



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

Allojenik Kemik İliği Nakli Yapılan Hastalarda Glutasyon S transferaz ve Sitokrom P450 Enzim Gen Polimorfizminin Klinik Seyirle İlişkisi

Yazarlar : Araştırma Görevlisi Dr.Hamza Uğur Bozbey - Araştırma Görevlisi Dr.Dilara Tekin - Araştırma Görevlisi Dr.Gizem Dağcı - Doç.Dr. İpek Yönel Hindilerden - Prof. Dr.Melih Aktan - Prof. Dr.Meliha Nalçacı - Prof. Dr.Deniz Sargın - Prof. Dr.Sevgi Kalayoğlu Beşışık

Kurum : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ - AMAÇ

Kemik iliği nakli sonrası ortaya çıkan komplikasyonların gelişiminde sitokinlerin sebep olduğu inflamasyon yolağında ortaya çıkan serbest radikallerin neden olduğu hasarın rolü önemlidir. Bu nedenle serbest radikal oluşumuna sebep olan inflamasyonu dolaylı ya da doğrudan engellemek önemli olabilir. Sitokrom P450 ve reaktif kimyasal maddeler ile konjuge olup glutasyonu redükte eden Glutasyon-S Transferaz enzimleri bu mekanizma içinde yer alan detoksifikasyon enzimleridir. Çalışmamızda Glutasyon-S-Transferaz ve sitokrom P-450 enzim gen polimorfizmi ile allogeneik kemik iliği nakli sonrası klinik seyri belirleyen sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) (veya Venookluzif hastalık; VOH), mukozit, febril nötropeni, graft versus host hastalığı (GVHH), graft yetersizliği ve nakil ile ilişkili ölüm gibi komplikasyonlarla arasındaki ilişki araştırılmıştır.

METOD

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Hematoloji Bilim Dalına başvuran ve allojenik kemik iliği nakli yapılan 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 24'ü AML, 10'u ALL, 6'sı KML, 5'i HDL, 5'i AA, 3'ü MDS, 3'ü HL, 3'ü KLL, 2'si MM, 1'i KMML tanısıyla izlenmekteydi.

Klinik seyir verisinde esas olarak nakil sonrası ilk 30 gün komplikasyonları; grade 3-4 mukozit, febril nötropeni, grade 2 ve üzeri GVHH, SOS, graft yetersizliği ve ölüm olarak belirlendi. DNA, hastalardan nakil öncesi doku tipi tayini amacıyla alınmış ve saklanmış DNA örneklerinden temin edildi.

Genomik DNA kit protokolüne uygun olarak izole edildi. Elde edilen genomik DNA spektrofotometrede 260-280 nm dalga boylarında ölçülerek çalışmaya uygun olan genomik DNA'dan, GST genindeki iki polimorfizm GSTM1 ve GSTT1 PZR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon) yöntemi ile çalışıldı. GSTP1 ile 105Val ve CYP2E1-CYP1A2 polimorfizmi ise RFLP (Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi) yöntemi ile çalışılıp değerlendirildi. Elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde kesitsel olgu-kontrol yöntemi esas alındı.



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

BULGULAR

Kemik iliği nakline hazırlanan hastalık durumu (remisyon / remisyonunda değil) ile GSTM1, GSTT1, GSTP1(A105G), CYP1A2(C734A)(intron 1) ve CYP2E1(5'-ucu) genotip dağılımları karşılaştırıldı. Nakil öncesi remisyonunda olma durumu GSTM1 (+) genotipine sahip hastalarda GSTM1 (-) hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla idi (Pearson Ki-kare değeri 10,4; p= 0,001). Nakil sonrası ilk 30 gün içinde gelişebilen grade 3-4 mukozit, febril nötropeni, grade 2 ve üzeri GVHH, SOS, graft yetersizliği, ölüm gibi komplikasyonların gelişimine yatkınlık ile hastaların GSTM1, GSTT1, GSTP1(A105G), CYP1A2(C734A), CYP2E1 genotip dağılımları karşılaştırıldı. Hastalarda komplikasyon gelişimi ile enzimlerin her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde GSTM1, GSTT1 null genotip ve GSTP1(A105G), CYP1A2(C734A), CYP2E1 mutant genotip varlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.005)

SONUC

Çalışmamızda allogeneik kan hücre nakli uygulanan hastalarda GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP 1A2, CYP 2E1 biyotransformasyon enzimlerinin genotipleme yapıldı. Nakil öncesi hastalık durumu (remisyonunda / remisyonunda değil) ile GSTM1 null genotipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Nakil sonrası ilk 30 gün içinde gelişebilecek komplikasyonlar ile bu enzimleri genotip frekans dağılımı arasındaki ilişki incelendi. GST ve CYP gen polimorfizmleri ile incelenen parametreler arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Bazı enzim alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanamasa da sayısal olarak üstünlük görüldü. Çalışmamızın hasta ve hastalık populasyonu çeşitlilik göstermesi, hasta sayımızın populasyon çalışması için yetersiz olması nedeniyle daha fazla hasta grubunun yer aldığı yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER

Allogeneik kemik iliği nakli, Glutamat-S-transferaz, Sitokrom P 450, Klinik seyir



V. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ

27-29 NİSAN 2018 – MALATYA

Tablo 6. Hastaların remisyon durumları ile GST ve CYP enzimlerinin genotip dağılımları

		GSTM1		GSTT1		GSTP1			CYP1A2(C734A)			CYP2E1		
		VAR	YOK	VAR	YOK	AA	AG	GG	AA	AC	CC	C1C1	C1C2	C2C2
REMİSYON VAR	SAYI	15	8	14	9	9	13	1	1	16	6	18	5	0
	%	65,2	22,9	35,9	47,4	34,6	46,4	25	16,7	42,1	42,9	41,9	35,7	0
REMİSYON YOK	SAYI	8	27	25	10	17	15	3	5	22	8	25	9	1
	%	34,8	77,1	64,1	52,6	65,4	53,6	75	83,3	57,9	57,1	58,1	64,3	100
p değeri		0,001		0,4		0,557			0,477			0,659		