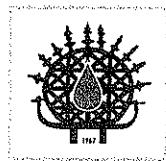


**THD**  
**2012**



**TÜRK  
HEMATOLOJİ  
DERNEĞİ**

• 45.yıl

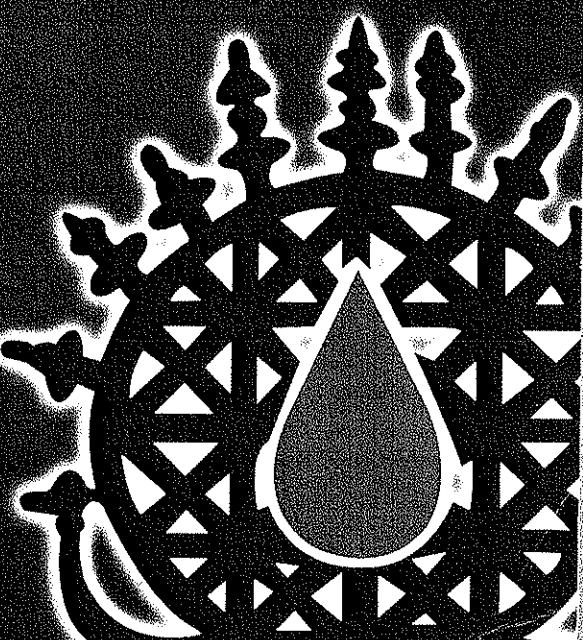


# **38. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ**

**31 Ekim - 03 Kasım 2012  
ANTALYA**

---

## **BİLDİRİ KİTABI**



düzenler. JAK2 mutasyonu somatik, edinsel ve klonaldır. JAK2 hepsidin aracılığı ile ferroportinin hücre içinde demiri hapsetmesinde de role sahiptir. GDF 15 olgunlaşan eritroblastlardan salgılanır, seviyeleri eritroid seride genişlemeye yol açan durumlarda artar (talassemiler vb) ve hepsidini baskılar. Çalışmamızda ET ve PV tanısı olan myeloproliferatif hastalığı olanlarda hepsidin ve GDF 15 seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

**Yöntem-Gereçler:** Çalışmamızda ET ve PV tanısı konulan 29 hasta ve 20 kontrol aldı. Vakaların tümüne rutin tetkikler dışında ELISA ile hepsidin ve GDF15 bakıldı.

**Bulgular:** Myeloproliferatif hastalık grubunda 29, kontrol grubunda 21 hasta vardı. MPH grubu 16 PV, 13 ET hastasından oluşturuldu (Tablo1).

Hasta ve kontrol grubunun kıyaslandığında hasta grubunda GDF 15 değerleri anlamlı olarak yükseldi. ET ve PV hastaları arasında hepsidin ve GDF 15 seviyeleri arasında bir fark görülmedi. JAK 2 mutasyonu taşıyıp taşımamalarına göre bakıldığından JAK 2 mutasyonu taşıyanlarda GDF 15 seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükseldi (Tablo2). PV hastalarında EPO seviyesi düşük ve normal sınırlarda olanlarda hepsidin ve GDF 15 seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. MPH grubunda korelasyona bakıldığından; hepsidin GDF15 değerleri ile hematokrit, trombosit, laktat dehidrogenaz düzeyleri, ferritin değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. GDF 15 ile lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak neredeyse anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $p: 0,056$ ). Ayrıca; hepsidin ve GDF 15 değerleri ile cinsiyet, splenomegalı varlığı, demir eksikliğinin olup olmadığı arasında fark bulunmadı.

**Tartışma:** Effektif eritropoezin oluştugu sık aralıkları kan vericilerinde demir metabolizmasının incelendiği bir çalışmada; hepsidin seviyelerinin düşüğü, GDF 15 seviyesinde belirgin bir artış olmadığı bildirildi. MPH'da GDF 15'in çalışıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Başka bir çalışmada; PV hastalarında prohepsidin seviyelerinin demir eksikliği olanlarda daha fazla olmak üzere düşük oduğu gösterilmiş ve organizmanın adaptif bir yanıtı olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma; eritroid seride artış olduğu MPH'da GDF 15'in arttığı, artışın JAK2 mutasyonu taşıyanlarda belirgin olduğu gösterildi. GDF15 seviyelerindeki artış rağmen hepsidin değerlerinin baskılanmamasının, hastalığın klinik komplikasyonlarından korunmak için vücudun bir savunma mekanizması olabileceği akla gelmektedir. JAK2 mutasyonunun eritroid kompartmandaki artışın sebep olduğu GDF 15 yüksekliği ile ilişkisi, GDF 15'in hepsidinin baskılanmasını sağlayamamasındaki mekanizma ve GDF 15-hepsidin ilişkisindeki sinyal iletimi hakkında planlanacak çalışmalar bu konuya ışık tutacağı kanısındayız.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik bulguları

	MPH grubu	Kontrol	p
Yaş (yıl)	53,55 ± 15,22	60,29 ± 12,94	0,104
Açlık kan şekeri(mg/dL)	97,31 ± 19,10	95,62 ± 20,24	0,657
Üre	38,52 ± 23,92	30,40 ± 9,00	0,420
Kreatinin	0,95 ± 0,27	0,80 ± 0,13	0,020*
Ürik asit	5,94 ± 1,78	5,2 ± 0,98	0,046*
Hgb (g/dL)	16,26 ± 3,15	14,20 ± 1,36	0,007*
Hct (%)	48,69 ± 9,03	42,40 ± 4,35	0,002*
MCV (fL)	82,24 ± 7,27	87,91 ± 6,67	0,001*
WBC (mm3)	13700 ± 9143	6651,43 ± 1521,42	0,000*
Neu (mm3)	10300 ± 8286	3752 ± 1385	0,000*
Lym (mm3)	2269,83 ± 938,16	1985,14 ± 781,39	0,766
Eos (mm3)	294,28 ± 224,80	218 ± 147,61	0,178
Baso (mm3)	203,79 ± 229,33	64,71 ± 33,62	0,003*
Plt (mm3)	709000 ± 438268	271000 ± 43768,27	0,000*
LDH (U/L)	309,66 ± 156,85	294,19 ± 59,83	0,000*
Fe (mcg/dL)	45,93 ± 32,90	78,52 ± 20,06	0,000*
TIBC (mcg/dL)	379,14 ± 72,70	301 ± 41,37	0,000*
%Sat	13,21 ± 11,06	26,56 ± 7,01	0,000*
Ferritin (ng/mL)	45,19 ± 60,89	75,70 ± 54,47	0,001*
CRP (mg/dL)	0,44 ± 0,36	0,30 ± 0,19	0,237
Sd (mm/h)	9,96 ± 10,45	11,33 ± 8,62	0,349

p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı

**Tablo 2.** MPH – kontroller, ET ve PV hastaları ile JAK2 mutasyon durumuna göre hepsidin ve GDF 15 seviyeleri

	Hepsidin (ng/ml)	GDF 15 (pg/ml)
MPH grubu	72,47 ± 15,42	1629,07 ± 1382,00
Kontrol	81,99 ± 19,94	855,97 ± 431,44
p	0,069	0,038*
ET (n: 13 hasta)	66,78 ± 9,19	1677,72 ± 1306,35
PV (n: 16 hasta)	77,09 ± 18,04	1589,55 ± 1481,98
p	0,073	0,983
JAK2 (+) olanlar (n:20 hasta)	72,05 ± 12,71	2054,7 ± 1477,93
JAK2 (-) olanlar (n:9 hasta)	73,40 ± 21,16	683,20 ± 194,06
p	0,832	0,006*

p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlı

Abstract:0291

**POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTOZ HASTALIKLARINDA APOPİTOTİK YOLAKTA GÖREVLİ GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI.** Gurbet Doğru<sup>1</sup>, Özlem İzci Ay<sup>1</sup>, Anıl Tombak<sup>2</sup>, Naci Tiftik<sup>2</sup>, Mehmet Emin Erdal<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tibbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı, Mersin

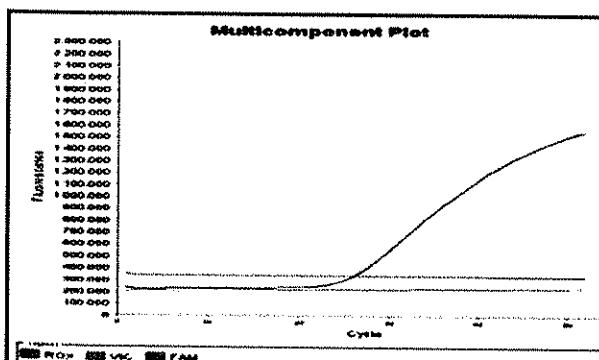
**Amaç:** Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN) miyeloid hücre serisindeki artışla karakterize hastalık grubudur. Bu malignansilerin nedeni çoğunlukla kazanılmış klonal genetik olaylar olup bu durum, hastalıkları moleküller tanı çalışmaları için uygun hale getirmektedir. Özellikle bu tip hematolojik malignansilerde hematopoietik kan hücrelerinin coğalma ve farklılaşma sürecinde homeostazis dahil kemoterapi ve radyoterapi içeren birçok

anti-tümör tedavisinde kritik bir mekanizma olan apoptozun anlaşılması hastalıkların patogenezine öngörü kazandırması bakımından önemlidir. Bu nedenle araştırımadımızda Polistemia Vera (PV) ve Esansiyel Trombositoz (ET) hastalıklarında apoptotik yolakta görevli genlerde polimorfizmlerin saptanması ve hastalıklar ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

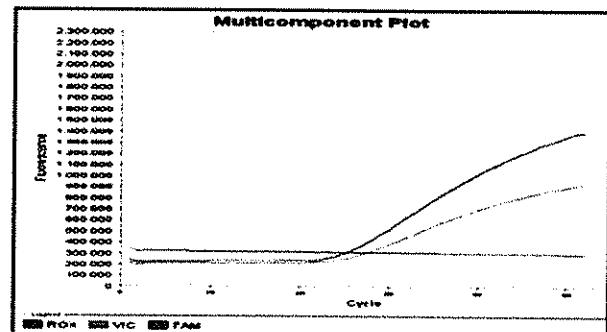
**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından ET ve PV tanısı alan (yaş ortalaması 59,53) 93 hasta birey ile 93 kontrol bireyi dahil edildi. Moleküler biyolojik analizler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda yapıldı. Kandan DNA izolasyonu Miller'in tuz çöktürme yöntemine göre yapıldı. DNA örneklerinden FAS -670 G>A rs1800682, FAS -1377 G>A rs2234767, FASL IVS2 -124 A>G rs5030772, BAX -248 G>A rs4645878 ve BCL2 -938 C>A rs2279115 polimorfizmlerin genotipendirilmesi ABI Prism 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde hastalıklar ile genotip ilişkilerinin incelenmesinde Chi-square veya Likelihood ratio testleri ve SPSS v.11.5 paket programı kullanıldı ( $p<0,05$  değerde sonuçlar anlamlı kabul edildi) (Tablo 1).

**Bulgular:** İstatistiksel analizler sonucunda polimorfizmlere ait genotip ve alel frekans oranlarının hasta ve kontrol grubu arasında dağılımı birbirine benzer bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 1, 2).

**Sonuç:** Polimorfizmler açısından, PV ve ET hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızdaki FAS -670, FAS -1377, FASL IVS2 -124, BAX -248 ve BCL2 -938 polimorfizmlerin diğer hematolojik malignansilerdeki rolüne baktığımızda ise; Farre ve ark, ATL'de, Fas -670 polimorfizminin hastalığa yatkınlık ve sağkalımla ilişkili olduğunu, Hwan ve ark, Bcl 2 -938 polimorfizminin CML'ye yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Moon ve ark Bcl2 -938 polimorfizminin lösemide sağkalımla ve kemoterapiyi takiben remisyon oranıyla ilişkili olduğunu, Nückel ve ark ise B-CLL'de aynı polimorfizmin hastalarda prognostik açıdan genetik markır olarak kullanılmasının uygun olduğunu belirtmişlerdir. Saxena ve ark, Bax -248 polimorfizminin, CLL'de tedaviye yanitta başarısızlıkla ilişkili olduğunu, Skogsberg ve ark ise bu polimorfizmin CLL'nin prognostik belirteç olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Soriu olağan çalışmaımızın başka araştırmalara yön vereceğini ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmektediz.



Şekil 1. Real-Time PCR analizi ile, VIC ile işaretlenen "A", FAM ile işaretlenen "G" nükleotidlerin, Fas -670 bölgesindeki GG homozigot genotipik dağılımları. (ROX: Referans boyası)



Şekil 2. Real-Time PCR analizi ile, VIC ile işaretlenen "A", FAM ile işaretlenen "G" nükleotidlerin, Fas -670 bölgesindeki AG heterozygot genotipik dağılımları. (ROX: Referans boyası)

Tablo 1

	Hasta n(%)	Kontrol n(%)	P
<b>FAS-670</b> rs1800682	GG 22(23,6)	23(24,7)	0,13
	GA 41(44,1)	48(52,7)	
	AA 30(32,3)	21(22,6)	
<b>FAS-1377</b> rs2234767	GG 68(75,0)	65(75,7)	0,907
	GA 22(23,0)	24(25,8)	
	AA 1(1,0)	1(1,1)	
<b>FASL-124</b> rs5030772	CC 8(8,0)	6(6,4)	0,221
	CA 21(22,0)	31(33,3)	
	AA 64(68,0)	7(7,6)	
<b>BAX-248</b> rs4645878	CC 72(77,0)	70(80,0)	0,030
	CA 18(19,0)	13(14,0)	
	AA 3(3,0)	2(2,1)	
<b>BCL2-938</b> rs2279115	CC 23(24,7)	20(21,9)	0,819
	CA 40(44,0)	49(52,7)	
	AA 26(28,0)	24(25,6)	

FAS -670 G>A, FAS -1377 G>A, FASL IVS2 -124 A>G, BAX -248 G>A ve BCL 2 -938 C>A polimorfizmlerine ait genotip oranlarının hasta ve kontrol grubu arasındaki dağılımı

Abstract:0392

TP-33

**ESANSİYEL TROMBOSITOZ TANILI HASTALARDA JAK2 VE MPL MUTASYON SIKLIĞI, TANISAL SÜREÇ VE PROGNOZA ETKİLERİ.** Ömür Gökmen Sevindik<sup>1</sup>, Selda Kahraman<sup>2</sup>, Şerife Solmaz Medeni<sup>1</sup>, Abdullah Katgil<sup>1</sup>, Nur Seda İbili<sup>2</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji, <sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, <sup>3</sup>Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji

**Amaç:** BCR ABL negatif kronik myeloproliferatif hastalıklarda pek çok gen mutasyonu tanımlanmış olmakla birlikte en sık rapor edilenler JAK 2 mutasyonları ve MPL mutasyonlarıdır. JAK 2 mutasyonu esansiyel trombositoz hastaların %50-55'inde MPL mutasyonu ise %1-7'sinde gözlenmektedir. Literatürde bu iki mutasyonun tanısal süreci ne şekilde yönlendirebileceği ve esansiyel trombositoz olguları açısından en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan tromboembolik süreçleri ne ölçüde öngördürebilecekleri ile ilgili gelişkili veriler mevcuttur. Biz de çalışmamızda esansiyel trombositozlu olgularımızın mevcut mutasyon durumlarının tanı anadaki hematolojik durum ve tromboembolik süreçler ile ilişkilerini inceledik.

**Metod:** Çalışmaya merkezimiz tarafından esansiyel trombositoz tanısı konmuş ve en az 2 yıllık izlem