 8 hasta (% 34.7) aynı zamanda IFN grubuna da dahil edilmiştir. Ek olarak, uyumlu vericilerinden (BM:30; PB:36) allojeneik hematopoietik hücre transplantasyonu (AHHT) yapılan 66 hasta da incelemeye alınmıştır. Bu hastalarda tanıdan transplantasyonu yapıncaya kadar geçen süre ortalama 6,5 (range:3.18) aydır. Transplant öncesi tedavi Hidrosiüre (n=36) ya da INF (n=30) dan ibarettir. FISH analizlerinde, Vysis problemleri (bcr-abl, ES, Vysis, IL, ABD) kullanıldı. RT-PCR bcr-abl probu olarak da, Light Cyler Realtime PCR (Roche Diagnostics, ABD) sistemi uygulandı. Tanı sırasındaki bcr-abl transkripsiyonu FISH ile %80, RT-PCR ile %20 olarak değerlendirildi. Ortalama izlem süresi 16,1 ay (INF grubu), 11,4 ay (STI grubu) ya da 33 ay (transplant grubu) olmak üzere en az üçer aylık aralıklarla tüm hastalar izlendi. Yalnızca FISH yapılan 104, FISH ve RT-PCR yapılan 21 ya da yalnızca RT-PCR yapılan 5 hasta izlendi. INF ile tedavi edilen 35 hastanın 2'sinde moleküler remisyon görüldü. INF kesilmesini takiben her iki hastada relaps nedeniyle ve INF ile tedavi edilen 8 hastada, minör ya da tam yanıtızsızlık nedeniyle STI tedavisine geçildi. Tüm hastalarda FISH ile 3/8 ve RT-PCR ile de 5/8 yanıt gözlendi. Böylece sonuç olarak, INF altında yanıtızsız olan hastalarda STI-571'in etkili olduğu söyleyebiliriz. Transplantasyonu uygulanan 44 hasta arasında, transplant öncesi minimal rezidüel hastalığı olan 10/12 hasta vardı. Tüm transplant hastaları izlemlerinde (ortalama 25, 6-42 ay) moleküler remisyon gösterdiler. Moleküler relaps görülen yedi hastada acilen INF (2), STI (5) başlandı

ve iki hastada majör ve iki hastada da sekonder tam remisyon izlendi. Bizim deneyimlerimiz uygun yaş grubunda yapılan AHHT'nin moleküler remisyon eldesinde daha başarılı bir yol olduğunu göstermiştir. Fakat görece yaşlı olgularda STI alan grubun transplanttaki kadar olmasa da INF'ye göre daha çok yanıt verdiklerini gözlemekteyiz. Güncel olarak, tedavi sonuçlarını etkileyebilecek prognostik özellikler üzerinde çalışmaktayız. Sonuçlarımız AHHT'nin sitogenetik tam remisyon eldesinde en başarılı yöntem olduğu lehinedir, fakat IFN ve STI cevabı alınıp korunabilecek hastaların bilenebilmesi düşük riskli hastaların transplantta bağıkaybedilmesi riskini azaltacaktır.

SİKLOOKSİJENAZ-2 (COX2) İNHİBİTÖRLERİNİN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ BLASTİK HÜCRE SERİLERİNE İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI:

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

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

Son zamanlarda, malign hücrelerde COX2 ekspresyonunun arttığı, COX inhibisyonu etkisi olan non-steroid antiinflatuar ilaçların (NSAID) malign hücre proliferasyonunu baskıladığı ve apoptozu indüklediğinin gösterilmesi kanser tedavisi ve profilaksisinde yeni ufuklar açmıştır. İlk çalışmalar, hem COX1 hem de COX2 enzimini inhibe eden salisilatlar ve sulindak ile yapılırken son yıllarda selektif COX2 inhibitörleri, gerek yan etkilerinin az olması gerekse de tümör hücrelerinde proliferasyon ve apoptoz etkilerinin daha fazla görülmesi nedeniyle, klinik ve laboratuvar çalışmalarda kullanılmaktadır. Hematolojik malignitelere COX2 inhibitörleri ile yapılmış araştırmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda, selektif COX2 inhibitörü olan nabumetonun, KML blastik hücre serileri olan K562, MEG-01 ve AML blastik hücre serisi ML-1 üzerinde proliferasyon inhibisyonu ve apoptotik etkileri araştırıldı. Bu hücreler üzerinde apoptotik etkinliği bilinen adriamisin ve yine proliferasyon inhibisyonu yapan interferon- γ (INF) ile nabumeton kombinasyonlarının additif veya sinerjistik etkileri değerlendirildi. Tüm hücre serilerinde, nabumetonun 50 μ mol gibi düşük konsantrasyonunda bile (klinik kullanıma uygun doz) 48 saatlik kültür sonrası belirgin proliferasyon inhibisyonu yaptığı ve artan ilaç konsantrasyonu

ile bu etkinin arttığı saptandı. Nabumeton ile ML-1 hücre serisinde dozla ilişkili anlamlıapoptoz artışı gözlemlerken K562 hücrelerinde apoptotik değişiklik saptanmadı. K562 hücre serisinde nabumetonun, adriamisinin apoptotik etkisini potansiyalize ettiği gösterildi. IFN ile nabumeton kombinasyonlarında apoptotik etkide anlamlı artış görülmedi. Nabumetonun apoptotik etki mekanizmasında bcl-2'nin yerini araştırdığımızda, ML-1 hücre serilerinde kontrole göre bcl-2 değişikliği olmaksızın apoptozun artış göstermesi, K562 serisinde ise bcl-2 düşüklüğüne rağmen tek başına nabumeton ile önemli bir apoptoz artışının olmaması, apoptotik süreci bcl-2 dışı mekanizmaların etkilediğini düşündürmektedir. Sonuçta, nabumeton, KML hücre serilerinde apoptozu indüklemesinden daha çok proliferasyonu inhibe etmesi ile etkilidir. Bu nedenle, KML hastalarında remisyonu takiben, relapsı önlemek amaçlı klinikte kullanım yeri bulabileceğini düşünüyoruz. Bu düşüncemizi destekleyecek, hayvan ve insan çalışmaları gerekmektedir.

YÜKSEK VE DÜŞÜK RİSKLİ KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ OLGULARINDA GEN İFADE PROFİLİ FARKLILIĞININ MİKROÇİP KULLANILARAK GÖSTERİLMESİ:

C. B. Akyerli¹, M. Beksaç², M. Holko³, M. Frevel³, K. Dalva², G. Gürman², O. İlhan², M. Özcan², H. Akan², B.R.G. Williams³, T. Özçelik¹.

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilkent Üniversitesi, Ankara;

²Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara;

³Kanser Biyolojisi Bölümü, Lerner Araştırma Enstitüsü, Cleveland Klinik, Cleveland, Ohio.

Kronik Miyelositer Lösemi (KML) hematopoietik öncül hücrelerin klonal olarak çoğalması ile gelişen bir hastalıktır. Tanısal olan Philadelphia kromozomunun dışında, uzun süre izlenen hastalarda başka sitogenetik bozukluklar da gelişebilmektedir. KML hastalarının tedaviye yanıtları - IFN- α dahil olmak üzere - değişken olabilmektedir. Çeşitli klinik skorlamalara göre KML düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Düşük risk grubundaki hastaların tedaviye yanıtı daha iyidir. BCR/ABL translokasyonu ile ilgili moleküler mekanizmalar iyi çalışılmış olsa da risk gruplarının moleküler profilleri halen bilinmemektedir. Bu nedenle, cDNA mikroçipleri kullanarak risk gruplarındaki hastaların gen ifadesi profillerinin

çalışılması büyük önem taşımaktadır. Hasford skorlamasına (J Natl Cancer Inst 1998, 90: 850-8) göre ilk tanı anında tedavi verilmemiş yüksek (n=9), orta (n=10) ve düşük (n=11) riskli KML hastalarından bilgilendirilmiş onay alarak kan örnekleri toplandı. Bulut tabakadan total RNA ayrıştırıldı ve çoğaltıldı. Lamların üzerine 10,750 insan cDNAsı robotik olarak Cleveland Klinik'te noktalandı. Bu cDNAlar Research Genetics Inc.'den temin edilen I.M.A.G.E. konsorsiyumu klonlarıdır. Yapılan deneylerin tümünde 4,997 cDNA noktasının ortak olduğu görülmüş ve ileri incelemeye alınmıştır. İlk olarak iki yüksek risk hastası ile iki düşük risk hastasının sonuçlarını birbirleriyle kıyasladığımızda 58 adet genin ifadesinin yüksek risk hastalarında, 25 adet genin ifadesinin ise düşük risk hastalarında en az üç kat arttığını gözlemledik. Örneğin, GRO3 (small inducible cytokine subfamily B, member 3), RAB1 (Ras associated protein 1), CCNH (Cyclin H) genleri yüksek risk grubunda, IFITM1 (interferon-induced transmembrane protein 1) geni ise düşük risk grubunda daha fazla ifade edilmektedir. Daha sonra, Bilkent Üniversitesi'nde yüksek, orta ve düşük risk hastalarının, kontrol grubunun, ve risk gruplarının tüm hastalarının cDNA'larından oluşturulan havuz örneklerinde yarı-nicel ters yazılımlı polimeraz zincir reaksiyonu (semi-quantitative reverse transcribed polymerase chain reaction / RTPCR) deneyleri yapılmıştır. Yüksek riskli hastalar düşük riskli hastalarla kıyaslandığında, yüksek GRO3 (9/9), RAB1 (7/9), CCNH (7/9), ve düşük IFITM1 (9/9) ifadesi; düşük riskli hastalar yüksek riskli hastalarla kıyaslandığında ise düşük GRO3 (7/7), RAB1 (6/7), CCNH (6/7), ve yüksek IFITM1 (7/7) ifadesi gözlenmiştir. Bu deneylerde cDNA sentezi eşit miktarda RNA kullanılarak yapılmıştır. Kalite kontrolü GAPDH primerleri ile gerçekleştirilmiştir. Eşit miktarda GAPDH ürünü elde edilen cDNA örnekleriyukarıda ismi belirtilen genlere özgün primerler kullanılarak incelenmiştir. Miktar belirlemeleri için MultiAnalyst yazılımı (versiyon 1.1; Bio-Rad Laboratories) kullanılmıştır. Halen, sağlıklı kontrol örnekleri de dahil olmak üzere tüm hastaların bazı ek genlerinin incelemesi yapılmaktadır. KML hücrelerinin yüksek çoğalma kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Yüksek riskli hastalarda, düşük riskli hastalara oranla daha fazla ifade edildiği gösterilen GRO3, RAB1 ve CCNH hücre döngüsünün ilerlemesinde etkili olabilir. Sonuçlarımız, yüksek ve düşük riskli KML gruplarını belirleyen genlerin tanımlanmasında mikroçip incelemesinin yararlı bir araç olduğunu göstermektedir. Ayrıca klinik bir skorlama ile gen profili arasında anlamlı bir ilişkinin gösterilmesi, bu skorlamanın değerini art-

tırmanın yanısıra KML hücre kinetiğini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

5-HİDROKSİTRİPTAMİN-2A RE- SEPTÖR GENİ (T102C) POLİMORFİZMİNİN TROMBOSİT AGREGASYONUNDA FONKSİYONEL ROL OYNADIĞINA DAİR BİR KANIT:

F. Özden¹, Z.Gülbaş², V. Özdemir³.

*Farmakoloji¹ Anabilim ve Hematoloji² Bilim Dalları,
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji ve Psikiyatri Bilim Dalları³, University of
Toronto, Ontario, Canada.*

İnsan trombositleri üzerinde sadece bir tip (5-HT2A) serotonin reseptörü bulunmaktadır. Yakın zamanda şizofrenik hastalarda, T102C polimorfizminin, bir 5-HT2A reseptör antagonisti olan klozapine karşı klinik yanıtta rol oynadığı bildirilmiştir (Joover ve ark. J Psychiatry Neurosci 1999 Mar; 24(2):141-6). Üstelik, TT genotipinin bireylerde akut miyokard enfarktüsüne (AMİ) yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir (Yamada ve ark. Atherosclerosis. 2000 May; 150(1):143-8). Bu gelişmeler, T102C polimorfizminin 5-HT2A reseptörünün fonksiyonunu değiştirdiği ve AMİ riskinin prospektif değerlendirilmesi açısından potansiyel olarak yeni bir biyomarkör olarak kullanılabilen izlenimini doğurmaktadır. Tromboembolik olaylarda trombositlerin oynadığı önemli rolü gözönüne alarak, TT genotipli hastalarda artmış olan AMİ riskinin serotonine bağlı trombosit yanıtlarındaki artmadan kaynaklanabileceği hipotezini ileri sürdük. Bir grup sağlıklı gönüllüde (N=37), T102C polimorfizminin fonksiyonel sonuçlarını, siproheptadine (bir nonselektif 5-HT2A reseptör antagonisti) ve siproheptadinsiz serotonin uygulanımı sonrası trombosit yanıtlarına bakarak değerlendirdik. Trombosit farmakodinamik yanıtları trombosit agregometrisi ile değerlendirildi. Trombosit şekil değişikliği cevabı 1 microM (EC50) serotonin ile oluşurken, epinefrinin varlığında aynı konsantrasyon agregasyon tepkisi oluşturdu. Genotipleme çalışmamızda T allelinin frekansı 0.58, C allelinin frekansı 0.42 bulundu. Bu frekanslar Avrupa ülkelerindeki frekanslardan çok, uzak doğu ülkelerindeki frekansları karşılamaktadır. Serotoninin oluşturduğu şekil değişikliği açısından bakıldığında, TT, TC yada CC genotipleri arasında bir farklılık bulamadık (p>0.05). Ancak TT genotipli grupta (N=13) serotonine bağlı trombosit agregasyonu CC genotipli grupta (N=6)

kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Önemli olarak, serotonine bağlı agregasyon sadece TT genotipli grupta siproheptadine ile anlamlı olarak antagonize edilebildi (p<0.05). Bu veriler, serotonine bağlı primer trombosit agregasyonunun ve bunun siproheptadine ile inhibisyonunun, HTR2A geninin genetik varyasyonlarından önemli ölçüde etkilenebildiğini fonksiyonel olarak göstermektedir. Bu çalışma, TT genotipli bireylerin AMİ riskinin neden yüksek olabileceğine dair mekanistik bir açıklama getiren ilk fonksiyonel çalışmadır.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ GE- LİŞEN MENORAJİLİ KADINLARDA KONJENİTAL VEYA EDİNSEL TROMBOSİT FONKSİYON BO- ZUKLUKLARININ TAM KAN TROMBOSİT AGREGASYONU İLE ARAŞTIRILMASI:

O.M. Akay¹, F. Şahin², Z. Gülbaş¹.

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı¹,
Biyostatistik Anabilim Dalı
², Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.*

Premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisi (DEA) nin en sık nedenini menstrual kan kayıpları oluşturur. Menorajiden çeşitli sistemik ve lokal bozukluklar sorumlu olmakla birlikte, etkilenen kadınların % 50 sinden fazlasında organik bir patoloji saptanamamaktadır. Bu çalışmada; sebebi bilinmeyen menorajisi olup DEA gelişen kadınlarda kanama bozukluklarını incelemeyi amaçladık. Çalışmaya alınan DEA tanısı olan 67 olgu ile kontrol grubunu oluşturan 50 sağlıklı kadında ADP, AA, ristosetin ve kollagen ile indüklenen tam kan trombosit agregasyon çalışmasına ek olarak tam kan sayımı, serum demir düzeyi, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı, D-dimer, FVIII, FIX, FXI ve ristosetin kofaktör (RCof) ölçümü yapılmıştır. DEA olan olgularda tedavi öncesi; %16 ADP, %3AA, %7 ristosetin, %4 kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %19 AA, %12 kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. Üç aylık demir tedavisi sonrası; %8 ADP, %2 ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyon bozukluğu ve %14 ADP, %22 kollagen ile indüklenen ATP salınım bozukluğu saptanmıştır. Tedavi öncesi RCof ve FXI düzeyi düşük saptanan olgularda, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptanmıştır. DEA olan olgularda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu RDW, lö-

kosit, trombosit, PCT ile pozitif; hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC ile negatif; AA ile indüklenen trombosit agregasyonu sadece lökosit ile pozitif; ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu lökosit, trombosit, PCT ile pozitif; serum demiri, MCV, MCHC ile negatif; kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu PCT, D-dimer ile pozitif ilişki göstermektedir. Kullanılan agonistler ile indüklenen trombosit agregasyonuna bağılı çalıştığımız hematolojik parametrelere ait Roc eğri analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak; 1.DEA gelişen menorajili kadınlarda edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları, konjenital bozukluklardan daha sık görülmektedir. 2.Literatürün aksine, von Willebrand hastalığı menorajili kadınlarda en sık görülen hemostatik bozukluk değildir. 3.Agonist ile indüklenen trombosit agregasyonu ile hemoglobin, lökosit, trombosit, serum demiri, PCT ve D-dimer arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar mevcuttur. 4. DEA ve menorajisi olan kadınlarda demir tedavisi sonrası düzelen FXI ve RCoF düzeyinde eksiklik sıklığıdır.

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDAKİ (KMPH) PRİMER TROMBOSİTOZ İLE RE-AKTİF TROMBOSİ TOZUN AYIRICI TANISINDA TROMBOPOETİNİN YERİ:

B. Payzin¹, M. Çakır², S. Ulusoy³, H. Soylu², B.U. Çağlar², D. Soysal².

Hematoloji Kliniği¹, İç Hastalıkları Kliniği², Klinik Biyokimya Laboratuvarı², Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi³, İzmir.

Trombositoz tespit edilen bir hastada primer trombositoz (PT) veya reaktif trombositoz (RT) ayırıcı tanısı yapmanın klinik önemi, komplikasyonlarının ve tedavi yaklaşımlarının farklı olmasından kaynaklanır. Ayırıcı tanıda; kemik iliğinin histolojik incelemesi, trombosit dağılım genişliği ve megakaryoid koloni üremesi gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmıştır. Trombopoetin (TPO) megakaryopoez ve trombopoezin başlıca regülatörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda serum TPO seviyelerinin PT ve RT ayırıcı tanısında yeri olup olmadığını araştırdık. Trombosit sayısı > 500x10⁹/L olan iki hasta grubundan PT grubundaki (1. grup) 21 hastanın (9 erkek, 12 kadın) ortalanca yaşı 50 (27-80) idi. Hastaların 6'sı kronik miyelositer lösemi, 4'ü polisitemia vera, 11'i esansiyel trombositemi tanısı aldılar. İkinci gruptaki RT'ü olan 33 hastanın (17 erkek, 16 ka-

dın) ortalanca yaşı 43 (23-80) idi. Bu gruptaki hastaların RT'a neden olabilecek bilinen bir hastalık tanısı (demir eksikliği anemisi, malignite, enfeksiyon, post splenektomi, diğer) vardı. Kontrol grubundaki (3. grup) 7 sağlıklı gönüllünün (3 erkek, 4 kadın) ortalanca yaşı 48 (45-49) idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş yönünden anlamlı istatistiksel fark yoktu. Serum TPO düzeyi ELISA yöntemi ile (Quantikine™ Human TPO Immunassay, R&D Systems, MN, USA) ölçüldü. #Image10.jpg#

TPO düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında: 1. grup ile 2. grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırası ile p=0,13 ve p= 0,44). RT hasta grubunun TPO düzeyi kontrol grubununkinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,01). Yine ET hastalarının TPO düzeyi RT grubu hastaların değerlerinden erlerinden anlamlı olarak düşüktü (p=0,02) Birinci ve 2. gruptaki hastaların TPO değerleri ile trombosit sayıları arasında korelasyon saptanmadı (sırası ile p=0,6, p= 0,26). Yalnızca ET hastaları dikkate alındığında da bu hastaların TPO ve trombosit düzeyi arasında korelasyon bulunmadı (p=0,81). Bundan sonraki amacın özellikle kontrol sayısını atılarak ET/RT ayırımında genel kabul görececek eşik değerleri ortaya koyabilecek çalışmalar olduğunu düşünmekteyiz.

1996-2001 YILLARI ARASINDA AKUT İMMUN TROMBOSİ TOPENİK PURPURA TANISI ALAN ÇOCUKLARIN İZLEM SONUÇLARI:

A. Ünüvar, Ö. Devecioğlu, S. Anak, Z. Karakaş, E.T. Sarıbeyoğlu, A. Çıtak, L. Ağaoğlu.

Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Acil Pediyatri Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1996-Eylül 2001 yılları arasında akut İTP tanısı alan 178 hasta (97 erkek, 81 kız) retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 5.1 ± 3.9 yıl, ortalama trombosit sayısı 23534 ± 19115/mm³ idi. Hastalar spesifik bir etyoloji açısından incelendiğinde; spesifik viral enfeksiyon 12 vakada (parvovirus IgM pozitifliği; n:4, geçirilmiş kızamık; n: 3, kabakulak; n: 2, rubella; n: 1, suçiçeği; n:1, CMV antijeni negatif, CMV IgM pozitifliği; n: 1) ve öyküde oral polio aşısı kullanımı 3 vakada saptandı. Mevsimsel özellikler araştırıldığında hastalar en sık ilkbahar ve yaz aylarında başvurmuştu. Kanama bulguları değerlendirildiğinde; ekimoz ve/veya peteşi (n:

176), ağız içi kanama (n: 10), epistaksis (n: 16), gastrointestinal sistem kanaması (n: 4), hematüri (n:2), menometroraji (n:1) ve dalakta hematoma bir vakada saptandı. Hastaların ilk başvuruda aldıkları tedaviler; İVİG (n: 118), standard doz steroid (n: 13) veya yüksek dozda İV MP (n: 8) ve kombine tedavilerdi (n: 13). Yirmi altı hastaya ise tedavi verilmedi. Her bir vakanın 6 aylık takibi sonucunda 142 hastada şifa elde edildi, bu süre içinde İVİG tedavisinde %85.6 (101/118 vakada), yüksek doz steroid tedavisinde %87.5 (7/8 vakada), standard doz steroid tedavisinde %46.2 (6/13), kombine tedavide %100 (13/13) oranında yanıt alındı, tedavi almayan hastalarda bu oran %57.7 (15/26) olarak bulundu. Otuz altı hastaya (%20.2) kronik İTP tanısı kondu. Altı hasta kronik refrakter İTP tanısı ile takip ve tedavi edildi. Bir yıldan fazla tedavi ihtiyacı gösteren dört vakaysplenektomi endikasyonu kondu. Splenektomi sonrası 4 hastanın 3'ünde (3/4; %75) tam, birinde ise parsiyel remisyona elde edildi. Tüm kronik İTP'li hastalar ele alınıp takipten çıkan iki hasta değerlendirme dışı bırakıldığında; 11 hastada (%32.4) tam remisyona, 21'inde (%61.8) parsiyel remisyona elde edildi. İlave olarak, parsiyel remisyonda olan dört vakanın trombosit sayıları sürekli olarak 100000/mm³ ün üzerindedir. Ayrıca, izlemleri sırasında dört hastaya rekürren İTP tanısı kondu. Sonuç olarak, çocukluk çağı İTP'si her ne kadar selim bir hastalık olarak kabul edilse de kronikleşme ve ciddi kanama riski taşımaktadır. Uygulanan çeşitli tedavilere yanıt oranları değerlendirildiğinde en etkin tedaviler sırasıyla; kombine tedavi (İVİG+steroid), İVİG ve yüksek doz steroid tedavisi olarak saptandı.

KRONİK İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI OLGULARDA T HELPER 1 VE T HELPER 2 LENFOSİT DÜZEYİNİN ÖNEMİ:

¹V. Aslan, ¹G. Demirel, ²C. Bal, ¹Z. Gülbaş.

¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı,
²Biyostatistik Anabilim Dalı, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.

Kronik idiopatik trombositopenik purpuralı (ITP) hastalarda anormal T lenfosit subpopulasyonunun oluştuğu, CD4/CD8 lenfosit oranının tersine döndüğü, CD3(+) lenfosit sayısının arttığı ve bu hücrelerinden salgılanan IL2'nin antitrombosit antikorunu sentezinde rol aldığı bilinmektedir. Kronik İTP'li hastalarda T helper (Th)1 ve Th2 lenfosit düzeyini ve lenfosit

altgruplarını araştırdık. Çalışmaya yeni tanı konan 20 kronik İTP'li hasta alındı, tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit altgrupları, IL-2, IFN γ , IL-4 ekspresyona eden CD3(+), CD4(+) lenfosit sayıları, flow sitometrik yöntemle CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, anti-IL-2, anti-IFN γ , anti-IL-4 monoklonal antikorları(Pharmingen) kullanılarak Facs Calibur (BD) flow sitometri cihazında çalışıldı. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı kişiden alınan kan örneğinden aynı çalışmalar yapıldı. 20 kronik İTP'li olgunun yedi tanesinde metil prednizolon, üç tanesinde splenektomi, bir tanesinde danazol remisyona sağlandı. Dokuz hastada remisyona sağlanamadı. T helper lenfosit sayısı kontrol grubunda 1049/ul, hastalarda 785/ul bulundu (p<0.05). IL-4 ekspresyona eden CD3(+) lenfosit oranı kronik İTP'li hastalarda %6.6, kontrol grubunda %3.3 bulundu (p<0.05). Hastalarda IFN γ ekspresyona eden CD3(+) lenfosit mutlak sayısı tedavi öncesi 202/ul, tedavisonrası 254/ul bulundu (p<0.05). Mutlak Th1 lenfosit sayısı kontrol grubunda 225/ul, hastalarda tedavi öncesi 198/ul, tedavi sonrası240/ul bulundu. Mutlak Th2 lenfosit sayısı ise kontrol grubunda 36/ul, hastalarda tedavi öncesi 38/ul, tedavi sonrası 24/ul saptandı. Bu değerler arasında ve Th1/Th2 oranı arasında kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı(p>0.05). Tedavi ile remisyona sağlanan 11 hasta ile remisyona sağlanamayan 9 hasta karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası mutlak Th1 ve Th2 lenfosit sayıları arasında fark bulunmadı (p>0.05). Bulgularımıza göre kronik İTP'li olgularda mutlak T helper lenfosit sayısı ve IL-4 ekspresyona eden CD3+ lenfosit oranı düşük olmakta, tedavi sonrası IFN γ ekspresyona eden CD3(+) lenfosit mutlak sayısı artmaktadır. Ancak mutlak Th1 ve mutlak Th2 lenfosit sayıları hastalarla kontrol grubu arasında, tedavi ile remisyona sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasında farklılık göstermemektedir.

AKUT İTP' Lİ ÇOCUKLARDA UYGULANAN TEDAVİNİN KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM İLE HİPERKOAGULABİLİTE KRİTERLERİNE ETKİSİ:

C. Balkan, K. Kavaklı, D. Karapınar, Y. Aydınok.

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

İTP çocukluk çağı kanama bozukluklarının en sık nedenlerinden biridir. Hastalık %90 akut seyirli olup yaşamühteddit eden kanama sıklığı %1'dir. Akut İTP'li çocuk hastalarda koagülasyon, fibrinolitik sistem ve hiperkoagülabilite kriterleri ile farklı tedavi modellerinin bunlar üzerine olan etkilerini araştırdık. Ekim-99 ile Haziran-01 arasında Ege Üni. Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında 18 olgudaki (2-16 yaş) 22 İTP atağı randomize şekilde İVİG (1 g/kg/g - 2 gün) veya İV yüksek doz metilprednizolon (YDMP) (30 mg/kg/g - 3 gün, 20 mg/kg/g - 4 gün) ile tedavi edildi. İki grupta tedavi öncesi ve 3.gün sonunda Ricof, Ricof, protein C (PC), protein S (PS), antitrombin (AT), D-dimer (DD), protrombin fragman (PF) 1+2, trombin antitrombin kompleks (TAT), protein Z (pro-Z), lupus antikoagulan (LA), PAI-1 ve APC-R test edildi. Tedavi öncesinde tüm hastaların trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ olup İVİG grubunda 8/11, YDMP grubunda ise 9/10 hastada $\leq 20 \times 10^9/L$ idi. İkinci gün sonunda ulaşılan trombosit sayısı İVİG grubunda YDMP'ye göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.01$) bulundu. Tedavi öncesi Ricof ortalaması%142 olup normal değerlerin (%50-140) üzerindeydi. 3.gün sonunda İVİG grubunda %152, YDMP grubunda ise %160'a yükseldi. Tanı anında toplam 9 olguda (%41) LA pozitif bulundu. LA pozitifliği İVİG tedavisi alan 4 olguda 3.gün sonunda, YDMP tedavisi alan 5 olgunun 3'ünde 3.günde, 2'sinde 30.günde kayboldu. Tanıda 2 olguda APC-R varlığı saptandı. İVİG tedavisi alan bu 2 olguda trombosit sayılarının yükselmesiylebirlikte APC-R kayboldu. Tanıda PAI-1 ortalaması normal sınırlar içinde bulundu. İki grubun tedavi öncesi ve sonrasındaki PAI-1 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Tanı anında PF 1+2 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p=0.0001$) daha yüksek ve DD düzeyleri anlamlı olarak ($p=0.0001$) düşük bulundu. Pro-Z düzeyleri tanı anında normal sınırların (1.56 ± 0.61) altında idi ($0.11 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$). Tedavi öncesi AT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p=0.0001$) yüksek iken PC, PS değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Üçüncü gün sonunda PC, PS ve AT düzeyleri YDMP grubunda İVİG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.004/0.001/0.017$). Bu sonuçlar, İTP'li olgularda koagülasyon ve fibrinolitik sistemde bazı reaktif değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Ricof ve PAI1'de olduğu gibi bunların bir kısmı azalan trombosit sayısına sekonder olarak gelişen değişiklikler gibi görünürken, PF 1+2,DD, LA ve APC-R'de olduğu gibi bir kısmıbozulan hemostaz dengesini kompanze etmeye yönelik değişiklikler gibi görünmektedir. Ayrıca, uygulanan farklıtedavi yöntemlerinin doğal antikoagulanlarda olduğu gibi hemostazi

değişik şekillerde etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir.

AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA KANTİTATİF İN SİTU HİBRİDİZASYON YAPILARAK AKIM SİTOMETRİSİ İLE TELOMER UZUNLUĞU ÖLÇÜMÜ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ:

V. Özkocaman, F. Özkalemkaş, F.Budak¹, G. Yanıkkaya Demirel², R. Ali, H.B.Oral¹, T.Özçelik, Ü. Ozan, A. Tunali.

Hematoloji Bilim Dalı, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji laboratuvarı¹, İstanbul Memorial Hastanesi İmmunoloji laboratuvarı², Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa.

Ökaryotik hücrelerde kromozom uçlarında yer alan protein DNA tabiatındaki yapılara "telomer" adı verilmektedir. Her bir hücre bölünmesi ile telomerik yapı giderek kısalmaktadır. Yani telomerlerin uzunluğu hücre bölünmesi açısından sınırlı bir kapasitesi bulunan somatik hücreler için biyolojik bir saat görevi görmektedir. Biz akut lösemili hastalarda tanıda ve remisyon periyodunda telomer uzunluğunu inceledik ve karşılaştırdık ve prognostik bir değeri olup olmadığını değerlendirdik. Bu çalışma 13'ü kadın 8'i erkek, ortanca yaşı 37 ve yaş aralığı 1766 ve 15'i AML 6'sı ALL olan toplam 21 akut lösemili hastayı içerdi. Tanı klinik, morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklerle konuldu. Rölatif telomer uzunluğu düzeyi flow-floresan in situ hibridizasyon (FISH) metodu ile kemik iliği kan mononükleer hücrelerinde hesaplandı. Tanı anında üç hastada kısa telomer boyu, onsekiz hastada uzun telomer boyu gözlemlendi. Remisyonunda ise onbir hastada kısa, on hastada uzun telomer boyu gözlemlendi. Telomer uzunluğu ile lökosit sayısı, hemoglobün düzeyi, trombosit sayısı, kemik iliği lösemik blast yüzdesi ve CD34 pozitif hücre yüzdesi dahil laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. Yaşam süresi ve remisyon süresi bakıldığında uzamış ve kısalmış rölatif telomer uzunluklu gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Sonuç olarak bizim bulgularımız rölatif telomer uzunluğu parametresinin analizi hakkında bizim popülasyonumuzun heterojen olduğunu düşündürdü. Bu nedenlerden dolayı akut lösemili hastalarda hem telomeraz aktivitesi hem telomer uzunluğu-

nun birlikte değerlendiriminin kritik önemi olduğu kanaatine varıldı.

AKUT LÖSEMİ GELİŞİMİNDE GSTM1, CYP2E1 ve CYP1A1 GEN POLİMORFİZMLERİ RİSK FAKTÖRLERİ OLARAK BULUNMUŞTUR:

M. Aydın-Sayitoğlu¹, Ö. Hatırnaz¹, S. Anak², L. Ağaoğlu², İ. Yıldız³, L. Yüksel³, Ö. Devecioğlu², A. Ünüvar², Z. Karakaş², Z. Şalcıoğlu⁵, Ç. Timur⁶, H. Bilgen⁶, H. Apak³, A. Özkan³, T. Celkan³, E. Tuğrul², G. Gedikoğlu⁶, G. Dinçol⁴, D. Sargın⁴, S. Beşişik⁴, M. Aktan⁴, T. Atamer⁴, Y. Pekçelen⁴, U. Özbek¹.

¹İstanbul Üniversitesi.DeneySEL Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul,

² İstanbul Üniversitesi.İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,

³İstanbul Üniversitesi.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi.İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı., İstanbul

⁵Bakırköy SSK Hastanesi, İstanbul,

⁶Göztepe SSK Hastanesi, İstanbul,

⁷Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı, İstanbul.

*Bu çalışma Türk Hematoloji Derneği ve, İ.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (T-1060/19022001 ve O-1544/16012001). Lösemiler diğer kanser tiplerinden farklı olarak çok nadir şekilde ailevi karakter göstermekte ve bu da lösemi gelişiminde tek gen defektinden çok multifaktöryelgen/ çevre ilişkisi- olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda iyonize radyasyon, benzen ve kanser kemoterapisi gibi etkenlerin kısıtlı sayıdaki lösemi hastalarının etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir. Ancak bilinen az sayıdaki risk faktörü, ve genetik değişimler tüm lösemi olgularının çok az bir kısmının etiyolojisini açıklayabilmektedir Yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli detoksifikasyon enzimleri (faz I ve faz II) ile spesifik kanser türleri (akciğer kanseri, kolon, mide, meme, over, safra kesesi kanserleri) arasında ilişkiler gösterilmiştir. Bu çalışmada karaciğer detoksifikasyon enzimlerinden sitokrom p450 -faz I-CYP1A1, CYP2D6 ve CYP2E1 ve glutatyon S-transferaz -faz II-GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin pediatrik (n=196) ve yetişkin (n=105) akut lösemilerin etiyolojisindeki rolleri Türkiye/İstanbul popülasyonu açısından incelemiştir. PCRRFLP yöntemi kullanılarak yapılan genotipleme sonucu, pediatrik ve yetişkin akut lösemi guruplarında GSTT1 "null", CYP2D6*3, *4,

CYP2E1*6 allelik varyantları ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. CYP1A1*2A alleli genotip sıklığı pediatrik akut lösemi hastalarında (n=200, %32.5) kontrol gurubuna (n=168, %23.4) oranla anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir (P<0.04 OR1.5 %95CI 1.02.5). GSTM1 "null" genotip sıklığı, akut lösemi hasta gurubu (n=328, %61.0), kontrol gurubu (n=200, %40.7) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(P<0.002 OR 1.7 %95CI 1.2-2.5). Aynı şekilde CYP2E1*5 allelik varyantı akut lösemi hasta gurubunda (n=279, %14.7) kontrol gurubuna (n=152, %4) kıyasla anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur. (P<0.001 OR 4.1 %95CI 1.7-10.1). Elde ettiğimiz sonuçlar GSTM1 "null" allel, CYP2E1*5 ve CYP1A1*2A allelik varyantları akut lösemi - özellikle de pediatrik ALL- gelişiminde risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

MYELODİPLASTİK SENDROMLU OLGULARIMIZDAKİ SİTOGENETİK BULGULAR:

¹V. Aslan, ²B. Durak, ³S. Artan, ⁴N. Başaran, ¹Z. Gülbaş.

¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, ²Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.

MDS, kemik iliğinde dishematopoez ile karakterize bir kök hücre hastalık grubu olup, bu hastalıklarda %32-76 oranında klonal kromozomal düzensizliklerin olduğu bildirilmektedir. Kromozomal düzensizliklerin saptanması, MDS'lu olguların tanısı yanında prognozun belirlenmesinde de önem taşımaktadır. Çalışmamızda 25 MDS'lu olgunun sonuçları değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması 57.0/yıl (23-78/yıl) ve erkek/kadın oranı 2,1 idi. FAB kriterlerine göre 13 olgu (%52) RA, 2 olgu (%8) RARS, 4 olgu (%16) RAEB, 2 olgu (%8) KMML, 4 olgu (%16) RAEBt idi. 10 olguda (%40) normal karyotip (4 RA, 1 RARS, 1 RAEB, 1 KMML, 3 RAEB-t), 11 olguda (%44) kromozomal düzensizlik saptanırken 4 olguda (%16) üreme elde edilemedi. Alt tiplerine göre kromozomal düzensizliklerin dağılımı aşağıdadır.

#Image9.jpg#

Tek kromozomal düzensizlik izlenen 2 RA olgusundan birinde %30 46,XY,3p-, diğerinde %50 46,XY,19p-, 1 RAEBt olgusunda ise 46,XY,9q-mevcuttu. İki kromozomal düzensizlik izlenen 2 RA olgusundan birinde 46,XY,-19, +21, diğerinde ise 48,XY,+8, +9 izlendi. MDS'lu olgularda sıkça izlenebilen ve kötü prognoza işaret eden

monozomi 7, 3 olgumuzda (%12) izlendi. Olgulardan 1 tanesi RA, 2 tanesi ise RAEB tanılı hasta olup, RAEB tanılı olgulardan bir tanesinde tanıyı izleyen 2. ayda akut lösemiye dönü-şün saptanmış ve hastada tedavi ile remisyon elde edilememiştir. Yine bu olgularda sık rastlanan 5q- anomalisine ise 1 RAEB ve 1 KMML`li olmak üzere iki olguda (%8) rastlanmıştır. İzlenen olgulardan 4 tanesi (%16) akut lösemiye dönüşmüş olup bunlardan 1 olgu RAEB, diğer 3 olgu ise RAEB-t tanılı idi. RAEB tanılı olguda -7 anomalisini de içeren kompleks karyotipik değişiklik izlenirken, 2 RAEB-t`li olguda normal karyotip, 1 RAEB-t`li olguda ise 46,XY,9q- izlendi. RA`da saptanan kromozomal düzensizlikler olgularımızda akut lösemiye dönüşümü tahminde yarar sağlamamıştır. Normal ve anormal karyotipli RAEB`li olgularımız ise kısa sürede akut lösemiye dönmüştür. Olgu sayımız az olmakla birlikte bizim olgularımızda kromozomal düzensizlikler akut lösemiye dönüşümü tahmin etmede bilgi vermemiştir.

HEMATOLOJİK MALİGN HASTALIKLARIN BİYOLOJİSİNDE HÜCRE SIKLUSUNU DÜZENLEYEN SIKLINLERİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI (TÜBİTAK PROJESİ NO: SBAG-2205)

S. K. Toprak, K. Dalva, G. Gültekin, P. Topçuoğlu, M. Beksaç.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Siklinler, ökaryotlarda hücre bölünme döngüsünü düzenleyen anahtar yapılardır. Siklin-Siklin bağımlı kinaz (CDK) kompleksi hücrenin belirli evre ve kontrol noktalarında işleyişini denetler. Hücre bölünmesinde siklinler olumlu yönde, CDK inhibitörleri (CDKI) ise engelleyici yönde rol oynarlar. Yakın zamanda bu moleküllere ait monoklonal antikörlerin üretilmesi ile akım sitometrisi kullanılarak, siklin ve inhibitörlerinin nicel tayini mümkün olmaya başlamıştır. Bu çalışmada; herhangi histopatolojik olarak saptanmış kemik iliği (Kİ) tutulumu olmayan ve farklı hastalıklara sahip (Hodgkin Hastalığı, otoimmün hastalıklar, Non-Hodgkin Lenfoma gibi) 15 kontrol olgusu ile tedavi almamış durumdaki hasta olgularından (KML; n=16, MM; n=13) elde edilen Kİ`e ait mononükleer hücreler çalışıldı. Olguların yaşları; 22-59 (KML), 49-66 (MM) ve 2671 (Kontrol) idi. Beyaz küre sayısı 56.0-154.0 arasında değişirken, Sokal indeksi ise 1.08-2.94 arasında saptandı (KML). Kİ plazma hücre infiltrasyonu ise %10-

60 arasında bulundu (MM). Çalışma yönteminde; deterjanla perfore edilen hücreler, daha sonra uygun primer ve sekonder antikörleri (Pharminjen) ve propidyum iyodür içinde enkübe edildiler. Siklin ekspresyonlarının DNA içeriğiyle eşzamanlı olarak değerlendirildiği hücre döngüsü analizleri, CellQuest ve ModFit yazılımlarının kullanıldığı FACSCalibur (BD) cihazında gerçekleştirildi. Olgu gruplarının evrelere göre dağılımı tabloda sunulmuştur. Sokal indeksi, CRP ve β 2MG ile karşılaştırılan S evresi oranları arasında herhangi bir korelasyon olmadığı görüldü. #Image8.jpg#

S evresi sırasında, MM ve Kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek saptanan KML`deki siklin A değeri haricinde ($p < 0.05$); siklin A, B, D ve E ekspresyonları S ve G0/G1 boyunca Kontrol olgularıyla KML ve MM hastaları arasında benzer olarak saptandı. Kontrol olgularından farklı bulunanlar ise CDK1p16 ve p21`in ekspresyonlarıydı. KML`de; dinlenme evresi siklinleri olan siklin D ve E ekspresyonları, G0/G1 boyunca belirgin olarak yüksek saptandılar. Mitotik siklinlerden olan siklin A ve B ekspresyonlarında, S ve G2/M süresince yüksek bulundular. Bununla birlikte; G0/G1 boyunca beklenen p16 artışı olmadığı gibi, tam tersi olarak daha geç dönemde, S evresi sırasında p21 yanıtı yerine p16 ekspresyonunda artış saptandı. MM`de; benzer olarak, tüm siklin ekspresyonları beklediği evrelerde görüldü. CDKI`lar ise kontrol olgularından farklı olarak tespit edildi: G0/G1 evresinde olması gereken p16 ekspresyonu ve S evresinde olması gereken p21 ekspresyonu bulunamadı. Bununla birlikte, p21 yanıtı ise beklenenden erken olarak G0/G1`de görüldü. Sonuç olarak; ekspresyonları baskılanmış CDKI`lar sınırlandırılmayan hücre proliferasyonunun bir nedeni olabilirler. Bununla birlikte; kontrol grubuna göre proliferatif siklinlerde artış olmamasına karşın, siklinler ve CDKI`lar arasında tespit edilen dengesizlik de bir başka etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim sonuçlarımız da; siklin ve CDKI`lar arasındaki bu eşzamanlı ölçümün yapılmasının önemini ve akım sitometri ile böylesine çok parametrelili bir değerlendirmenin gerçekleştirilebileceğini kanıtlamaktadır.

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ GELİŞİMİNDE BAZI GENETİK RİSK FAKTÖRLERİNİN YERİ:

G. Balta, E. Özyürek, N. Yüksek, U. Ertem, G. Hiçsönmez, C. Altay, A. Gürgey.

Karsinojenleri metabolize etme yeteneği kişiler arasında değişiklik göstermekte olup, bu kimyasalların düşük düzeyde detoksifikasyonu kanser geliştirme riskini artırmaktadır. Son yıllarda, karsinojen metabolize eden enzimlerden Glutation S- transferazlar (GST) ve Sitokrom p450 (CYP) genlerinde bulunan bazı polimorfizmlerin çeşitli kanser türlerinin gelişmesinde risk faktörü oluşturabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, çok yakın geçmişte, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni C677T polimorfizminin çocuk ve erişkinde ALL gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, MTHFR C677T, GSTM1 ve GSTT1 null, GSTP1 ile 105Val ve CYP1A1*2A polimorfizimleri ile çocukluk çağı akut lösemi gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Akut lenfoblastik lösemili (ALL) 144 ve akut myeloblastik lösemili (AML) 33 hasta çocuk çalışılmış ve 185 sağlıklı çocukla karşılaştırılmıştır. MTHFR C677T polimorfizminin ALL (7.7%) ve AML (6.3%) hasta gruplarındaki sıklıkları kontrol grubundan (4.4%) yüksek olmasına karşın, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. GSTM1 null genotipinin ALL hastalarında kontrolde dağılımı eşit (%55), AML hastalarında ise biraz daha fazla bulunmuştur (%61.3), ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. GSTT1 null genotip sıklığı açısından ALL hastaları (%20.9) ve kontrol grubu (%22.7) arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Ancak, bu genotipin AML hastalarındaki sıklığı (%6.5) kontrolden önemli bir şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$; OR: 0.24; 95% CI: 0.05-1.03). Homozigot GSTP1 genotipinin ALL (%3.7), AML (%9.1) hastaları ve kontroldeki (%4.9) sıklıkları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Homozigot CYP1A1*2A genotipi sıklığı, kontrole karşılaştırıldığında (%4.8), ALL hastalarında (%1) daha az gözlenmesine rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak önemlidedir. AML hastalarında ise homozigot durumda bu genotipe rastlanmamıştır. Bu genotiplerin her birinin bir diğeriyle ve birlikte analizlerinden de önemli bir ilişki çıkmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, GSTT1 null ve homozigot CYP1A1*2A genotiplerinin çocuklarda AML hastalığının gelişmesinde koruyucu bir rol oynayabileceğine, bunun ötesinde, çalışılan genotipler ile çocukluk çağı ALL ve AML gelişimi arasında önemli bir ilişki bulunmadığına işaret etmektedir.

KRONİK MYELOSİTER LÖSEMİDE BCR-ABL FÜZYON TRANSKRİPTLERİNİN RT-PCR TEKNİĞİ KULLANILARAK NİCEL OLARAK BELİRLENMESİ:

F. Barış, K. Dalva, S. Meriç, M. Arat, M. Beksaç.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Hematodiagnostik Laboratuvarı, Ankara.

KML`de sıklıkla görülen Philadelphia Kromozomunu saptayan moleküler teknikler hastalığın tanısında ve izleminde çok gereklidir. Bu çalışmada BCR-ABL transkriptlerinin RT-PCR yöntemi ile belirlenmesi ve laboratuvarımızda rutin olarak kullanılan FISH yöntemi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. FISH testi mikroskopik değerlendirmeye dayanan moleküler bir teknik olup hasta kanından izole edilen hücre çekirdeklerinin spesifik proba hibridizasyonunu takiben floresan bir boya ile işaretlenmesi ve bu şekilde oluşturulan preparatların floresan mikroskopta değerlendirilmesi prensibine dayanır. RT-PCR yönteminde ise nicel bir tespit yöntemi olan LightCycler sistemi kullanılmıştır. Bu yöntemde kan veya kemik iliğinden izole edilen RNA`dan cDNA sentezini takiben cDNA`nın amplifikasyonu ve spesifik iki floresanla işaretli prob ile hibridize olması sağlanır. Sonuçların analizi ölçülen floresanın analizi ile yapılır. Yöntemde RNA kalitesinin kontrolü için internal kontrol olarak housekeeping genlerden G6PD gen ekspresyonu kullanılır. Çalışmamıza 54 olgu alınmıştır. Bu örneklerden 24`ü her iki yöntem ile analiz edildiklerinde bcr-abl negatif olarak değerlendirilmiştir. Otuz olgunun bcr-abl pozitif olduğu saptanmıştır. Bunların 13`ü yeni tanı almış, 17`si ise kemoterapi alan veya kemik iliği nakli yapılmış hastalardır. Yapılan analizler sonucunda FISH (bcr-abl probu, ES, Vysis, IL, ABD) testi % pozitiflik sonuçları (cut-off:%2,3) ile LightCycler Realtime PCR (Roche Diagnostics, ABD) sistemi ile elde edilen bcr-abl/G6PD oranları arasında bir korelasyon literatürde ilk kez gösterilmiştir. Korelasyon katsayısı ise R^2 : 0,9621 olarak belirlenmiştir ($p < 0,005$). Yanıt kriterleri olarak Yanıtsızlık (> 94) RT-PCR`da 0,360 (bcr-abl/G6PD)`a karşılık, Minör Yanıt (%35-94) RT-PCR`da 0,003-0,360 (bcr-abl/G6PD)`a karşılık, Kısmi Major Yanıt (%5-35) RT-PCR`da 0,0009-0,003 (bcr-abl/G6PD)`a karşılık, Major Yanıt (< 5) RT-PCR`da 0 (bcr-abl/G6PD)`a karşılık geldiği sonucuna varılmıştır. Yanıt grupları arasındaki fark analiz edildiğinde ise FISH testi için X^2 :42,64 ($p < 0,0001$), RT-PCR için X^2 :1,19x10⁻³ ($p < 0,0001$) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak konvansiyonel sitogenetiğin başarısız olduğu durumlarda RT-

PCR tedaviye cevabı izlemek amacıyla kullanılabilir. FISH ile gösterdiği yüksek korelasyon özellikle yakın takibi gereken transplant hastalar ve STI-571 veya interferon kullanan olgularda uygun bir takip kriteri olduğunu göstermektedir.

BİRİNCİ TAM REMİSYONDA AKUT MYELOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:

S. Çağırğan, M. Pehlivan, A. Dönmez, Ü. Ergene, M. Tombuloğlu.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir.

Akut myelositer lösemili (AML) hastalarda birinci remisyon sonrası tedavi yaklaşımları arasında otolog periferik kök hücre transplantasyonunun (OPKHT) yeri araştırılmaya devam etmektedir. Bu çalışmada merkezimizde Nisan 1997-Temmuz 2002 tarihleri arasında birinci tam remisyonunda OPKHT yapılan 24 AML'li hastanın (2 M1, 10 M2, 7 M4, 4 M5, 1 M7) sonuçları sunulmuştur. Hastaların 13'ü erkek, 11'i kadın olup medyan yaş 34 (1554) dır. 17 hasta 1, 7 hasta 2 remisyon indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiş; konsolidasyon tedavisi olarak 15 hastaya Ara-C (1 gr/m²/gün, 6 gün) + antrasiklin (3 gün), 5 hastaya standart doz Ara-C+idarubisin (7+3) ve Ara-C 3 gr/m² (6 doz); 3 hastaya ise FLAG-ida protokolleri uygulanmıştır. Tanı ile transplantasyon arasında geçen süre medyan 5.5 (2.5-11) aydır. Mobilizasyon rejimi olarak yukarıda belirtilen konsolidasyon kemoterapisi + G-CSF (medyan 13.5 gün) kullanılmıştır. Medyan 4 (2-7) aferez ile toplanan 6.65 (2.87-13.17)x10⁸/kg MNH ve 7.72 (2.84-26.35)x10⁶/kg CD34 (+) hücreden oluşan ürünler busulfan (16 mg/kg) + siklofosamid (120 mg/kg) hazırlama rejiminden sonra infüzyonla verilmiştir. Tüm hastalara nötrofil engrafmanı oluşuncaya kadar G-CSF 300 µg/gün medyan 12 (7-20) gün uygulanmıştır. Nötrofil engrafmanı (>500/µL) medyan 11. (9-15) gün, trombosit engrafmanı (>20000/µL) 16. (8-76) günde oluşmuştur. Erken dönemde 1 hasta (%4.1) 18. günde infeksiyon, 1 hasta ise 6. ayda hepatit B reaktivasyonu sonucu kaybedilmiştir. Medyan 28 (2.8-53.6) aylık izlem süresinde 22 hastanın 7'sinde 3.7- 9.5 aylar arasında relaps gelişmiş, bu hastaların 4'ü kaybedilmiş; 3 hastada ise uygulanan kemoterapiler ile tekrar remisyon sağlanmıştır. Halen 18 hasta remisyonunda izlenmektedir. Medyan total ve hastaliksız yaşam sürelerine henüz ulaşılmamış olup, 4 yılda beklenen total

sağkalım %72, hastaliksız sağkalım %56 bulunmuştur. Sonuçlarımız OPKHT'nun AML'de etkili bir postremisyon tedavi yaklaşımı olduğunu göstermektedir.

YENİ TANI AML OLGULARINDA İNDÜKSİYONA GRANULOSİT KOLOİNİ UYARICI BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN (G-CSF) EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİNİ ARAŞTIRAN PROSPEKTİF RANDOMİZE FAZ III KLİNİK ARAŞTIRMA SONUÇLARI (TLG 95-002):

M.Beksaç¹, M.Özcan¹, A.Tunalı², S.Dündar³, M.Bayık⁴, S.Paydaş⁵, R.Ali², Y.Büyükaşık³, O.İlhan¹, F.Özkalemkaş², G.Gürman¹, A.Uysal¹, H.Akan¹, E.Akçağlayan¹, O.Özdemir⁶.

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji, Ankara

²Uludağ Üniversitesi Hematoloji, Bursa,

³Hacettepe Üniversitesi Hematoloji, Ankara,

⁴Marmara Üniversitesi Hematoloji, İstanbul,

⁵Çukurova Üniversitesi Hematoloji, Adana,

⁶Türk Lösemi Çalışma Grubunun Diğer Üyeleri; İstanbul, Cerrahpaşa, Osmangazi, Ege, İnönü, Akdeniz, Gülhane, Erciyes ve Dokuz Eylül Tıp Fakülteleri.

AML tedavisinde yanıt ve yaşam oranını arttırmak için yapılan girişimlerden biri indüksiyona G-CSF eklenmesi olup bu konu hala tartışmalıdır. Bu amaçla 1995 yılında başlatılan 14 merkezden 266 olgunun katılması ile gerçekleşen bu çalışmada olguların yaşı 15-60(ortanca: 38.5), cinsiyet K:E (112/148) idi. İndüksiyon tedavisinde Ara-C (100 mg/m²/gün, 1-10gün), Ida (12 mg/m² /gün, 1-3gün) (A Kolu) veya buna ilaveten tedavinin 8. gününden başlayarak mutlak nötrofil sayısı (MNS) ardı-sık iki gün 500/mm³ üzerine çıkana kadar G-CSF (5 µg/kg/gün) (B Kolu) tedavisine randomize edildi. İlk konsolidasyon tedavisi Ara-C (1gr/m²/gün, 1-5 gün) ve Ida (12 mg/m²/gün, 1-3 gün), ardından otolog kök hücre nakli (n=14) veya yüksek doz Ara-C (3gr/m²/gün 1.3 ve 5.gün) (n=106) den oluştu. A Kolu (n=137) ve B kolu (n=123) nda yer alan olguların özellikleri farklılık göstermedi. Her iki kolda tam yanıt oranı (% 64.6-%62.5), dirençlilik (%20-%25) ve nüks oranı (%24-%18.8) benzer bulundu. Nötropeni şiddeti ve süresi G-CSF alan olgularda azaldı. 21 ve 28.günlerde MNS B kolunda daha yüksek bulundu (1.1'e karşılık 2.0 , p=0.08 ve 2.5'a karşılık 7.9, p=0.003). Ateşli gün sayısı, antibiyotik kullanım, yatış süresi, transfüzyon gereksinimi her iki kolda eşit idi. Ortanca yaşam süresi her iki kolda istatistik olarak (184239gün) farksız bulundu. Univariante yaşam analizi AMLM0 (p=0.07), M2

(p=0.013), tek indüksiyonun yeterli olması(p<0.0001), kadın cinsiyetin (p=0.006) iyi prognostik olduğunu gösterdi. G-CSF kullanımına göre düzeltildiğinde, AML-M0 dışında diğer faktörler iyi prognostik olmaya devam etti. Multivariate analiz sonucunda G-CSF kullanımı (p=0.049), cinsiyet (p=0.05) ve indüksiyon tedavi sayısı (p<0,001) anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Yaşam üzerine etkiyen risk faktörleri incelendiğinde:

#Image7.jpg#

Sonuç olarak, çalışmamızda yaşam üzerine prognostik olarak cinsiyet, G-CSF kullanımı ve remisyona ulaşmak için gerekli indüksiyon tedavi sayısı, yaş ve tanıdaki lökosit sayısından daha anlamlı olarak saptandı. Deneyimimiz G-CSF kullanımının nötropeni süresini kısaltırken yaşamı uzattığını gösterdi. Bu yaşam avantajı miyeloblastik FAB alt tipinde daha belirgin gözlemlendi. Erkek olgulardada daha kısa olan yaşamın bu tedavi yaklaşımı ile arttırılabildiği gözlemlendi.

REMİSYON İNDÜKSİYON, KONSOLIDASYON VE YÜKSEK DOZ SİTOZİN ARABİNOZİD İÇEREN REJİMLERLE TEDAVİ EDİLEN DE NOVO AKUT MYELOSİTER LÖSEMİLİ (AML) OLGULARDA MALİYET ANALİZİ.

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı ve Bilgi İşlem Merkezi, Sıhhiye, Ankara.

Yeni tanı ve refrakter AML olgularında kemoterapilerin maliyeti tahmin edilememektedir. Bu hastalarda dünyada yapılmış oldukça sınırlı çalışma bulunmakta ve merkezlerin alt yapısı ve şartlarına göre değişiklik göstermektedir. Yeni tanı AML olgularında remisyon-indüksiyon tedavisi ve yüksek doz sitozin arabinozid içeren konsolidasyon tedavisi ile refrakter AMLli olgularda hastaların yatış süresince bir kür tedavi maliyetini değerlendirmektedir. 1999-2002 yılları arasında merkezimizde yeni tanı AML ve refrakter AML li ortalama 40 yaşında (21-30) toplam 30 olgunun tedavi maliyetleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada yeni tanı AML de remisyon indüksiyon (Rİ), ilk konsolidasyon ve refrakter AML de remisyon indüksiyon tedavisi olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hasta takip dosyalarından kullanılan ilaçlar, malzemeler ve bilgi işlem kayıtları esas alınarak, o günün dolar kuruna göre

maliyet hesaplanıp, günümüz Türk Lirasına (TL) çevrilmiştir. Her üç grupta yaş ve cinsiyet dağılımı eşitti. Beraberinde ortalama hastanede kalış sürelerinin eşit olduğu bulundu. Refrakter olgularda kemoterapi ve antibiyotik kullanım maliyeti diğer 2 gruba göre daha fazla idi. Antibiyotik maliyeti açısından refrakter grubun konsolidasyon grubundan fazla olduğu fakat Rİ grubu ile eşit olduğu görüldü. Toplam maliyete bakıldığında refrakter olguların maliyetinin diğer 2 gruptan daha fazla olduğu saptandı. Refrakter olguların maliyetinin yeni tanı AML Rİ ve konsolidasyon alan gruba göre daha fazla olduğu, özellikle antifungal, antibiyoterapi ve kan ürünü kullanımının maliyeti arttırdığı ve standart bir allojeneik nakilden daha pahalıya mal olduğu görülmektedir. Erken dönemde bu olgularda allojeneik hematopoietik hücre nakli seçeneği gözardı edilmemelidir. #Image6.jpg#

PRİMER REFRAKTER VE RELAPS AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA FLAG-İDA PROTOKOLÜNÜN ETKİNLİĞİ:

S. Çağırğan, M. Pehlivan, A. Dönmez, P. Talu, M. Tombuloğlu.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir.

Primer refrakter ve relaps akut lösemili hastalarda prognoz kötüdür. Bu çalışmada Şubat 1997-Eylül 2002 tarihleri arasında primer refrakter (10) veya relaps (26) 36 akut lösemili (27 AML, 9 ALL) hastada uygulanan 49 FLAG-İda rejiminin (38 remisyon indüksiyon, 11 konsolidasyon amaçlı) etkinliği geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 24'ü erkek, 12'si kadın olup medyan yaş 43 (16-73)'dür. Hastalar FLAG-İda öncesi 2 (1-7) siklus kemoterapi almışlardır. Relaps hastalar için ilk remisyon süresi medyan 9.3 (1.7-27.5) ay olup, tüm hastalar için tanı ile FLAG-İda uygulaması arasındaki süre 10.7 (1.1- 68.6) aydır. Remisyon indüksiyon (Rİ) tedavisinde Ara-C 1 g/m²/g (6 gün), fludarabin 25 mg/m²/g (5gün) eşliğinde 31 uygulamada idarubisin 10 mg/m²/g (1-3 gün) verilmiştir. İdarubisin yerine 4 hasta mitoksantron 10 mg/m²/g, 2 hasta ise etoposid 100 mg/m²/g (3 gün) almıştır. 35 hastaya 7. günden başlanarak G-CSF 300 µg/g nötropeniden çıkıncaya kadar verilmiştir. Rİ tedavisi 34 hastada 1 kür, 2 hastada ise ardışık 2 kür uygulanmıştır. 17 (%47.2) hastada tam remisyon sağlanmış, 16 (%44.4) hasta ise refrakter olarak değerlendirilmiştir. Rİ amacıyla uygulanan FLAG-İda tedavile-

ri değerlendirildiğinde, nötrofil <500, <100/μL, trombosit <20000/μL kalış süreleri sırasıyla medyan 18 (9-34), 12 (4-31) ve 18 (7-68) gün olarak bulunmuştur. Bu sürede medyan 6 (0-14) ünite eritrosit ve 6 (3-31) ünite trombosit süspaniyonu uygulanmıştır. Tüm olgularda febril nötropeni gelişmiş (medyan 10. gün), toplam ateşli gün sayısı 7 (2-37) gün olmuştur. Rİ sırasında 3'ü infeksiyon, 2'si intrakranial hemoraji nedeniyle toplam 5 (%13.8) hasta kaybedilmiştir. Remisyona giren hastaların 9'una 1 kür, 1 hastaya ise 2 kür FLAG-İda rejimi konsolidasyon amaçlı uygulanmıştır. Konsolidasyon tedavisi sırasında bir hasta 53. gün pnömoni nedeniyle kaybedilmiş, diğer 9 hastaya ise OPKHT yapılmıştır. İzlemede 2 hasta takip dışı kalmış; bir hasta dışında diğer tüm hastalarda 1-32. aylar arasında relaps gelişmiştir. Halen remisyonda olan bir hasta ile hastalıklı yaşayan ve tedavisine devam edilen 3 hasta dışında tüm hastalar progressif hastalıktan kaybedilmiştir. Medyan total yaşam süresi tüm hastalar için 6.1 (0.5-53.4), remisyona giren hastalar için 10.6 (2.7-54.5), hastaliksız yaşam süresi 4.7 (1.4-53.4) ay; 12 yılda total sağkalım %26 ve %10, hastaliksız sağkalım ise %33-20 olarak saptanmıştır. Konsolidasyon tedavisi alan ve OPKHT uygulanan hastalarda daha uzun remisyon süresi (10.1'e karşı 2.9 ay) olmasına karşın bu istatistiki anlamlılık kazanmamıştır. Sonuçlarımız FLAG-İda rejiminin primer refrakter ve relaps akut lösemili hastalarda remisyon sağlamada etkin olduğunu, ancak remisyon sürekliliği için ek tedavi yaklaşımları gerektiğini göstermektedir.

REZİSTAN-RELAPS AKUT LÖSEMİ OLGULARINDA FLAG-IDA DENEYİMİ:

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

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı, 01330 Balcalı, Adana.

Son dönemlerde, mevcut tedavi protokolleri ile erişkin akut lösemilerinin yaklaşık %50-80'i tam remisyonla girmektedir. Buna rağmen hastaların %25 kadarı rezistan hastalık yada ölümler nedeni ile remisyonla girememektedir. Remisyonla giren hastaların da yaklaşık %40'ı ilk 2 yıl içinde relaps ile gelmektedir. Relaps yada refrakter akut lösemili hastalarda kurtarma amaçlı birçok kemoterapi rejimleri vardır. Özellikle akut miyeloblastik lösemide (AML) yüksek doz Ara-C (HDAC), hücre içi yüksek konsantrasyonlarda metabolitlerin birikimi ve anti-lökemik etki açısından önemli bir

kurtarma rejimidir. Bunun yanında antrasiklin, topotekan, fludarabin içeren kurtarma rejimleri de son dönemde oldukça sık kullanılmaktadır. Yüksek doz Ara-C ile birlikte fludarabin, bir antrasiklin (idarubisin) ve büyüme faktörlerinin (G-CSF) kullanımıyla oluşan FLAG-IDA protokolü son dönemlerde rezistan, relaps ve yüksek riskli AML hastalarında ve post-transplant relaps gösteren hastalarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Fludarabinin Ara-C'ye eklenmesi hücre içi Ara-C metabolitlerinde artışa, G-CSF kullanılması da lösemik hücreleri sitotoksik tedaviye duyarlı hale getirmektedir. Ayrıca fludarabin'in lenfoproliferatif hastalıklarda etkili olması akut lenfoblastik lösemiler üzerindeki etkisini de açıklamaktadır. Toksisitesinin nispeten az olması ve yanıt oranlarının yüksek olması nedeniyle; rezistan, relaps, akut lösemilerde ilk seçenek olarak son 2 yılda FLAG-IDA protokolünü kullandık. Burada ÇÜTF medikal onkoloji bilim dalında FLAG-IDA rejimi uygulanan toplam 32 akut miyeloblastik ve lenfoblastik lösemili hastaların sonuçlarını sunacağız. Hastaların 2'si FLAG-IDA rejimi alırken febril nötropeni nedeni ile yaşamını kaybetti. Bunun dışında tedavi döneminde yaşamını kaybeden olmadı. Literatürde oldukça güvenli ve etkili bir kurtarma rejimi olarak bildirilen FLAG-IDA bazı yayınlarda primer refrakter lösemilerde uzun süren yanıt oranları ile karakterizedir. Primer refrakter olgularımızın çoğunda yanıt alınamadı. Erken ve geç relapslı olgular yanıt alınan grubu oluşturdular. Toplam yanıt oranımız %56 (%47 TY-%3 KY) idi. Yanıtsız hastalarımız da %44 oranında idi. Literatürde benzer yanıt oranları mevcut olup hastalar uzun süre takip edilip, uzun yanıt süreleri ile karakterizedir. Literatürde daha çok Akut miyeloblastik lösemi ile çalışmalar mevcuttur. ALL'li hastalarımızın yanıt oranları AML'li olgularımızdan daha fazladır. Literatürde daha çok akut miyeloblastik lösemilerdeki etkileri tartışılırken bu rejimin bizim ALL'li hasta grubunda daha fazla yanıt oranının olması ilgi çekicidir. Sonuç olarak; FLAG-IDA rejimi etkili ve az toksik bir rejimdir. Özellikle relaps hastalarda transplantasyon öncesi kullanımı ilgi çekicidir ve ALL olgularında da bir etkili kurtarma rejimidir.

#Image5.jpg#

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİDE (APL) DÜŞÜK DOZ ATRA TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ:

S. Çağırğan, A. Dönmez, M. Pehlivan, M. Tombuloğlu.

APL`de all-trans-retinoik asid (ATRA) remisyon ve uzun süreli sağkalım sağlanmasında etkin bir ajan olup, genel uygulama dozu 45 mg/m²/gündür. Azsayıda çalışmada düşük doz ATRA`nın (25 mg/m²/gün) remisyon sağlamada standard doz kadar etkin olduğu gösterilmiş, ancak yaşam sürelerine etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada düşük doz ATRA`nın remisyon süresi üzerine etkisi geriye dönük olarak araştırılmıştır. Kliniğimizde Nisan 1994-Eylül 2002 tarihleri arasında 15 yeni tanılı APL olgusuna remisyon indüksiyon tedavisi olarak ATRA 25 mg/m²/gün (9 hastada tek başına remisyon sağlanıncaya kadar; 6 hastada ATRA tedavisinin 4-22. günleri arasında başlanmak üzere Ara-C+antrasiklin 7+3 protokolü ile) uygulanmıştır. Hastaların 9`u kadın, 5`i erkek olup medyan yaş 40 (15-62)`dir. Tüm hastaların tanısirasında lökosit sayısı <10000/μL olup medyan 1300 (514-6100)/μL`dir. Medyan 42 (31-104) günlük uygulama ile 13 hastada (%86.6) tam remisyon sağlanmış; diğer iki olguda ATRA dozunun 45 mg /m²/kg`a yükseltilmesi ile remisyon elde edilmiştir. Remisyon sağlanan hastalarda, remisyon indüksiyon tedavisinde kemoterapi yer almayan hastaların tümüne konsolidasyon tedavisi olarak Ara-C/ daunorubisin (1 kür 7+3, 2 kür 5+1-2); diğerlerine ise 2 kür Ara-C/idarubisin (1 haftada daunorubisin) 5+2 uygulanmıştır. Tedavi sürecinde 3 hastada retinoik asid sendromu (RAS) (%20) gelişmiştir. 2 hastada uygulanan tedavi ile düzelme sağlanırken bir hasta RAS bulgularıyla remisyonunda iken tedavinin 75. gününde kaybedilmiştir (%6.6). Medyan 50.1 (19-88.8) aylık izlem süresinde 14 hastanın 3`ünde 8, 9 ve 18. aylarda (biri 45 mg/m²/gün ile remisyon giren) relaps gelişmiştir. Bu 3 hasta ile remisyonadaki bir hasta trafik kazasında yaşamını yitirmiştir. Halen 10 hasta remisyonunda izlenmektedir. Medyan total yaşam ve hastaliksız yaşam sürelerine henüz ulaşılmamış olup, 7 yılda total sağkalım %64; düşük doz ATRA ile remisyon giren olgularda hastaliksız sağkalım %80 bulunmuştur. Sonuçlarımız yüksek risk grubunda yer almayan (Lökosit<10 000/μL) APL`li hastalarda düşük doz ATRA tedavisinin standard doz kadar etkili olduğunu göstermektedir.

PERİFERİK KÖK HÜCRE KRİYOPREZERVASYONUNDA DONDURMA YÖNTEMİ VE KRİYOPROTEKTAN SOLÜSYON-

LARIN ÖNEMİ (TÜBİTAK - SBAG PROJE NO: 2189):

M. Arat, E. Ayyıldız, H. Akan, Ö. Arslan, O. İlhan.

Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı ve
Hemaferezis Ünitesi, Ankara.

Otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) desteğinde yüksek doz kemoterapi (YDK) uygulanması pek çok hematolojik malignitenin tedavisinde gün geçtikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır. Periferik kök hücre mobilizasyonunu takiben toplanan mononükleer hücrelerin içlerindeki total şekilli hücre (TNC), total mononükleer hücre (TMNH) MNH CD34 miktarı belirlenmektedir. Sonrasında hastadan eş zamanlı toplanmış olan otolog plazma ve kriyoprotektan madde (örn. DMSO) ile karıştırılır ve kontrollü bir dondurucu ile -1°C/dk -120°C` ye dondurulmakta azotun sıvı fazında saklanmakta ve merkezimizde de aynı uygulama altı senedir süregelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda -80°C` lik soğutucularla kontrollü dondurucu kullanmaksızın, %6 pentastarch (HES) kullanılarak ve %5 DMSO kullanılarak bu işlemin yapılabileceğine dair yayınlar vardır ve hangi yöntemin güvenilir, pratik ve daha ucuz olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışma sayısı azdır. Dondurma ve çözme sonrasında hücrelerin hastalara geri verilmesi sırasında meydana gelen kayıpların değerlendirilmesinde en önemli takip kriteri hematopoietik dokunun semi-solid kültür ortamında, CFU-E, BFU-E, CFU-GM ve CFU-G koloni oluşturma yetisinin değerlendirilmesidir. Hücre saklama ve nakli sırasında koloni oluşturma yetisine sahip öncüllerin karşılaştırılması, dondurarak saklama (DS) işleminde meydana gelen kayıpları yansıtabilir. Koloni oluşturma değerlendirilmesi bir hafta ile 10 gün arası bir süreç olduğundan dolayı CD34 yüzey belirleyicisinin kullanılarak hematopoietik kök hücre sayısının belirlenmesi sık kullanılan, kısa sürede sonuç alınabilen, tekrarlanabilir, pratik fakat tam anlamıyla yeterli olmayan bir değerlendirmedir. Kullanılmayacak 21 adet periferik kök hücre ürünü iki eşit hacime ayrılmış ve içlerindeki MNH ve CD34 miktarı ve işlem öncesi ve sonrası koloni yapabilme yetenekleri değerlendirilmiştir. Ürünler, üç farklı kriyoprotektan solüsyon; 1- %3 HES + %5 DMSO + otolog plazma, 2- %6HES + %5 DMSO + otolog plazma ve 3%10 DMSO + otolog plazma, kullanılarak, PVC bazlı(20cc.lik, Cryocyte, Baxter, 4R9951) torbalarda kriyoprezerve edilmişlerdir. İki farklı dondurarak saklama yöntemi; hız kontrollü (özel bilgisayar aracılıklı) ve kontrolsüz (sıvı azotun buhar fazında) dondurulmuşlar bu şekilde her bir ürün için altı adet torba hazırlanmıştır. Sonrasında ürünler

eşit zaman aralıklarında eşit koşullarda sıcak su banyosunda 37°C`de çözdürülmüş ve yine viyabilite, total nükleer hücre (TNH), mononükleer hücre (MNH), ve koloni yapabilme yetenekleri tekrarlanmıştır. Sonuçlar hem her iki dondurma yöntemi ve hem de kendi aralarında da her 3 hazırlama tekniği için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve grup içi ve gruplar arası istatistik değerlendirme yapılmıştır. Bu şekilde her kolda yapılmış olan çalışmalar olmakla birlikte aynı hastadan farklı 6 şekilde kriyopreservasyon yapılarak optimal dondurarak saklama yönteminin bulunmasına çalışılmıştır. Periferik kan kök hücre (PKKH) örneklerinin ekim öncesi ortalama TNH , MNH ve CD34 değerleri sırasıyla; 2,1x10e8, 0,6x10e8, 0,4x10e6dır. DS öncesi son viyabilite değerlendirmeleri ortalama % 94 (89-99) olup ekilen 21 örnekten 20` de başarılı koloni formasyonu izlenmiş olup ortalama CFU-GM 6x10e4/ml dir. DS sonrası iki ay içinde çözülen 10 ürün örneğine ait TNH , MNH ve viyabilite verileri sırasıyla, 2,0x10e8, 0,57x10e8 ve %95 (90-99)` dir. Ekilen 11 örnekten 11`de başarılı koloni formasyonu izlenmiş olup ortalama CFU-GM 5.8x10e4/ml dir. Sonuçta her iki DS yöntemi ile de başarılı ve yeterli bir şekilde hücre viyabilitesinin ve hematopoietik koloni üretme yetisinin korunabileceğini, ama kontrollü dondurucu olmaksızın da bu işlemin yapılabileceğini çalışmamız göstermiştir.

ÇOCUK DONÖRLERDE PERİFERİK KÖK HÜCRE AFEREZ İŞLEMİ DÖKÜMLERİMİZ:

¹O.A.Küpesiz, ¹A.Kızılıörs, ²A.Aslan, ²C.Boneval, ¹M.A.Yeşilipek.

¹Pediyatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı.,
²Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Hematopoetik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Haziran 1998 ve Ağustos 2002 tarihleri arasında allojeneik periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) için 56 seans (36 donör) ve otolog PKHT için 22 seans (10 hasta) olmak üzere toplam 78 seans aferez işlemi uygulanmıştır. Pediyatrik donörler ve erişkin donörler G-CSF ile 5 gün sırasıyla 5 µgr/kg/gün ve 10 µgr/kg/gün dozunda, otolog PKHT hastaları siklofosamid (2-3 gr/m²) ve G-CSF (5 µgr/kg/doz) ile mobilize edildi. Mobilizasyonun istenmeyen etkisi olarak G-CSF kullanan iki erişkin donörde hafif düzeyde kemik ağrısı gelişti.

Donör yaşlarının ortanca değeri 9 yaş (yaş aralığı 2-38 yaş) olup 36 donörün 26'si (%72) 16 yaş altındaydı. Donör vücut ağırlıkları ise 11 kg ile 80 kg arasında ortanca 35 kg idi. Otolog PKHT hastalarının yaş ortanca değeri 6 yaş (yaş aralığı 2-13 yaş) vücut ağırlığı ortanca değeri ise 17 kg idi (11 kg ile 40 kg arasında). Otolog PKHT`nunda aferez için vasküler giriş yeri olarak tüm hastalarda dual lümen santral venöz kateter (Hickman Broviac) kullanıldı. Allojeneik PKHT`nu amaçlı aferez için antekubital periferik vene 20 gauge branül (16 donör, %44) veya femoral dual lümen kateter (20 donör, %56) uygulandı. Donör ve hastalardan ortalama 25ml/dk (15-50ml/dk) hız ile kan çekildi. Donörlere ve hastalara (otolog PKHT grubu) uygulanan aferez sayısı ortanca değeri 2 (aralık:1-3) bulundu. Aferez süresi ortanca değeri 200 dakika (80-298 dk) bulundu. Aferezin her seansında donörün veya otolog PKHT hastasının kan hacminin 3-5 katı kadar volüme aferez uygulandı. Her aferez seansında toplanan ürünün mononükleer hücre sayısı ortanca değeri 4.25x10⁸/kg, CD34+ hücre sayısı 1.9x10⁶/kg olarak bulundu. Femoral kateter uygulanmasına bağlı bir donörde hematoma gelişti. Aferez işlemi tamamlandıktan sonra kontrol tam kan sayımlarında iki erişkin donörde hafif düzeyde trombositopeni görülürken bir pediyatrik olguda semptomatik hipokalsemi gelişti. Bulgularımızın sonucunda periferik kök hücre aferezinin sağlıklı çocuk donörlerde kolaylıkla ve önemli bir yan etki ile karşılaşmadan uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

HİPERBİLİRUBİNEMİDE PLAZMAFEREZ UYGULAMALARI:

S. Yılmaz, S. Ayaz, A. Erol Özer, E. Tulunay, D. Oğuz, M. Akdoğan, T. Şahin

Amaç: Plazmaferez hepatik koma ve hiperbilirubinemi durumlarında yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği`nde uygulanan 40 seans plazmaferez sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır. Materyal ve Metod: Kasım 2000-Temmuz 2002 tarihleri arasında YİH Gastroenteroloji kliniğinde yatan 10 hastaya plazmaferez uygulanmıştır. Hastaların 3`ü kadın 7`si erkek olup yaş ortalaması 44.4 (18-79) yıldır. Plazmaferez Kan Merkezi tarafından "Fresenius ASTEC 204" model aferez cihazı ile uygulandı. Replasman sıvıları olarak taze donmuş plazma ve izotonik kullanıldı. Bulgular: Hiperbilirubinemi nedeni ile işleme alınan toplam 10 hastadan 3`ü hepatik koma, 7`si çeşitli nedenle-

re bağıli kolestaz nedeniyle izlenmekte idi . Uygulamaya alınan hastalardaki başlangıç bilirubin değerleri 48.8 mg/dL ile 3.4 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama 31.4 mg/dL idi. Bilirubin değerleri 18 mg/dL nin altına inene kadar hasta başına 2 ile 7 arasında değişmek üzere ortalama 40 seans plazmaferez uygulandı. İşlem sonrası bilirubin değerleri ortalama 17.5 mg/dL ye düşürüldü. Hastalarda semptomatik olarak kaşıntı ve ikter belirgin olarak azaldı. Yardımcı bir yöntem olmasına rağmen plazmaferez, gebe olan hastada efektif bir terapötik yöntem olarak etkili oldu. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Sonuç: Plazmaferez, hemofiltrasyon yada hemodialize oranla toksik madde eliminasyonunda daha efektif olması ve yan etkileri daha az olan bir yöntem olarak hepatolojide sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle karaciğer transplant adaylarında bekleme süresinin kalitesi yönünden daha efektif olduğundan son yıllarda tercih edilmeye başlanmıştır.

FRESENIUS VE COBE AFEREZ CİHAZLARI İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN OTOLOG VE ALLOGENEİK KÖK HÜCRE İŞLEMLERİNDE TOPLANAN CD34 PROGENİTÖR HÜCRE SAYILARI FARKLILIK GÖSTERMEMEKTEDİR:

A. U. Bilgin, İ. Karadoğan, A. Kızılörs, F. Özel, L. Üндar.

Hematoloji Bilim Dalı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

Genel Bilgi: Periferik kök hücre mobilizasyonu (PBSC), toplama işleminin daha kolay olması ve hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı gibi avantajlara sahip olması nedeni ile son yıllarda tercih edilen bir işlem haline gelmiştir. Aferez işlemi ile toplanan CD34 hücre sayısının belirlenmesinde birçok faktör önemli olmasına rağmen, aferez öncesi hematokrit seviyesi ve aferez cihazlarının CD34 toplama etkinliği üzerine çelişkili sonuçlar ve sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Materyal-Metod: Bu çalışmada; 32 aylık dönemde Fresenius AS204 (n=82) veya Cobe Spectra (n=50) aferez cihazları ile gerçekleştirilen 132 yüksek volüm lökoferez işleminde (82 otolog, 50 allojenik) aferez öncesi periferik kan CD34, lökosit (WBC), mononükleer hücre (MNC), trombosit (Plt) sayısı, Htc seviyesi, yaş ve kilonun aferez ürünün içerdiği total CD34+ hücre sayısına üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuç: Aferez öncesi periferik kandaki

CD34 hücre sayısı, işlenen her litre başına toplanan total CD34 sayısı ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen, aferez öncesi PB, WBC, MNC, PLT sayısı, yaş ve kilo arasında benzer bir ilişki saptanmamıştır. Aferez öncesi Htc seviyesi otolog grupta daha düşük olmasına rağmen, işlenen her litre başına düşen total CD34 hücre sayısı allogeneik grupla karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Otolog ve allogeneik gruplarda hedeflenen CD34 hücre/kg sırasıyla $\geq 2 \times 10^6$, $\geq 4 \times 10^6$ olup bu değerlerin %80'ine tek aferezle ulaşılmıştır. Tartışma: Bu çalışmada, aferez öncesi CD34 hücre sayısının saptanmasının lökoferez zamanı ve aferez CD34 hücre sayısının belirlenmesinde en iyi belirteç olduğu gösterilmiştir. CD34 toplama etkinliği üzerine değişik aferez cihazları arasında farklılık saptanmamıştır. Otolog grup allogeneik grupla ile karşılaştırıldığı zaman, CD34+ toplama etkinliği üzerine aferez öncesi CD34+ sayısının yanısıra, Hct seviyesinin düşük olması etkili olarak bulunmuştur.

PERNİSİÖZ ANEMİDE ORAL B-12 VİTAMİNİNİN ETKİNLİĞİ:

Z. Bolaman, G. Kadıköylü, İ. Yavaşoğlu, S. Barutca.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın.

Pernisiöz anemide oral B-12 vitamininin etkinliğini araştırmak amacı ile 9 kadın, 10 erkekte toplam 19 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları 58 ± 15 (32-84 yaş aralığı) idi. Başlangıçtaki hemoglobin değerleri $8,9 \pm 2,1$ g/dl, beyaz küre sayıları $5330 \pm 1870/\text{mm}^3$, trombosit sayıları $196000 \pm 88900/\text{mm}^3$, OEH $110,2 \pm 17,5$ fl idi. 10 gün süre ile oral 1 mg B-12 vitamini sonrası bu değerler sırasıyla $10,1 \pm 2,1$ g/dl, $6270 \pm 2000/\text{mm}^3$, $217900 \pm 100500/\text{mm}^3$, $105,7 \pm 15,3$ fl idi. Tüm hastalarda retikülosit krizi oldu. Daha sonra haftada bir gün toplam dört kez oral 1 mg B-12 vitamini uygulandı. Bir ay sonraki hastaların bu değerleri $12,5 \pm 1,0$ g/dl, $7510 \pm 1870/\text{mm}^3$, $273000 \pm 119000/\text{mm}^3$, $90,9 \pm 11,8$ fl saptandı. Tedavinin sonunda istatistiksel olarak oral B-12 vitamini trombosit ve beyaz küre sayılarını, hemoglobin düzeylerini istatistiksel olarak arttırırken OEH ni azalttı ($p < 0,005$). Tedavi öncesindeki serum B-12 vitamini düzeyleri $88,4 \pm 56,7$ pg/ml idi. Kontrol grubu olarak yaş ortalamaları 64 ± 10 (36-87 yaş aralığı) olan 17 kadın, 16 erkek toplam 33 hastaya İM olarak aynı doz ve sürede B-12 vitamini uygulandı. Başlangıçtaki hemoglobin düzeyleri $8,4 \pm 2,3$ g/dl, beyaz küre sayıları $5434 \pm 2750/\text{mm}^3$, trombosit sayıları $160500 \pm 105500/\text{mm}^3$, OEH $114,1 \pm 12,1$ fl iken 10

gün sonra bu değerler sırası ile 9,8±2,1 g/dl, 6400±2440/mm³, 220700± 145500/mm³, 106,9 ± 12,3 fl idi. Tümünde retikülosit krizi ortaya çıktı. Bir ay sonraki değerleri ise sırası ile 12,2±1,4 g/dl, 6970± 2200/mm³, 235000± 97000/ mm³, 90,9±11,8 fl idi. Tedavi sonunda İM B-12 vitamini hemoglobin düzeylerini, beyaz küre ve trombosit sayılarını istatistiksel olarak arttırırken OEH'ni azalttı (p<0,001). Hastaların tedavi öncesindeki serum B-12 vitamini düzeyleri 65,9±54,2 pg/ml idi. Her iki grupta da yaş, cins, başlangıç, 10.gün ve 1 ay sonraki hemoglobin, lökosit ve trombosit sayısı, OEH değerleri ve serum B-12 vitamin düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu (p>0,05). Sonuç olarak oral B-12 vitamini tedavisi pernisiöz anemide parenteral B-12 vitamini kadar etkili bulundu.

PRİMİDİN 5` NÜKLEOTİDAZ EK-SİKLİĞİNİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU: TÜRKİYE`DE İLK DÜNYADA İKİNCİ ÇALIŞMA:

G. Balta, F. Gümrük, N. Akarsu, A. Gurgey, Ç. Altay.

Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve Pediatrik Hematoloji Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Primidin 5` nükleotidaz (P5`N-1) eksikliği hemolitik anemi, eritrositlerde bazofilik noktanma ve primidin nükleotidlerinin eritrositte yüksek miktarda birikimi ile karakterize nadir gözlenen otozomal resesif bir hastalıktır. Son zamanlarda, P5`N-1 geninin yapısı ve kromozomal lokalizasyonu belirlenmiş, 1 Norveçli ve 2 Güney Afrikalı toplam 3 hastada patolojik mutasyon tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, P5N-1 eksikliği bulunan Türk ailelerinde hastalığın yayınlanan gene bağlantı gösterip göstermediğini belirlemek, bağlantı gösteriyorsa patolojiden sorumlu moleküler defektleri saptamak ve böylece üzerinde fazla çalışma bulunmayan bir konuda Türk ve dünya literatürüne katkıda bulunmaktır. Bu amaçla, akrabalık ilişkisi bulunmayan 5 aileden toplam 8 hasta çalışmaya alınmıştır. Ebeveynlerin akraba olduğu her bir ailenin öncelikle, D7S817 ve D7S2846 DNA mikrosatellit markırları kullanılarak, P5N-1 geninin bulunduğu 7p14.3-p14.1 kromozom bölgesine bağlantısı test edilmiş ve bütün ailelerde bağlantı gözlenmiştir. Genin hastalıktan sorumlu ekzonlarının (Ekzon 3-10) analizi için gerekli primer çiftleri, ensembl insan genom database ve yayınlanmış gen dizisi kullanılarak hazırlanmıştır. Mutasyon analizi temelde PCR amplifikasyonu, SSCP analizi ve DNA dizi analizi

zini içermektedir. Çalışma sonunda, panelimizde yer alan toplam 8 hastanın patolojisinden 3 yeni null mutasyonun sorumlu olduğu tesbit edilmiştir. Bulunan mutasyonlar ve ailelerde dağılımı şu şekildedir. 1-Aslen Trabzon`lu olan 2 aileden toplam 4 hastada kodon 248`de (ekzon 9) bulunan GG dinükleotidinin homozigot duplikasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon, çerçeve kaymasına ve translasyonun 23 baz sonra terminasyonuna neden olmaktadır. 2- Sivas ve Malatya/Erzurum asıllı olan iki aileden gelen 3 hastada kodon 181`de (ekzon 8) T nin G`ye homozigot değişimi (TAT`TAG), trozini stop kodonuna dönüştürerek (Y181X) proteinin sentezinin sonlanmasına neden olmaktadır. 3- Aydın`lı bir hastada ise, tek bir A nükleotidinin kodon 129 da (ekzon 7) insersiyonu bir kodon sonra stop sinyali oluşturarak proteinin terminasyonuna neden olmaktadır. Mutasyonların her biri, ilgili aile bireylerinde ve sağlıklı populasyondan 100 bireyde taranmış olup, bu amaçla, ekzon 9 daki duplikasyon için denature poliakrilamid jel, ekzon 8 deki nonsense mutasyon için SfaN I enzimini kullanan RFLP analizi ve ekzon 7 deki insersiyon için ise heterodubleks analizi geliştirilmiştir. Mutasyonların hiç biri normal Türk populasyonunda saptanamamıştır. Bu araştırmanın sonuçları, saptanan mutasyonların hastaların patolojisinden sorumlu olduğunu ve hastalığın mutasyon spektrumunun da Türkiye`de ve dünyada oldukça heterojen olduğunu göstermektedir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE HELİKOBAKTER PİLORİ İLİŞKİSİ:

A. E. Kürekçi, E.Yeşilkaya, A. A. Atay ,O. Özcan.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Etilik-Ankara.

Helikobakter pilori (Hp), insan mide mukozasında yerleşen spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif, 3.5 mikron uzunluğunda, flagellalı bir mikroorganizmadır ve çocukluk çağı Hp için yüksek riskli bir dönemdir. Helikobakter pilori sıklığı gelişmiş ülkelerde % 5-15 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %70 ve üzerindedir. Aile içi bulaşıcılık oranı çok yüksek olup, bazı görüşlere göre dünya nüfusunun yarısı bu bakteri ile enfektedir. Son epidemiyolojik çalışmalar, Hp enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Helikobakter pilorinin hem vücuda giren demiri kendi yaşamı için kullanması, hem de demirin hasta tarafından absorpsiyonunu engellemesi nedeniyle demir

eksikli ği anemisine neden olduğu düşünölmektedir. Bu çalışma çocukluk çağında helikobakter pilori enfeksiyonu ile demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapıldı. Çalışmaya GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine Temmuz 2001 ile Haziran 2002 tarihleri arasında değişik şikayetler ile başvurup Hp enfeksiyonu saptanan 6-16 yaş arasındaki 140 çocuk alındı. Çalışmaya alınan hastaların son 3 hafta içinde antibiyotik, bizmut içeren preparatlar kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Hastaların % 52,1'i kız ve %47,9'u erkekti. Hastaların 18 (% 12) inde demir eksikliği anemisi mevcut iken, 36 (% 25,7) sinda demir eksikliği mevcuttu. Bu hastalara demir replasmanı yapılmadan, Helikobakter pilori eradikasyonu amacıyla Klaritromisin +Amoksisilin+Lansoprazol üçlü tedavi protokolü verildi. Hp eradikasyonundan sonra demir eksikliği anemisi olan grupta hastaların 15 (% 83,3) inde anemi düzeldi. Demir eksikliği olan grupta ise hastaların 29 (%80,55) unda demir eksikliği düzeldi. Demir eksikliği anemisi olan ve helikobakter pilori ile enfekte olan hastalarda dispeptik şikayetler çok belirgin değildi. Bu nedenle tedaviye dirençli veya tedavi kesildiğinde tekrarlayan demir eksikliği anemisi bulunan hastalar, dispeptik şikayetleri olmasa dahi Hp açısından incelenmelidir.

AKUT LÖSEMİLERDE 2 AYRI ANTIAPOPTOTİK SİNYAL: SURVİVİN VE AVEN EKSPRESYONU VE KLİNİK ÖNEMİ:

S. Paydaş, S. Yavuz, U. Dişel, K. Tanrıverdi, B. şahin, R. Burgut.

Onkoloji, Hematoloji Bilim Dalları ve Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.

Amaç ve dayanak: Survivin (S) apoptozis inhibitörü olup çeşitli kanserlerde yüksek oranda eksprese olmaktadır. Aven (A) ise daha yeni bir apoptozis inhibitörü olup Bcl-x(L) ve kaspaz regülatörü Apaf-1'e bağlanarak programlı hücre ölüm yolunun postmitokondriyal basamağında apoptozisi inhibe etmektedir. Bu çalışmanın amacıkut lösemili olgularda lösemik hücrelerde programlı hücre ölümünü farklı basamaklarda inhibe eden 2 ayrı anti-apoptotik gen ürününün ekspresyonunun prognostik önemini belirlemektir. Bu amaçla periferik kandan elde edilen blastlarda S ve A düzeyleri ölçüldü ve sonuçlar sağlıklı kontrollerden elde edilen periferik kan mononökleer hücrelerinin S ve A düzeyleri ile ve

olgulara ait klinik, demografik ve tedaviye cevap gibi parametrelerle karşılaştırıldı. Gereç ve yöntem. 37 AML, 28 ALL olmak üzere toplam 65 akut lösemi olgusu hasta grubunu, sağlıklı gönüllü 10 kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. RT-PCR yöntemi kullanılarak S ve A düzeyleri saptandı. İstatistiksel analiz için Mann Whitney U test ve Spearman Correlation testleri kullanıldı. Sonuçlar: Olgularda S düzeyleri 0 ile 0.829 arasında (ortanca: 0.00736, ortalama: 0.054979066±0.140761982), A düzeyleri 0 ile 0.853 arasında (ortanca: 0.0127, ortalama: 0.070335542 ±0.524685708) idi ve bu düzeyler kontrollerden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p: 0.01-0.035). S ile A arasında (p:0.009), S ile ekstramedüller tutulum arasında (p:0.033 ve 0.000), S ile CD7 ekspresyonu arasında (p: 0.097), A ile CD33 ekspresyonu arasında (p: 0.001) ve tedaviye tam yanıt veren olgularla refrakter olgular arasında S düzeyleri açısından (p:0.085) istatistiksel olarak önemli fark saptandı. Yaş, cinsiyet, performans durumu, lösemi tipi, lenfadenopati-organomegali, kan üre azotu ve albumin gibi klinik-laboratuvar verileri ile S ve A arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yorum: Farklı basamaklarda apoptotik hücre ölümünü inhibe eden S ve A, akut lösemili olgularda klinikte kötü prognoz belirtisi olan ekstramedüller tutulum, tedaviye refrakterlik gibi parametrelerle anlamlı ilişki göstermesi bu 2 anti-apoptotik sinyalin lösemi biyolojisi ve prognozunda önemli olabileceğini telkin etmektedir. Diğer apoptotik ve antia-apoptotik sinyallerin de birlikte ve daha fazla sayıda olguda çalışılması daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkarabilir. Not: Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ÇOCUKLUK ÇAğI KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA ERİTROSİT MEMBRAN PROTEİNLERİ:

Y. Sezgin, Y. Kılınc S. Yalın, İ. şaşmaz, B. Antmen, H. H. Kozano ğlu, İ. Bayram, A. Tanyeli.

Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Karaciğer hastalığı kronikleştiğinde eritrosit membran değişiklikleri görülebilir. Eritrosit membran proteinlerinin rolünü saptamak için bu çalışma yapılmıştır. Çocukluk çağında, hepatit B virüsüne bağlı kronik karaciğer hastalıklı, yaş ortalamaları 8.52 yıl, 11'i erkek 14'ü kız 25 olgu çalışmaya alındı. Olguların rutin hematolojik parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit membran proteinleri (Spektrin, Ankyrin, Band-3, Band-4.1, Band4.2, Band-4.5, Band-5, Band-6 ve

Band-7) incelendi; 22`sine karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Tüm olgulara 6 milyon Ü/m² interferon tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonraki ikinci ayda eritrosit membran proteinleri SDSPAGE yöntemi ile incelendi. Olguların eritrosit membran proteinleri hepatit B geçirmemiş, hepatit B aşısız, yaş ortalamaları 8.29 yıl, 9`u erkek, 8`i kız 17 olguluk kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Tedavinin ikinci ayı sonunda olguların hiçbirinde serokonversiyon gelişmedi. Tedavi öncesi ortalama değerleri iki grupta karşılaştırıldığında: hematolojik verilerinde Hb (12.02 g/dl, p<0.05), Hct(%36, p<0.05) ve MCVde (75.40 fl, p<0.05) azalma, Band-4.1`de (%5.84,p<0.05) azalma, Band-4.2`de (%5.52, p<0.05) artış saptandı. Tedavi sonrasında ise; Hb(11.5 g/dl, p<0.05), Hct (%34.68, p<0.05), MCV (74.36fl, p<0.05), MCH(24.72pg, p<0.05), BK(5.640/mm³, p<0.05) ve trombositlerde (223.020/mm³, p<0.05) azalma, Band-4.1 (%8.64, p<0.05) ve Band-4.2`de (%5.77, p<0.05) artış saptandı. Olguların SGOT (63.04U/L, p<0.05), SGPT (69.88 U/L, p<0.05) ve GGT (11.28 U/L, p<0.05), direkt bilirubin (0.25 mg/dl, p<0.05), ALP (602.32 U/L, p<0.05) artışı, albumin(4.35 g/dl, p<0.05) ve HDL kolesterol (40.84 mg/dl, p<0.05) değerlerinde ise azalma saptandı. İnterferon tedavisi sonrası Band-4.1`de artışın interferonun eritrosit membran proteinleri üzerinde olumlu etkisi sonucu olduğu düşünülebilir.

SERİN/TREONİN PROTEİN FOSFATAZ 2A K562 ERİTROLÖSEMİ HÜCRELERİNİN İNTERFERON ALFA-2b İLE İNDÜKLENEN APOPTOZUNDA ROL OYNAR:

G. Saydam, H.H.Aydın, F. Şahin, N. Selvi, G. Öktem, E. Terzioğlu, F. Büyükköçeci, S. B. Omay.

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

İnterferon alfa2b özellikle KML olmak üzere hematolojik malin hücreler üzerine antiproliferatif etkilere sahiptir. Ama, hastaların ancak çok küçük bir yüzdesinde hematolojik remisyona ulaşabilir. Ayrıca interferon tedavisi sırasında KML klonlarında direnç gelişebilir. K562 eritrolösemiye dönüşmüş Ph pozitif KML hastasından elde edilmiş bir model hücre hattıdır. Belli moleküllerle granulositik ve/veya monositik serilere farklılaşabilir. İnterferon alfa2b, KML hücreleri üzerindeki etkisini JAK/STAT yolağı üzerinden tirozin kinaz sistemi ile gösterir. Buna kar-

şın olarak interferon sinyali iletilen sistemde, serin/treonin protein fosfatazların rolü üzerinde veri yoktur. Biz bu çalışmada interferon alfa2b ile indüklenen K562 sitotoksitesinde serin/treonin protein fosfatazları çalıştık. Sitotoksiteyi belirlemek için trypan mavisi boya dışlama metodu ve MTT deneyi kullanıldı. K 562 hücrelerindeki interferon alfa 2b`nin IC50 dozu 600 IU/ml olarak bulundu. Morfolojik analiz ve CD11b, CD11c ve CD14 akış sitometresi işaretleyicileri farklılaşmayı belirlemek için kullanıldı. Farklılaşma tespit edilmedi. Serine/threonine protein fosfataz inhibitörleri Calyculin A (CalA) ve Okadaic acid (OKA) İnterferon alfa 2b ile indüklenen sitotoksiteyi arttırdı. Fosfataz enzim deneyleri, interferonla indüklenen sitotoksite sürecinde protein fosfataz 2A aktivitesinde tedrici bir artış ortaya koydu. İmmunoblotlar PP2A katalitik ve regülatuar alt ünitelerinde değişiklik göstermedi. Monooligonükleozom temelli ELİSA ve acridine-orange propidium iodide boyama tekniği, sitotoksitenin altında apoptozis olduğunu gösterdi. Sonuç olarak; PP2A, interferon alfa 2b ile indüklenen K 562 apoptozisinde rol oynamaktadır.

SİMVASTATİN`İN HL-60 LÖSEMİ HATTINDA PROLİFERASYONA OLAN ETKİLERİNİN İN VİTRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ:

U. Ural¹, F. Avcu¹, İ. Yılmaz², A. Pekel³, A. Şengül³, A. Yalçın¹.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ¹Hematoloji, ²İç Hastalıkları, ³İmmünoloji Bilim Dalları, Etlik, Ankara.

Hücre membranının yapısında yer alan sterollerin, steroidlerin ve kolesterolün sentezinin yapıldığı mevalonat yolağındaki 3-Hidroksi-3 metilglutaril koenzim A (HMGKoA) redüktaz enziminin inhibitörleri, günümüzde hiperkolesterolemi tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kolesterol ve türevleri neoplastik hücrelerde DNA sentezinde ve hücre büyümesinde yüksek konsantrasyonlarda gereklidirler. Bu çalışmada, HMG-KoA redüktaz inhibitörü Simvastatin`in tek başına ve Ara-C kombinasyonu ile HL-60 akut promyelositik lösemi hattında proliferasyona olan etkileri incelendi. Trypan blue ile hücre viabilitesi test edildikten sonra, proliferasyon MTT ile, apoptozis ise akım sitometrisinde hücre siklusu analizi ile ve morfolojik olarak incelendi. 5 günlük inkübasyonla Simvastatin doza bağımlı olarak sitotoksitede artış gösterdi (0.0001 µM`da %4 iken, 100 µM`da

%58; $p < 0.001$). Simvastatin'in Ara-C ile kombinasyonunda sitotoksik etki daha da belirgindi (1 μ M Simvastatinde %37 iken, 1 μ M Simvastatin+0.001 μ M Ara-C'de %69; $p < 0.001$). Hücre siklusunda hücrelerin apoptozisin bir belirteci olarak hipodiploid yörede toplandıkları gözlemlendi. Bu etki morfolojik olarak da teyit edildi. Mevalonat yolağının son ürünü olan mevalonalakton'un Simvastatin ile kombinasyonunda ise sitotoksitede belirgin inhibisyon izlendi (100 μ M Simvastatinde %58 iken, 100 μ M Simvastatin+200 μ M Mevalonolaktone %27; $p < 0.001$). Bu verilere göre, Simvastatin ile hücrelerde kolesterol modülasyonu in vitro olarak HL-60 lösemi hattında sitotoksik etki göstermektedir ve Simvastatin'in kemoterapötik ajanlarla kombinasyonu lösemi tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

AKUT MYELOİD LÖSEMİLERDE (AML) MOLEKÜLER BELİRLEYİCİ OLARAK FLT3 MUTASYONLARI:

D. Üren¹, Y. Büyükaşık², H. Koçoğlu², Ü. Çalışkan³, C. Uçar³, M. Turgut⁴, M. Cengiz Yakıcıer.

¹BilGen (Bilkent Üniversitesi Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi), Ankara.

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bölümü, Ankara.

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Konya,

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bölümü, Samsun.

Lösemilerde görülen genetik değişiklikler tanı, tedavi seçimi, prognozun belirlenmesi ve hastalığın takibinde önemli belirleyiciler olarak kullanılmaktadır. AML'lerde değişik oranlarda t(15;17) (%12-15), t(8;21) (%5-10), t(9;22) (<%5) inversiyon16 (%10-12), ve 11q23(<%5) bölgesini ilgilendiren translokasyonlar gösterilmiştir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir belirleyicinin bulunmaması yeni belirleyicilere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Hematopoeziste belirleyici rolü olan tirozin kinaz reseptörü FLT3 gen mutasyonlarının AML patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. AML'de % 205 oranında görülen bu mutasyonların kötü prognoz belirleyicisi olduğu yayınlanmış ve bu reseptör sinyalinin FLT3 antagonistleri ile durdurulmasının FLT3/ITD mutasyonu taşıyan hastaların tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada merkezimize AML ön tanısı ile gönderilen hasta örneklerinde FLT3 mutasyonlarının varlığı ve bu mutasyonların diğer genetik anormalliklerle ilişkisi araştırılmıştır.

Metod: Periferik kan ve/veya kemik iliğinden elde edilen RNA RT-PCR metoduyla çoğaltılarak FLT3/ITD (Internal Tandem Duplikasyonu) ve FLT3- Asp835 mutasyonları, t(15;17), t(8;21), t(9;22) translokasyonları ve inv(16) varlığı incelenmiştir. Sonuç: AML ön tanısı ile merkezimize başvuran hastaların dördünde (4/53) FLT3/ITD, dördünde de FLT3Asp835 (4/53) mutasyonu bulunmuştur. Bu sekiz hastadan dördü M2, ikisi M4 ve bir tanesi M1 sınıfına girmektedir. Bu hastalarda yukarıda adı geçen genetik değişikliklerden sadece birinde inv(16) saptanmıştır. Perspektif: FLT3 mutasyonları ITD ve Asp835, AML'de toplam % 15 (8/53) oranında görülmüştür. Bu oran, t(15;17)'den sonra en sık genetik değişiklik olup, kromozom anormalliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak literatür ve bulgularımıza göre, FLT3 geni mutasyon analizi, mutasyonların sıklığı ve STI571(Gleevec) örneğinde olduğu gibi antagonist ilaçlar ile özgün tedaviye olanak tanınması açısından, translokasyon ve inversiyon analizleri yanında önemli bir moleküler belirleyici olarak önerilmektedir.

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA PLAZMA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR DÜZEYİ ve HASTALIĞIN AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ:

M. Yılmaz, S. Dağdaş, Z. Akı, N. Güler, A.G. Aköz, Z. Erdin, G. Alanoğlu, G. Özet.

S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara.

Tüm lösemilerde olduğu gibi, akut myeloblastik lösemi (AML)'de de koagülasyon ve/veya fibrinoliz anormallikleri bulunmaktadır. Lösemili hastalardaki fibrinolitik dengesizliğin uygunsuz plazminojen aktivasyonu ile oluştuğu ileri sürülmüştür. AML'li hastalarda yeni tanı ve remisyon sırasında plazminojen aktivasyonuna sekonder olarak yükseldiği düşünülen total plazminojen aktivatör (PAI) aktivitesinin hastalarda relaps kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. Çalışmaya Ankara Numune Hastanesi Hematoloji servisinde periferik kan ve kemik iliğinin morfolojik, histokimyasal, immünofenotipik ve sitogenetik incelemesi ile AML tanısı konulan 34 hasta ve 18 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hasta grubunda 26 ilk tanı, relaps ve 17 remisyonunda olmak üzere 43 plazma örneğinde total PAI aktivitesi çalışıldı. Hastalar FAB sınıflamasına göre; M0 (3), M1 (3), M2 (5), M3 (7), M4-M5 (9), M6 (1) ve sınıflamayan (6) olarak sınıflandırıldı. Total

PAI aktivitesi Dade Behring Beri Crom kiti ile, Dade Behring BCS cihazında çalışıldı. Normal değerler (0.3 - 3.5 U/mL). Kontrol kan grubunda PAI aktivitesi normal sınırlarda bulunurken (0.3 - 3.5 U/mL), AML'li hastaların 11'inde (%42.3) PAI aktivitesi 3.5 U/mL'nin üzerinde bulundu. AML'li hastalarda PAI aktivitesinin 3.5 U/mL'nin üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.01). AML alt gruplarının analizinde, PAI aktivitesi ile AML alt grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p> 0.05). Kemoterapi sonrası remisyona giren grupta PAI aktivitesi 17 hastadan 1 hastada yüksek bulunurken, diğer hastalarda normal sınırlarda bulunmuştur. İlk tanı ile remisyona giren hastalar arasında total PAI aktivitesi yönünden aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.01). Fakat FAB grupları arasında kemoterapi sonrası PAI aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p> 0.05). AML'li hastalarda, total PAI aktivitesinin takip kriteri olabileceğini, yüksekliğinin relapsı işaret edebileceğini düşünmekteyiz. PAI'nin ürokinaz tip plazminojen aktivatör (u-PA) ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptör (uPAR) artışına sekonder olarak arttığı düşünüldüğünden, AML'li hastalarda PAI, u-PA ve u-PAR inhibisyonu tedavide faydalı olabilir.

DOKSORUBİSİNE KARŞI DİRENÇ KAZANDIRILMIŞ HL-60 LÖSEMİ HATTINDA SİTOZİN-ARABİNOZİDE KARŞI GELİŞEN ÇAPRAZ DİRENÇ:

A. U. Ural¹, B.Gür², Y. Baran², F. Avcu¹, İ. Yılmaz³, U. Gündüz², A. Yalçın¹.

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi¹
Hematoloji, İç Hastalıkları Bilim Dalları,
Orta Doğu Teknik Üniversitesi² Biyoloji Bölümü, Ankara.*

Kemoterapötiklerin kullanımı ile ortaya çıkan veya intrinsik olarak bulunan hücresel ilaç direnci, günümüzde kanser tedavisinde kemoterapötiklere cevap alınamamasının en önemli sebebidir. Bu hücrelerde, çoklu ilaç direnci (MDR) veya çoklu ilaç direnci ile alakalı proteinin (MRP) ekspresyonunun artması ile başta antrasiklinler ve vinka alkaloidleri olmak üzere çoğu kemoterapötiklere karşı sık olarak direnç gelişmektedir. Bu çalışmamızda HL-60 akut promyelositik lösemi hattında artan dozlarda doksorubisin uygulayarak MDR ve/veya MRP1 ekspresyonunu artırmayı, hassas ve dirençli hat-

larda direnç oranı belirlemeyi, in vitro olarak Ara-C'ye karşı çapraz direnci ve bunun siklosporinle geriye döndürülebilmesini inceledik. HL-60 hattı 10 nM'dan başlamak üzere artan konsantrasyonlarda doksorubisine maruz bırakılarak maksimum 220 nM dozuna kadar çıkıldı. Bu dozlarda MDR ve MRP-1 ekspresyonunun arttığı RT-PCR ile gösterildi. MTT assay ile en yüksek dozda direnç geliştirilen hatta (HL-60/Dox220) doksorubisine karşı direnç oranının, hassas hatla (HL-60/wt) karşılaştırıldığında 10,7 kat fazla olduğu gözlemlendi (HL-60/wt'da IC50 62nM, HL60/Dox220'de 666 nM). Dirençli hatta CD15 ve 16 ekspresyonunun azaldığı gözlemlendi (Sırasıyla HL-60/wt'da %82 ve %81 iken HL-60/Dox220'de %38 ve %28; p<0.001 ve p<0.001). Dirençli hatta çapraz direnç oranının belirlenmesi amacıyla farklı dozlarda Ara-C ile yapılan MTT assay'de doksorubisine benzer direnç geliştiği (0.1 M Ara-C'de HL-60/wt'da sitotoksosite %61 iken, HL-60/Do x 220'de %24; p<0.001) ve Ara-C+ siklosporin kombinasyonunda bu direncin kalktığı ve sitotoksitede belirgin derecede artış olduğu tespit edildi (0.1 M Ara-C'de sitotoksosite %24 iken 0.1 µM Ara-C+3 µM CsA'da %51; p<0.001). Sonuç olarak, HL-60 hattında doksorubisine karşı gelişen akkiz ilaç direnci MDR ve MRP-1 ekspresyonuna bağlıdır. Bu hücre hattı aynı zamanda Ara-C'e karşı da direnç göstermektedir ve bu direnç siklosporinle geriye döndürülebilmektedir.

HODGKİN (HL) ve NON-HODGKİN LENFOMALI (NHL) HASTALARDA ÜÇLÜ ALKİLLEYİCİ PROTOKOLÜ İLE OTOLOG PERİFERİK STEM CELL(OP SCT) TRANSPLANTASYONU ÖN SONUÇLARI:

S. Dinçer, A. Oymak, Ö. Özdel, Z. Çelik, N. Çelik, T. Fen, T. Demirer, Valeh Hüseyinov,

KİT Merkezi, Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara.

Lenfoid maligniteli özellikleri tabloda belirtilen 38 hastaya 19/2/00-22/6/02 arasında TioTepa-Melphalan Carboplatin protokolü ile OP SCT yapıldı. Hastalardan 5'ine cyc+paklitaxel (4 gram/m² x gün+ 200 mg/m²/gün) 34'üne cyc+Eto (4 gram/m²/gün+ 200 mg/m²/gün x 3 gün) verilerek toplama rejimi uygulandı. G-CSF(2 hastaya 8 mcg/kg, 14 hastaya 10 mcg/kg, 23 hastaya 16mcg/kg dozunda) başlandı. G-CSF uygulamasının başlatılmasın takiben ort. 12. günde (9-17) OP SC toplandı. Toplanan ve infüze edilen

CD34+hücre sayısı, TMNC ve TNC sayıları; CD34+=8.44x106/kg(2,25-31,07); TMNC=4,2x108/kg (0,54-8,5), TNC=4,56x108/kg (1,40-14,40)dir. OPSC toplama işlemi tamamlandıktan sonra 52.günde (23-100) TMCb protokolü uygulandı. Olguların ilk teşhisinden TMCb protokolü uygulanıncaya kadar geçen süre 1470 gün(range:210-6029) idi. TMCb Protokolü olarak; Thio-Tepa 250 mg/m2/gün x 2 gün, Melphalan 50 mg/m2/gün x2 gün, Carboplatin 450 mg/m2/gün x 3 gün(17 hasta) ve Carboplatin 400 mg/m2/gün x 3 gün(21 hasta) uygulandı. TMCb protokolünün bitiminden 2 gün sonra hastalara, toplanmış olan OPSC infüze edildi. Posttransplant dönemde 6 hastaya +1. günde, 22 hastaya +5.günde 5 mcg/kg/gün G-CSF başlandı. 10 hastaya G-CSF verilmedi. WBC engraftmanı ortalama 10.gün(8-14); +1.gün GCSF verilen grupta 11.gün(8-14), +5.gün G-CSF verilen grupta 9.gün (8-12), G-CSF verilmeyen grupta 10.gün(9-11) gerçekleşti. Posttransplant takipte; 1 hastada Grade IV Kardiyak ve Renal toksisite, 1 hastada Grade III GİS toksisitesi, 1 hastada Grade II Mesane Toksisitesi, 1 hastada Grade I VOD gelişti. Hastaların posttransplant eritrosit ve trombosit ihtiyaçları; eritrosit için 3 ünite(1-5), trombosit için 5 aferez ünitesi(1-18) oldu. Takipte; 1 hastaposttransplant +6.günde CVO, 1 hasta +80.günde ileusa bağlı sepsis, bir hasta +2.günde suisit, +15.günde Grade IV Renal ve Kardiyak toksisite, 6 hasta progresif hastalık nedeni ile 155.günde(80-300) kaybedildi. Halen 22 hasta remisyonda, 5 hasta(4 NHL, 1HL) nüks olarak takip edilmektedir. Sonuç olarak halen devam etmekte olan bu çalışmanın ön bulguları HL da başarılı olduğunu göstermektedir. #Image4.jpg

KEMOSENSİTİF AGRESİV NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:

S. Çağırğan, M. Tombuloğlu, M. Pehlivan, A. Dönmez.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir.

Otolog periferik kök hücre transplantasyonu (OPKHT), agresiv non-Hodgkin lenfomalarında (NHL), kemosensitif relaps veya kısmi yanıtlı hastalar yanında birinci tam remisyon (TR) sağlanan yüksek riskli hastalarda da geniş uygulama alanı bulmuştur. Kliniğimizde Haziran 1997-Eylül 2002 tarihleri arasında yukarıda belirtilen özelliklere sahip 23 NHL'lı hastaya 24 OPKHT (1 hastaya 2 kez) (sensitif relaps 13, kısmi yanıt-1 6, TR-1 5)

uygulanmıştır. Hastaların 13'ü erkek, 12'si kadın olup medyan yaş 37 (20-68)'dir. 21'i diffüz büyük hücreli, 2'si diffüz karma hücreli NHL olup, tanı sırasında 19 hastada ileri evre hastalık söz konusuydu. TR-1'de transplantasyon yapılan hastalar IPI yüksek-orta veya yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Tanı ile transplantasyon arasında geçen süre medyan 15 (5.1-59.6) aydır. Mobilizasyon rejimi olarak 21 transplantasyonda kemoterapi + büyüme faktörü, 3'ünde ise sadece büyüme faktörü uygulanmış; medyan 3 (1-6) aferez ile toplanan 10.65 (5-16.04) x108/kg MNH, 10.19 (1.14-62.71) x106/kg CD34 (+) hücreden oluşan ürünler hazırlama rejiminden (14 BEAM, 10 BUVP16CY) sonra hastalara infüzyonla verilmiştir. Nötrofil engraftmanı(>500/µL) medyan 9.5. (7-16) gün, trombosit engraftmanı(>20000/µL) 12. (8-76) günde oluşmuştur. Transplantasyon sonrası 2(% 8.3) hasta 13 ve 29. günlerde infeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Geriye kalan 22 transplantasyonun 20'sinde (% 90.9) transplantasyon sonrası tam remisyon, 2'sinde kısmi yanıt saptanmıştır. Medyan izlem süresi 35.6 (0.8-63.1) ay olup, bu dönemde 6 hastada relaps-progresyon gözlenmiş, 4 hasta kaybedilmiş, halen 16'sı remisyonda olmak üzere 18 hasta yaşamdadır. Medyan total ve hastalısız yaşam sürelerine henüz ulaşılmamış olup, 5 yılda total sağkalım % 57, hastalısız sağkalım % 71 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız sensitif hastalığı olan agresif NHL'lı hastalarda OPKHT'nun etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir.

MALİN LENFOMALARIN OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEĞİ NDE YÜKSEK DOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN 3 REJİMİN KARŞILAŞTIRILMASI: CBV - ICE - CTM:

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

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

Malin lenfomalarda otolog periferik kök hücre (OPKH) desteğinde yüksek doz tedavi (YDT) güncel ve belli durumlarda etkinliği gösterilmiş halen ülkemiz ve dünyada sıklıkla uygulanmakta olan bir yaklaşımdır. Kök hücre rejiminin erken ve geç sağ kalıma etkisi gösterilememiştir ve bu konuda randomize çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle kliniğimizde ocak 1993 ile haziran 2002 tarihleri arasında OPKH desteğinde YDT alan 23 Hodgkin (HL) ve 33 Hodgkin Dışı

Lenfomalı (HDL) 40'ı erkek, 16'sı kadın ortanca yaşı 34 (16-54) olan 56 hasta uygulanmış olan yüksek doz tedavinin erken dönem mortalite ve etkinliği açısından karşılaştırıldı. Uygulanan yüksek doz rejimler ifosfamid 2,5 gr/m²/gün 4 gün, etoposid 600mg/m²/gün 4 gün, karboplatin 500 mg/m²/gün 3 gün (ICE) (n=18), siklofosfamid 600 mg/m², etoposide 600 mg/m², BCNU 300 mg/m² (CVB) (n= 22) ve karboplatin 450 mg/m²/gün 3 gün, thiotepa 250mg/m²/gün 2 gün, melfalan 50mg/m²/gün 2 gün (CTM) (n=16) den oluşmakta idi. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, tanı, tanınakıl arasındaki süre, nakil sırasında hastalığın durumu açısından eşit özelliklere sahipti. Hastalar nakil ilişkili mortalite, ve erken dönem yanıt açısından değerlendirildi (Tablo). OPKHT öncesinde kullanılan YDT hazırlama rejimleri içerdikleri alkilleyici ajanın dozu ile orantılı olarak medüller ve ekstramedüller toksisiteye neden olurlar. Her 3 rejimde de gastrointestinal toksisite ön planda gözlenmekte fakat ICE da diğerlerinde gözlenmeyen renal toksisite ile karşılaşılmaktadır. CBV rejimi ile hazırlanan hastaların verilerini retrospektif olarak CTM ve ICE alan hastaların verileri ile karşılaştırıldığında her üç rejimin toksisite açısından benzerlik gösterdiğini ve engrafman kinetikleri değerlendirildiğinde ICE rejimi alanlarda CVB rejimi alanlara göre nötrofil engrafmanının daha erken olduğu izlenmiştir ve YDT yanıtı, relaps ve ölüm nedenleri arasında farklılık görülmemiştir.

LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI GALYUM-67 SİNTİGRAFİSİNİN TAKİPTEKİ ÖNEMİ :

H. İ. Sarı, A. Ünal, B. Eser, F. Altuntaş, Ö. Er, M. Özkan, M. Çetin.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dedeman Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, KİT Ünitesi, 38039, Kayseri.

Bu çalışmada lenfomalı hastalarda Ga-67 sintigrafisinin hastalıkli bölge tutulumu ve evreleme açısından kompüterize tomografiye üstünlüğü olup olmadığı ve Ga-67 tutulumunun prognostik faktörlerle ilişkisi araştırıldı. Materyal-Metod: Çalışmaya Nisan 1999-Temmuz 2002 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde tanı alan 25'i erkek 14'ü kadın toplam 39 lenfomalı hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan fizik muayenelerinde periferik lenf nodu tutulumları incelendi. Fizik muayene dışında görüntüleme yöntemleri ile tutulum böl-

gelerinin tespit edilmesi amacı ile batın-toraks-pelvik CT ile birlikte Ga-67 sintigrafisi gerçekleştirildi. Tedavi öncesi rutin kan tetkikleri ile serum LDH ve β -2 mikroglobulin düzeyleri çalışıldı. Bulgular: Tedavi öncesi hastaların tümü değerlendirildiğinde fizik muayene ile 50 lenf nodu, CT ile 59 supradiafragmatik, 52 infradiafragmatik toplam 111 lenf nodu tutulumu tespit edilirken, Ga-67 sintigrafisi ile 83 supradiafragmatik, 28 infradiafragmatik, toplam 111 lenf nodu tesbit edildi. Ga sintigrafisi ile yapılan evrelemede 26 hasta FM ve CT ile yapılan evre ile aynı bulunurken 7 hastada üst evre 6 hastada alt evre tespit edildi. Tedavi sonrası fizik muayene ile 27 lenf nodu, CT ile 31 supradiafragmatik, 17 infradiafragmatik toplam 48 lenf nodu tutulumu tespit edilirken, Ga-67 sintigrafisi ile 36 supradiafragmatik 15 infradiafragmatik, toplam 51 lenf nodu tespit edildi. Tedavi öncesi Ga-67 tutulumu tespit edilen bölgelerde kantitatif Ga-67 tutulum aktivite skoru ile serum LDH ve β -2 mikroglobulin düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuç: Ga-67 sintigrafisi tedavi öncesi ve sonrası lenf nodu tutulumu tespiti açısından CT'ye göre belirgin bir üstünlük göstermemekle birlikte belirli bir hasta grubunda evreyi, dolayısıyla seçilecek tedaviyi değiştirmede yardımcı olabilir. Ga-67 tutulum aktivitesinin LDH ve β -2 mikroglobulin düzeyleri ile korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bulunması Ga-67 sintigrafisinin hastalığın prognozunu belirlemede kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemi olabileceğini düşündürmektedir.

NON-HODGKİN LENFOMADA SERUM VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYİ VE KEMİK İLİĞİNDE ANJİYOGENEZİN PROGNOZ İLE İLİŞKİLERİ:

Ş. G.Kaya, T. Soysal, Ş. Öngören, M. C. Ar, Ü. Üre, Z. Başlar, B. Ferhanoğlu, Y. Aydın, G. Aktuğlu, B. Ülkü, N.Tüzüner, H. Aki, S. Kaplanoğlu.

Hematoloji Bilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul. (Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje No: T 910/ 06112000)

Non-Hodgkin lenfomada (NHL) serumda ve kemik iliğinde anjiyogenezin prognoz parametreleri ve sağkalım ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. NHL'lı hastalarda, anjiyogenik bir molekül olan serum vasküler endotelial bü-

yüme faktörü (VEGF) düzeyi ile kemik iliğinde mikrodamar dansitesini (MVD) saptayarak, bunların diğer prognoz parametreleri ve sağkalım ile ilişkisini araştırmak amacıyla prospektif olarak düzenlenen çalışmaya Kasım 2000-Mart 2002 tarihleri arasında başvuran, yeni tanı konmuş, tedavi görmemiş, yaşları 14-78 arasında değişen (median yaş 56) 37 NHL'lı hasta alındı. Hastaların tedavi öncesindeki evresi, histolojik tipi, ektranodal tutulum alanları, performans durumu belirlendi, kanda LDH, β 2 mikroglobulin, hematokrit, albumin, sedimentasyon düzeyleri saptandı, evreleme amaçlı kemik iliği biyopsileri alındı ve uygun tedavi başlandı. Çalışma süresince hastalar 3-21 ay (medyan: 7 ay) arasında izlenebildi. Anemi tetkiki amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmış ve normal bulunmuş 15 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastalardan gerekli izin alındı. Serum VEGF düzeyleri ELISA ile belirlendi, kemik iliğinde mikrodamarların gösterilebilmesi için vonWillebrand faktör antikorları kullanılarak immunhistokimyasal boyama yapıldı. Hastaların VEGF düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0,006$), kemik iliğinde MVD'leri açısından anlamlı bir fark gösterilemedi ($p=0,051$). NHL'lı hastaların VEGF düzeyleri ile kemik iliğindeki MVD'leri arasında da bir ilişki saptanamadı. Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastaların serum VEGF düzeyleri ve kemik iliği MVD'leri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Non-Hodgkin lenfomada prognostik önemi olan laboratuvar testleri arasından β 2 mikroglobulin ile kemik iliğinde MVD arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,025$), diğer prognostik belirteçlerle bir ilişki gösterilemedi. Sağkalım analizleri sürdürülecek olmakla birlikte, Haziran 2002 tarihi itibarıyla ölen ve yaşıyan hastalar karşılaştırıldığında VEGF düzeyleri ölen hastalarda hayatta kalanlardan daha yüksek bulunurken ($p=0,04$), MVD açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,89$). Sonuç: Çalışmamızda NHL'da kanda VEGF'nin arttığı gösterilmiş ancak kemik iliğinde MVD ile VEGF arasında bir ilişki saptanamamıştır. Az sayıdaki olguda da olsa VEGF ölen olgularda yüksek bulunması, MVD ise β 2 mikroglobulin ile korelasyonu nedeniyle prognoz değeri taşıyan parametreler olarak daha fazla olguda araştırılmaya değer bulunmuştur.

NON-HODGKİN LENFOMADA SERUMDA ANTI-HCV İLE SERUM VE LENFOMA DOKUSUNDA HCV-RNA: KLİNİK-PATOLOJİK KORELASYON:

S. Paydaş, M Ergin, B Kılıç, U Dişel, S Yavuz, K Tanrıverdi, B Şahin, Ş Erdoğan, İ Tuncer, R Burgut.

Onkoloji, Patoloji, Hematoloji Bilim Dalları ve Kan Bankası, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.

Amaç: Hepatit C virusunun (HCV) hepatotoksik etkisinin yanısıra ekstrahepatik etkileri de vardır. Lenfomagenezdeki rolü ile ilgili çalışmalar son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. Bu çalışmanın amacı lenfomagenezde HCV etkisinin olası rolünü saptamaktır. Bu amaçla non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı alan olguların serum örneklerinde anti-HCV antikorlar ile serum örnekleri ve lenfoma dokularında HCV-RNA araştırıldı. Ayrıca dokuda HCV-RNA (+) saptanan olgularda dokuda HCV kor protein araştırıldı. Gereç ve yöntem: NHL tanısı alan 223 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Kan merkezindeki donör popülasyonu kontrol grubu olarak kullanıldı. Olguların serumunda anti-HCV antikorların saptanması için 3. Jenerasyon ELISA kit ile mikropartikül enzim assay kullanıldı. Olguların 67'sinde serumda HCV-RNA saptanması için Enhanced Avian RT-PCR kit (sigma) kullanıldı. Olguların 35'inde ise lenfoma doku örneklerinde yine RT-PCR kullanılarak HCV-RNA saptandı. HCV (+) KC doku örnekleri (+) kontrol, HCV (-) KC doku örnekleri ise (-) kontrol olarak kullanıldı. Dokuda HCV-RNA (+) saptanan olgularda immunhistokimyasal yöntem ile HCV kor protein araştırıldı. HCV-RNA ve anti-HCV sonuçları, diğer klinik ve demografik veriler ve donör popülasyonundaki antiHCV sıklığı ile kıyaslandı. Bu amaçla Mann Whitney U test, Fisher's Exact test ve correlation coefficient testleri kullanıldı. Sonuçlar: 223 olgunun 18'inde (% 8.1) antiHCV antikor saptandı. Donör popülasyonu ile kıyaslandığında Common OR 34.56, düzeltilmiş OR 19.07 olarak bulundu. Anti-HCV (+) olguların yaşı (-) 'lerden biraz daha ileri olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($p:0.155$). Serumda HCV-RNA aranan 67 olgunun 21'inde (% 31) HCV-RNA saptandı. Serumda HCVRNA (+) saptanan olguların yaşı (-) olan olgulardan daha genç idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0.027$). Anti-HCV (+) ve (-) olgularla serumda HCV-RNA (+) ve (-) olgular ektranodal tutulum, histolojik grade açısından farklı değildi ($p:0.442, 0.558$). 35 olgunun doku örneklerinden 30'unda dokuda RNA izole edilebildi. Bu 30 olgunun 11'inde (% 37) HCV-RNA (+) olarak saptandı. Dokuda HCV-RNA (+) ve (-) olgular arasında yaş, ektranodal tutulum ve histolojik grade açısından fark saptanmadı ($p:0.471$). Dokuda HCV-RNA (+) olan olgulardan 10 olgunun olgunun 2'sinde % 2-3 oranında HCV kor proteini saptandı. Yorum: NHL olgularında anti-HCV antikor pozitifliğinin, donör popülasyonuna göre

belirgin artmış olması NHL patogenezinde HCV'nin rolünü telkin eden Japonya ve İtalya çalışmaları ile uyumludur. Serumda HCV-RNA'nın daha yüksek oranda (+) bulunması, antikor taramaya göre HCV-RNA bakılmasının NHL populasyonu gibi immunsupresse grupta daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Dokuda HCV-RNA saptanması gerçek sebep-sonuç ilişkisini göstermesi yönünden değerli bulunmuştur, ancak daha fazla sayıda hastada bu parametrelerin araştırılmasının daha değerli olacağı aşikardır. Not: Bu çalışma TÜBİTAK ve Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMUNDA FAKTÖR XIII Val34Leu POLİMORFİZMİNİN TROMBOZ GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ:

R. Diz-Küçükkaya, V.Hançer, M. Nalçacı, M. İnanç, Y. Pekçelen.

Hematoloji Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul.

Tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz atakları ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile seyreden antifosfolipid sendromu (AFS) edinsel trombofilik nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Sendromun gelişiminde antifosfolipid antikorları (AFA) suçlanmakla beraber, normal bireylerde AFA pozitifliğine rastlanabilmesi ve AFA yüksek titrede pozitif olan olguların bir kısmında hiç trombotik atak gelişmemesi, başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Faktör XIII (FXIII), pıhtılaşma sisteminin son basamağında yer alan bir transglutaminaz enzimidir. Başlıca görevi fibrin lifleri arasında çapraz bağlar kurmak ve fibrini matriks proteinlerine bağlayarak pıhtıyı stabilize etmektir. Son yıllarda FXIII Val34Leu polimorfizminin hem arteriyel, hem de venöz tromboz gelişme riskini azalttığı, L allelinin trombozdan koruyucu olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada FXIII Val34Leu polimorfizminin AFS'da tromboz gelişimine etkisi olup olmadığı incelenmektedir. Çalışmamızda öncelikle normal bireylerde (n=126) FXIII Val34Leu polimorfizminin sıklığı incelendi. Daha sonra tromboz öyküsü olan 56 AFS'lu hastada, en az 3 yıllık takipte hiç trombotik komplikasyon geliştirmemiş 25 AFS'lu hastada ve trombozlu AFS grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 56 sağlıklı bireyde FXIII Val34Leu polimorfizmi araştırıldı. Hasta ve sağlıklı bireylerden bilgilendirilmiş onay alınarak sitratl venöz kandan DNA izolasyonu yapıldı. Uygun primerler kullanılarak

polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle DNA amplifiye edildi. Hin6I enzimkesimi yapılarak agaroz jelde bantlar görüntülendi. Normal bireylerde (n=126) V alleli sıklığı%80.5, L alleli sıklığı %19.4; trombozlu AFS'lu hastalarda (n=56) V alleli sıklığı %86.6, L alleli sıklığı %13.3, trombotik komplikasyonu olmayan AFS'lu hastalarda (n=25) V alleli sıklığı %82, L alleli sıklığı %18, trombozlu AFS grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol grubunda (n=56) V alleli sıklığı %85.7, L alleli sıklığı%14.2 olarak bulundu. Trombozlu AFS hastalarından oluşan grup, gerek normal bireylerle, gerekse trombozsuz AFS hastalarından oluşan grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Arter trombozlu ve ven trombozlu AFS hastaları ayrı ayrı ele alınıp karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bulgularımız FXIII Val34Leu polimorfizminin AFS'da tromboz gelişiminde koruyucu etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOEMBOLİ VE RİSK FAKTÖRLERİ:

A. M. Güneş, Y. İlçöl, B. Sevindir, M. Okan, T. Özkan, O. Dönmez, B. Baytan, Ü. Günay.

Uludağ Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı, Biyokimya Ana bilim Dalı, Bursa.

Genetik faktörlerin yanı sıra egzojen risk faktörleri de tromboz gelişiminde önemlidir. Çalışmamızda trombozlu çocuklarda genetik ve çevresel protrombotik risk faktörleri ve bu faktörlerin trombüs gelişimine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla radyolojik ve klinik olarak trombüs saptanan 20 olgudan (E/K: 13/7, Yaş: 39±7.2ay) alınan 1cc venöz kan örneklerinde; PT G20210A, FVL G1691A, MTHFR C677T mutasyonları Light Cycler PCR yöntemi ile araştırıldı. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 100 çocukta da aynı genetik faktörler tarandı. Trombozlu olgularda plazma protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri koagülometrik test ile serum antifosfolipid antikorlarına ELISA yöntemi ile ölçüldü. Olguların 2'sinde arteriyel (A İliaca), 18'inde venöz (sinus ven trombozu:5, V Porta:4, derin ven trombozu:6, kardiyak:2, purpura fulminans: 1) tromboz saptandı. Genetik faktörler %70 (n:14) olguda pozitif idi. En sık MTHFR (%35, n:7) ve FVL (%35, n:7) mutasyonları pozitif bulundu. PT mutasyonu ise %10(n:2) olguda pozitif idi. İki olguda hem FVL hem de MTHFR mutasyon birlikteliği vardı. Trombozlu olgularda FVL ve

MTHFR insidansı kontrol gurubuna göre anlamlı anlamlıolarak yüksek saptandı($p<0.05$). PT mutasyon sıklığı ise kontrol gurubundan farksızdı($p>0.05$). Egzojen risk faktörleri %70 (enfeksiyon:8, kanser:3, kateterizasyon: 1, SLE :1, nefrotik sendrom :1) olguda pozitif idi. Risk faktörleri açısından olgular değerlendirildiğinde; %45`inde (n:14) her iki faktörün, %50`sinde ise (n:10) sadece bir faktörün pozitif olduğu belirlendi. Olguların %5`inde (n:1) hiçbir faktör pozitif bulunmadı. Genetik ve egzojen risk faktörlerinin birlikte pozitif olmasının tromboz riskini, hiçbir risk faktörü olmayan duruma göre 44 kat (OR:44.3, $p<0.001$), tek bir faktörün pozitif olduğu duruma göre ise 7 kat artırdığı saptandı (OR:7, $p<0.05$). Tromboz riski hiçbir risk faktörü taşımayan ile sadece genetik veya egzojen risk faktörü taşıyanlar arasında farklı bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamız sonucunda genetik risk faktörü pozitif olan olgularda, tromboz gelişimini önlemek için çevresel risk faktörlerinin sınırlandırılmasının önemli olduğu kanısına varıldı.

HEM FAKTÖR VIII, HEM FAKTÖR IX İNHİBİTÖRÜ BULUNAN BİR HEMOFİLİKTE KATARAKT AMELİYATI:

B. Zülfikar, T. Ovalı.

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Türkiye Hemofili Derneği, İstanbul.

İnhibitör gelişen hemofiliklerin kanamaları, acil ve elektif cerrahi işlemleri dünyada hala üzerinde titizlikle durulan konulardan biridir. Rekombinant faktör VII`nin (Novoseven) kullanımına girmesiyle hemofiliklerin bu sorularının çözümünde büyük ilerlemeler kat edilmiştir. Literatürde örneği bulunamayan, hem faktör VIII`e (20 BU), hem de faktör IX`a (16 BU) karşı yüksek titrede inhibitör bulunan ve yıllardır görme bozukluğu olan 67 yaşındaki hemofili hastasının sol gözüne merkezimizde lokal anestezi sonrası kapsuloheksis ile katarakt ameliyatı ve intraoküler lens implantasyonu yapıldı. Tedaviden 2 saat önce başlanan Novoseven, ameliyatta ve ameliyat sonrası 3 saat arayla toplam 6 kez kullanılarak hemostaz sağlandı. İnhibitörlü hemofiliklerin her türlü cerrahi girişimleri; operasyon öncesi aferezis yapılarak veya diğer pıhtılaşma faktörleri (APCC, PCC, yüksek doz faktör konsantreleri) kullanılarak da yapılabilir. Ancak, etkinliği, kısa süreli uygulanışı, etki spektrumunun genişliği (hem faktör VIII, hem faktör IX, hem de her ikisi-

ne karşı inhibitör bulunan hemofiliklerde olduğu gibi) gibi üstünlükleriyle göze uygulanacak cerrahi girişimlerde de rekombinant faktör VII seçimi- ne öncelik verilmelidir.

FAKTÖR VIII`İ KODLAYAN GEN BÖLGESİNDE MUTASYON BULUNAMAYAN HEMOFİLİ A HASTALARI:

E. Berber, S. Hande Çağlayan.

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul.

Hemofili A, X`e bağlı çekinik kalıtım gösteren ve Faktör VIII aktivitesindeki eksiklikten kaynaklanan bir kanama bozukluğudur. Hemofili A hastalarında (yaklaşık1/5000 erkek) birbirinden farklı fenotipik kanama bozuklukları gelişir. Bu bozukluklar FVIII genini kodlayan bölgede oluşan heterojen mutasyonlardan kaynaklanır. Xq28 bölgesine haritalanan ve 2332 amini asidlik proteini kodlayan FVIII geni 186 kb uzunluğundadır ve 26 eksondan oluşur. Ağır hemofili A hastalarının yaklaşık %40`ında intron 22 ile gene yakın benzer bölgeler arasında oluşan rekombinasyonu kapsayan inversiyon mutasyonu görülür. Intron 1 de oluşan bir diğer inversiyon mutasyonuna ise hastaların %4`ünde rastlanır. Hastalığa yol açan diğer mutasyonları saptamak için DGGE, SSCP, CSCP ve CMC gibi gen tarama yöntemleri uygulanır. Bu tarama yöntemleri sonucunda mutasyon saptama oranı %80-95 dir. Intron 22 ve intron 1 inversiyon mutasyonu olmadığı gösterilen 60 Türk hemofili A hastasının promotör bölgesi, 5` ve 3` protein kodlamayan bölgeler ve ekson 14 bölgesi dışında bütün eksonları DGGE yöntemi ile taranmış ve 36 hastada mutasyon saptanmıştır. Mutasyon saptanamayan 10 hastanın ekson 14 bölgesi DNA dizi analizi ile taranmış ve mutasyona rastlanmamıştır. Mutasyonu saptanamayan 24 hastada FVIII geninin bütün kodlayıcı bölgelerinin DNA dizi analizi ile taranması için çalışmalar devam etmektedir. Hemofili A tanısı konulmuş hastalarda FVIII geninin kodlayıcı bölgelerinde mutasyon bulunamadıysa, VWF geninde FVIII-bağlama bölgesini kodlayan1820 eksonlarının da taranarak tip 2N vWF hastalığı olmadığı gösterildiği takdirde ve ayrıca FV kombine eksikliği bildirilmemişse, hastalığa yol açan moleküler lezyonunun temelinin başka bölgelerde aranması söz konusudur. Moleküler lezyonu bilinmeyen hemofili A hastalarının yaklaşık %2 olduğu düşünülmektedir.

TÜRK POPULASYONUNDA FVIII EKSON 14 A>C POLİMORFİZMİ (SER1269SER):

E. Berber, N. Akar, S. Hande Çağlayan.

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, Pediatrik Moleküler Genetik Bölümü, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Xq28 bölgesine haritalanan ve 2332 amini asidlik proteini kodlayan FVIII geni 186 kb uzunluğundadır ve 26 eksondan oluşur. FVIII genini kodlayan bölgede oluşan heterojen mutasyonlar, FVIII aktivitesindeki eksiklikten kaynaklanan ve çekinik kalıtım gösteren bir kanama bozukluğu olan hemofili A hastalığına yol açar. Hemofili A hastalarında (yaklaşık1/5000 erkek) birbirinden farklı fenotipik kanama bozuklukları gelişir. Hastalığın aile içinde kalıtımını takip ederek DNA düzeyinde doğum öncesi tanı vermek hastalığın önlenmesinde etkin bir yöntemdir. Bunun için gen içinde veya gene yakın bölgelerde bulunan, heterozigot oranı yüksek polimorfizmler kullanılır. FVIII ekson 14 bölgesi ise FVIII'in koagülasyon aktivitesi üzerinde etkisi olmayan B bölgesini kodlar. Ancak ekson 14'ün FVIII gen regülasyonunda ve/veya proteinin salgılanmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı genlerde genin regülasyonundan sorumlu bölgelerde bulunan polimorfimlerin genin anlatımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında FVIII ekson 14 A>C c.3864 polimorfizminin Türk toplumdaki sıklığının %26 olduğu (C alel frekansı) saptanmıştır. Bu oran diğer Avrupa topluluklarında %6 ve Çin toplumunda ise %18 dir. Heterozigot oranının % 38 olması bu polimorfizmin Türk toplumunda hemofili A DNA tanısında kullanılabilir olacak önemli bir markör olduğunu göstermektedir. Ayrıca, A>C c.3864 polimorfizminin FVIII düzeyi yüksek bireylerde ve hemofili A hastalarında sıklığı da çalışılarak, aralarında önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. Böylece genin regülasyonunda rol oynadığı düşünülen bir bölgede olduğu halde bu polimorfizm hemofili fenotipi ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir

HEMOFİLİK ÇOCUKLARDA İTRİUM 90 İLE RADİOİZOTOP SİNOVEKTOMİ:

K. Kavaklı, S. Aydoğdu, Y. Duman, M. Taner, K. Çapacı, A. Memiş, D. Yılmaz, C. Balkan, Y. Aydınok, S. Omay.

Radioizotop Sinovektomi (RS) ile hemofili alanda 30 yıldır elde edilen deneyimler yöntemin kalıcı eklem sakatlığını önlemekte etkin ve güvenilir olduğu göstermektedir. Faktör tedavisinin ekonomik güçlükler nedeniyle yeterince kullanılmadığı gelişmekte olan ülkelerde sık oranda hedef eklem ve kronik sinovit gelişmesiyle genç yaşta hızla kalıcı sakatlık geliştiği bilinmektedir. Bu çalışmada Ege Hemofili Merkezinde 2001-2002 yıllarında yapılan RS uygulamalarında elde edilen veriler sunulmaktadır. Ege Hemofili Konseyinde RS endikasyonu konulan tüm hastalar ve ailelerinden bilgilendirme sonrası yazılı onay alındıktan sonra en az 5 hastanın aynı seansta toplandığı programlar oluşturuldu. Radyoizotop olarak etkisi ve güvenilirliği uzun yıllardır kanıtlanmış İtrium 90 (ScheringCis /Fransa) seçildi. Haziran 2001'den Eylül 2002 arasında RS uygulanan 20 Hemofili hastasında (14 HA, 6 HB) 28 farklı eklemde (19 Diz, 7 Dirsek, 1 Ayak bileği, 1 Talonavikuler) uygulandı. Hastaların 1'i profilaksidediydi. Anti-HIV ve Anti-HCV (-) olan hastalardan birinde HR tipte inhibitör (200 BU/ml)vardı ve olgunun 2 diz eklemine rFVIIa desteği ile RS başarıyla gerçekleştirildi. Yaş dağılımı 7-23 arasında olup yaş ort. 13 yıl idi. Olgularda sinovit derecesi grade-I ile III idi. Uygulama öncesi faktör düzeyleri % 50 olacak şekilde faktör uygulandı ve 3 gün sürdürüldü. Sedasyon için oral Midozalam(0.2 mg/kg) 15 dakika önce uygulandı. Intra-artikular enjeksiyon ortopedistortopedist tarafından steril koşullarda Flouroskopi ünitesinde uygulandı. Sinovial sıvı aspire edildikten sonra Diz için 4-5mCi, dirsek için 2mCi intra-artikuler uygulandı. Eklem içi steroid uygulanmadı. İğne geri çekilmeden önce 1 cc. Prilokain eklem içi aralığa uygulandı. Uygulama sonrası eklem alçıya alındı ve 3 gün süreyle immobilizasyon ev şartlarında sağlandı. 3. gün alçılar çıkarılarak 2 hafta elastik bandaj uygulamasına geçildi. Fizik tedavi uygun olgularda yapıldı. Uygulama sonrası takip süresi 1-15 ay (ort. 9 ay) idi. Komplikasyon izlenmedi. Tüm hastalarda kanama sayısı ve faktör konsantrisi kullanımaazaldı. Kanama sayısı ortalaması ayda ort. 2.5 epizod iken izlem sonrası ayda ortalama 1/4'e indi (10 kat azaldı). Olguların 2/3'ünde (Sinovit düzeyi grade I-II olanlarda) olumlu sonuç alındı yani uygulama yapılan eklemde kanama izlenmedi. Sinovit düzeyi grade-III düzeyinde olan ve yaşı >15 olan olgularda yanıt oranı daha azdı. Sonuç olarak elde ettiğimiz deneyim RS işleminin ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için ideal, ucuz, kolay, etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ülkemizde İstanbul,

Ankara ve İzmir'de söz konusu yöntem rutin olarak uygulanabilmeli ve hemofilik çocukların sakat kalmasını önlenmelidir.

KİMERİZM ANALİZİ; JEL VEYA KAPİLLER ELEKTROFOREZ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

A.Timurağaoğlu, S. Austin, K. Mills.

Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, University of Wales, College of Medicine, Department of Haematology, Cardiff, UK

Kimerizm allojeneik kök hücre nakli sonrası alıcı ve verici hücrelerinin bir arada bulunmasıdır. Alıcıda yapılan tüm hematopoetik ve lenfoid hücreler tamamıyla verici hücrelerinden kaynaklanıyorsa tam kimerizmden söz edilir. Hem verici hemde alıcının hücreleri birlikte bulunuyorsa karışık kimerizm söz konusudur. Karışık kimerizm kalıcı olabileceği gibi nakil sonrası geçici bir faz olarak ta karşımıza çıkabilir ki bu tam kimerizm veya nakledilen doku reddi ile sonuçlanabilir. Karışık kimerizm malign hastalığın nüks habercisi de olabilir. Son yıllarda uygulanmaya başlanan nonmyeloablatif kök hücre naklinde de önemli bir noktayı oluşturmaktadır. Bu nedenlerle kimerizmi olabildiğince kantitatif göstermek ve hastanın prognozu açısından takibi önem kazanmıştır. Biz bu çalışmada poliakrilamid jel elektroforez ve kapiller elektroforez yöntemlerini teknik olarak karşılaştırmaya çalıştık. Alıcı ve vericinin nakil öncesi DNA larını izole ettikten sonra değişik mikrosatellit ve minisatellit primerleri kullanarak alıcı ve verici için en belirleyici olanlarını termal cyler cihazında kalitatif PCR ile seçtik. Daha sonra değişen oranlarda (%25, %10, %5, %2, %1) bu DNA ları karıştırıp hem poliakrilamid jelde hem de kapiller elektroforez için kullanılan ABI-310 Gene-Scanner da yürüttük. Jel ile %2, gene-scanner ile %1 oranında alıcı DNAsını gösterebildik. Ancak hastaya uygulandığında jel ile direk olarak miktar tayini yapılamadığı için her kimerizm analizi sırasında kontrol için bilinen oranlarda dilüe edilmiş DNA'yı da çalışmak ve bunu mümkünse dansitometre ile değerlendirmek daha hassas sonuç almamızı sağlayacaktır. Kapiller elektroforez ile direk olarak hasta örneğinden miktar tayini yapmak mümkün olmaktadır. Sonuç olarak kapiller elektroforez kadar hassas kantitatif sonuç vermemesine rağmen ekonomik olması

nedeniyle jel elektroforezi ile de kimerizm analizi yapılabilir.

BUSULFANIN ORAL VE PARENTERAL FORMULASYONUNUN RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI:

M. Arat, P.Topçuoğlu, G. Gürman, E. Soydan, M. Matrak, H. Ender, M. Özcan, Ö. Arslan, O. İlhan, H. Akan, M. Beksaç.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı& Kök Hücre Nakli Ünitesi ve Bilgi İşlem Merkezi, Sıhhiye, Ankara.

Myeloablatif hazırlama tedavilerinde busulfan-siklofosfamid (Bu-Cy) en yaygın kullanılan kombinasyonlardan biridir. Busulfan intravenöz (IVBU) veya oral yoldan (POBU) verilebilmektedir. Faz I/II klinik çalışmalarda intravenöz formülasyon (Busulfex, Orphan Medical Inc, Minnetonka, MN) etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada IVBU nun etkilerini yaş, tanı ve kök hücre kaynağını, transplantasyon öncesi standart risklere göre benzer özellikte POBU hazırlık tedavisi verilmiş olgularda vaka-kontrollü olarak karşılaştırdık. Aynı ayrı 16mg/kg p.o. BU ve 12.8mg/kg i.v. BU (ayarlanmış ideal vücut ağırlığına göre) her gruptan 18'er hasta olmak üzere toplam 38 hastaya verildi. Her iki grupta hazırlık tedavisi olarak aynı dozda 120mg/kg i.v. Cy kullanıldı. IVBU grubunda medyan yaş 33 (14-48yıl), tanıları AML/KML/MDS/ALL= 11/5/2/1, K/E oranı=14/5 ve kök hücre kaynağı periferik kan (PK) ve kemik iliği (Kİ) 14/5. POBU grubunda medyan yaş 32 (16-45yıl), tanıları AML/KML/MDS/ALL =12/5/1/1 ve kök hücre kaynağı benzer orandaydı. Transplantasyona bağlı komplikasyonlar ve transplantasyon sonuçları tablo da gösterilmiştir. Her iki grupta bulantı/kusma, venookluzif hastalık (VOH) veya bronşiolitis obliterans insidansı benzerken, IVBU grubunda diare sıklığı daha azdı. (% 21.1'e karşı % 68.4, p=0.008). IVBU hastalar daha az TPN kullanımına mecbur oldu (p=0.002). Ödeme kayıtlarına ulaşılabilen 31 hastada transplantasyon maliyet-etkinlik analizi yapıldı. Transplantasyon süresince maliyetleri değerlendirildiğinde IVBU (n=17) kemoterapi maliyeti (3,2 x109 TL) POBU grubundan (n=14) anlamlı olarak yüksek (0,23 x109TL) iken (p=0.000), toplam maliyette herhangi bir fark saptanmadı (26x109 TL ye karşı 31 x109 TL, p=0.297). İki yıllık yaşam süresi IVBU da %88 POBU da %72 di. Takip sürelerinde fark olmasına

rağmen Kaplan Meier 2 yıllık yaşam süresi beklentisi İVBU da 18,1±1,3 ay, POBU da 48,5±5,4 ay olup, istatistiksel olarak fark yoktu. İVBU grubunda relaps az görülmesine rağmen, ileri takip gereklidir. İVBU uygulama kolaylığı ve yayınlanmış öngörülen sabit serum ilaç düzeyi ile şu anda transplant içinFDA onayı olan yegane ilaçtır. Sonuç olarak indüksiyon tedavisinde sadece sitostatik ilaç maliyetine bakıldığında olumsuz olarak değerlendirilen formülasyon hem genel maliyet hemde etkinlik açısından daha ucuz olan formülasyona eş değer bulunmuştur.#Image1.jpg#

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI KUTANÖZ GRAFT VERSUS HOST REAKSİYONLARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER: TÜRKİYE`DE TEK MERKEZDEN 9 YILLIK TAKİP SONUÇLARI:

H. Erdi, M. Arat, P. Ekmekçi, G. Gürman.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesi, Ankara.

Graft-versus-host hastalığı (GVHH) nakil sonrası sıklıkla görülen sistemik bir komplikasyon olup cilt tutulumu göstermekte ve yaşam kalitelerinin bozulmalarına neden olmaktadır. Çalışmamızda 1992 - 2001 yılları arasında merkezimizde siklofosamid tabanlı hazırlık rejimi verilerek HLA tam uyumlu kardeşlerden allojeneik hematopoietik hücre transplantasyonu (AHTT) yapılmış olan hematolojik maligniteli 54 hastanın (30E/ 24K) dermatolojik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 29`du. Kök hücre kaynağı olarak 28 hastada kemik iliği, 26 hastada ise periferik kök hücre kullanılmıştı. Hastaların transplant ünitesi içi ve poliklinik takipleri sırasında gelişen deri lezyonları Dermatoloji Anabilim Dalı`nda değerlendirilmiş ve gerekli olgularda cilt biyopsileri tutulum yerlerinden alınarak (full-thickness) dermatopatolojik inceleme yapılmıştır. Transplantasyon sonrası toplam 40 hastada ortalama 51 gün sonra klinik ve histopatolojik bulgularla teyit edilen akut GVHH hastalığı gelişti. Bu hastaların 16`sında tablo sadece deri tutulumu ile seyrederken, 3 hastada deri dışıorgan tutulumu, 21`inde ise hem deri hem de diğer organ tutulumları saptandı. Transplantasyon sonrası toplam 37 hastada ortalama 10. ayda kronik GVHH gelişti. Dokuz hasta-

da sadece deri, 7 hastada deri dışı organ ve 21 hastada hem deri hem de deri dışı organ tutulumu saptandı. Yirmi bir hastada likenoid tipte deri tutulumu (%38,8), 9 hastada ise sklerodermoid tipte (%16,6) deri tutulumu gözlemlendi. Toplam 22 hastada oral mukoza tutulumu meydana geldi. On dört hastada GVHH ile ilişkili tırnak tutulumu gelişti. İzlem süresince 9 hasta GVHH`a ait çeşitli komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. GVHH allojeneik hematopoetik hücre transplantasyonu sonrası gelişen önemli bir komplikasyon olup dermatolojik sorunlarla oldukça sık karşılaşılmakta ve uzun süreli takip ve değerlendirme gerekmektedir.

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE PROFİLAKTİK DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN (Dalteparin) KULLANIMI:

M. Özcan, E. Soydan, C. Üstün, H. Çelebi, Ö. Arslan, M. Arat, G. Gürman, O. İlhan, H. Koç, N. Konuk, A. Uysal, M. Bektaş, H. Akan.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde düşük molekül ağırlıklı heparinin (dalteparin) etkinliği ve güvenilirliği prospektif randomize tek merkezli bir çalışma ile araştırıldı. Lokal ve merkezi etik kurul onayları sonrası, allogeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan lösemili ardışık 39 olgu çalışmaya katıldı. Tüm hastalardan onay formu alındı. Hastalar cinsiyet, ALT düzeyi, tanı(kronik ve akut lösemi olarak) ve kök hücre kaynağına göre gönüllü olur formu alındıktan sonra randomize edildi. Dalteparin kolundaki 18 olguya 2500Ü/gün fragmin (dalteparin) tek doz subkutan -9. günden başlayarak nakil sonrası 100.güne kadar uygulanmak üzere başlandı. Kontrol kolundaki 21 olguya herhangi bir uygulama yapılmadı. Hastalarda kanama görülmesi durumunda veya kanama riskinin yüksek olduğu koşullarda fragmin uygulaması sonlandırıldı. Hastalar venokluziv hastalık (VOH) gelişimi, kilo artışı, hepatomegali, asit muayenesi ve karaciğer fonksiyon testleri, kateter trombozu ve diğer tromboembolik olaylar açısından klinik olarak ve uygun laboratuvar yöntemleri ile takip edildi. İki grup yaş, tanı ile nakil arasındaki süre, verici yaşı, kan grubu ve cinsiyet uygunsuzluğu, infüze edilen mononükleer ve CD34+ hücre miktarı açısından eşdeğer bulundu.

Her iki hasta grubunda da VOH'a rastlanmadı. Kontrol grubunda 3 hastada kateter enfeksiyonu görülürken fragmin kolunda 1 hastada görüldü. Fragmin kolunda 1 hastada kateter ile ilişkili trombüs tespit edildi. Fragmin kolundaki hastalardan 9'u çalışmayı tamamladı. İki hastada 30 günden önce, 7 hastada ise 30 günden sonra çeşitli nedenlerle; en sık yüksek kanama riski, çalışma ilacı kesildi. Hayatı tehdit eden kanama ile karşılaşmadı. İlaça bağlı ciddi yan etki gözlenmedi. Hemorajik sistit, vajinal kanama ve mikroskopik hematüri en sık görülen kanama nedenleri olarak tespit edildi; ancak bu konularda iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Mukozit sıklığı, derecesi ve süresibenzer bulundu. AGVHH'ye, özellikle gastrointestinal sistem ve cilt, fragmin alan grupta daha sık rastlandı (sırasıyla 11/18 vs 7/21 p=0,08, 8/11 vs 4/7, p=0,86; 10/11 vs 5/7 p=0,58). İlk 100 günde nakil ilişkili mortalite fragmin grubunda daha fazla bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (4 vs 1, p=0,10). Bu dönemde ölüm nedeni her iki grup için de aGVHH olarak belirlendi. Ortanca 26,3 (1,60-36,50) aylık takip süresi içinde fragmin grubunda 9, kontrol grubunda 13 hastada (p=0,55) kGVHH gelişti. Kontrol grubunda 4, fragmin grubunda 2 hastada hastalık nüksü tespit edildi (p=0,49). Üç yıllık beklenen hastaliksız yaşam ve toplam yaşam süreleri fragmin ve kontrol grubunda sırasıyla %91'e %79 (p=0,36) ve %75'e %80 (p=0,60) olarak hesaplandı. İki grupta da VOH izlenmediği için `dalteparin` in VOH'u önleyici etkisi konusunda yorum yapılamamakla birlikte, önemli yan etki profili olmaksızın kullanılan bu ilaçla, ilginç olarak, cilt ve GIS aGVHH fazla; ancak istatistiksel anlamı olmasa da hastalık nüksü az izlenmiştir.

SİTOKİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT-VERSUSHOST HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ:

N. Gürses¹, D. Sargin², B. Ferhanoglu³, S. Kalayoglu Beşışık², M. Aydın¹, H. Bilgen⁴, Ş Öngören³, N. Abacı¹, S. Anak⁴, Z. Başlar³, T. Soysal³, A. Gül², N. Yalman⁴, Y. Aydın³, B. Ülkü³, Y. Pekçelen², T. Atamer², M. Nalçacı², M. Aktan², G. Dinçol², G. Aktuğlu³, G. Gedikoğlu⁴, U. Özbek¹.

¹İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul,

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,

³İstanbul Üniversitesi.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç

Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul,

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı, İstanbul.

Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrasında görülen önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri graft-versus-host hastalığıdır (GVHH). Bu hastalığın ortaya çıkmasında HLA ve cinsiyet uygunluğunun, alıcı ve verici yaşının, kök hücre kaynağının, nakil sonrası verilen immünoşüpresif tedavinin, hazırlama rejiminin, alıcı ve verici enfeksiyon durumunun yanı sıra sitokin aktivasyonunun da önemi vardır. Hazırlama rejimi(HR) ile verilen sitotoksik ilaçlar/radyasyonun yol açtığı sitokinlerin salınımı, konak hücre hasarı ve aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktif konakhücrelerinden salınan inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve MHC kompleksi antijenlerinin ekspresyonunu arttırmakta ve bu süreç konak hücre hasarı ile sonlanmaktadır. TNF-alfa ve IL-6 çeşitli hücre tiplerinin proliferasyonundan, diferansiyasyonundan ve aktivasyonundan sorumludur, IL-10 ise bu aktivasyonları baskılayıcı olarak görev yapar. IL-1`de TNF-alfaya benzer görev yapmaktadır. IL-1 Ra ise IL-1`le aynı hücre yüzeyine yarışmalı olarak bağlanarak IL-1`in fonksiyonunu inhibe etmektedir. Bu çalışmada TNF alfa, IL-1, IL-1 Ra, IL-6 ve IL-10 genlerinde bulunan ve genlerin farklı ekspresyonlarına neden olan polimorfik varyantlarının allo-HKHN sonrası gelişen GVHH`na etkilerinin varlığı araştırıldı. İstanbul Üniversitesi`ne bağlı 3 ayrı merkezde 1995-2002 yılları arasında allo-HKHN olan hasta ve vericiye ait DNA örneklerinde TNF alfa -308 (hasta, n=147/verici, n=162), IL-1 -511(hasta, n=114/verici, n=122), IL-1Ra intron 2 (hasta, n=111/verici,n=118), IL-6 -174 (hasta, n=109/verici, n=119) ve IL-10 +1086 (hasta, n=123/verici=134) bölgelerindeki polimorfizmler PCR/PCR-RFLP yöntemleri ile çalışıldı. (sırasıyla p değerleri 0,42, 0,54, 0,922, 0,189, 0,592`dir).Elde edilen genotipler ile hasta ve vericilere ait cinsiyet, yaş, GVHH varlığı ve evresi, hastaların sağ kalımı arasındaki ilişki X2 ve Fisher testi yöntemleri ile incelendi ve istatistiksel olarak, anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda GVHH (akut ya da kronik) gelişimi, morbidite ve mortalitesine yatkınlık açısından, bireysel sitokin gen polimorfizmi genotipik farklılıklarının, etkili olmadığı gösterilmiştir.

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI

İNTRASELLÜLER SİTOKİN ÖLÇÜ- MÜ ARACILIĞIYLA BELİRLENEN Th1/Th2 ALT GRUPLARININ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ:

M. Özcan, P. Topçuoğlu, M. Beksaç, K. Dalva.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi,
Hematoloji& Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi Bi-
lim Dalı, Sıhhiye, Ankara.*

T helper 1 (Th1)/T helper 2 (Th2) hücreler arasında dengenin bozulmasının graft versus host hastalığı (GVHH) riskiyle ilişkili olduğu konusunda bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada amaçlarımız; 1) transplantasyon sonrası Th1 (IFN- γ , IL-2 ve TNF- α)/Th2 (IL-4, IL-5 ve IL10) gelişimini akım sitometrik olarak izlemek, 2) kök hücre kaynağına göre (allojeneik periferik kök hücre transplantasyonuna [APKHT] karşın allojeneik kemik iliği transplantasyonu [AKİT]) göre sitokinlerin ekspresyonlarını ve 3) bu sitokin ekspresyonları ile transplantasyon sonuçları arasındaki ilişkileri değerlendirmektir. Çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle HLA tam uyumlu kardeş vericilerinden allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan ardışık 23 hasta (14 erkek/9 kadın) çalışmaya alındı. Kan örnekleri engraftman gününde (S1) ve 100.günde (S2) olmak üzere 2 kez alındı. Hastaların yaş ortalamaları 29 yıl (14-45 yıl) dı. İntrasellüler sitokin düzeyleri akım sitometri yöntemi ile ölçüldü. Bütün hastalar değerlendirildiğinde S1 ile S2 örnekleri arasında tek fark CD27+ hücre oranında azalma olup (%12 \pm 2,8 ye karşın %4,6 \pm 1,2, p=0,03), bu azalma APKHT sonrası (%14,6 \pm 4,5 dan %4,3 \pm 2,0 e, p=0,05) AKİT grubuna (%7,1 \pm 3,0 e karşın %4,9 \pm 1,5, p=0,62) göre daha belirgindi. Th1 sitokinlerde önemli değişiklikler gözlenirken, Th2 sitokinler stabil seyretti. CD4+/TNF- α + hücre oranları S2 PK örneklerinde, CD4+/IL-2+ hücre oranları S1 KİT örneklerinde yüksek olma eğilimindeydi. 100.günde KİT grubunda CD4+/IL2+ hücreler anlamlı oranda azaldı (%20,4 \pm 6,8 den %8,1 \pm 2,6, p=0,07). Evre II-IV GVHH geliştirenlerde S1 CD4+, CD4+/CD27-, CD4+ /IL2+ ve CD4+/TNF- α + hücre oranları anlamlıca yüksek bulundu. Çalışma süresince 4 hasta transplantasyona bağli mortalite (n=4) ve hematolojik malignitenin nüks etmesiyle (n=1) kaybedildi. Bu hastalardaki sitokin ekspresyonları yaşayanlarla karşılaştırıldığında S1 örneklerinde TNF- α ekspresyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğu (%20,8 \pm 3,8 e karşın %43,4 \pm 3,3, p=0,04), transplantasyonla ilişkili ölümlerde bu yüksekliğe IL-2 ekspresyonlarındaki artışında eşlik ettiği gözlemlendi. Yorum: Tüm olgularda engraftman sırasında CD27+ hücrelerin

immunolojik sakinliği işaret edecek şekilde yüksek olup +100.günde GVHH başta olmak üzere çeşitli aktivasyon nedenlerine bağlı olarak azaldı. Akut GVHH olgularında engraftman sırasında Th1 fenotipinin, özellikle TNF- α 'nın anlamlandırılmasında hakim olduğu; kronik GVHH geliştiren olgularda CD4+/IFN- γ + hücrelerin +100.gün örneklerinde yüksek olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ulaşılan anlamlı bulgular, büyük olgu serilerinde prediktivite ve prognoz incelemelerine sokularak önemli bulgulara ulaşılabilir.