

## Akut Lösemilerde İnterlökin 4, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, C-C Kemokin Reseptör 5, İnterlökin 1 Reseptör ve Toll-Like Reseptör-4 Genindeki Polimorfizimlerin Önemi ve Febril Nötropenik Ataklara Etkisi

M. Pehlivan<sup>1</sup>, S. Pehlivan<sup>2</sup>, H. Onay<sup>3</sup>, A. Özcan<sup>4</sup>, F. Özknay<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Gaziantep

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Genetik Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Amaç:** Kemoterapi sonrası gelişen febril nötropeni (FEN) önemli morbidite ve mortalite nedenidir. FEN'de çeşitli gen polimorfizimleri ile infeksiyöz komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi bunu desteklemeyen çalışmalar da bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı değişik hematolojik malignitelere interlökin 4 (-590) (IL-4), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen insersiyon (I)/delesyon (D), C-C kemokin reseptör 5 (CCR5) ( $\Delta$ 32), IL1-R antagonist (IL1-RN) (VNTR intron 2) ve Toll-Like reseptör-4 (TLR-4) genindeki polimorfizimleri araştırmak ve akut lösemilerde (AL) kemoterapi sonrası gelişen FEN ataklarına etkisini değerlendirmektir.

**Metod:** Prospektif olarak son bir yıl içinde arka arkaya yatan 44 AL [33 akut miyelositer lösemi (AML), 11 akut lenfositik lösemi (ALL)] tanılı hasta ile 50 sağlıklı kontrolden izole edilen DNA örneklerinde; ACE, CCR5, IL1-RN polimorfizimleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile, TLR-4 ve IL-4 polimorfizimleri ise PCR-restriksiyon enzim kesim polimorfizimi (RFLP) yöntemi ile araştırılmıştır. Elde edilen genotipler ve allel dağılımları, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılmıştır. AL'lerde elde edilen allel ve heterozigot/homozigot genotip dağılımları ile infeksiyonların dağılımı, etkenleri, ateşli gün süresi ve nötropeni süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. FEN ilk hastalara; beta-laktam/karbapenem ve aminoglikozid ve/veya teikoplanin içeren empirik tedavi başlanmış, beş gün içinde ateşi kontrol altına alınamayan hastalara amfoterisin-B eklenmiştir. Beş ateşsiz gün sonrasında antibiyotikler kesilmiştir.

**Bulgular:** AL'li hastaların (11 ALL, 33 AML) 22'si kadın, 22'si erkek olup median yaş 42 (16-69)'dir. AL grubu ile sağlıklı kontroller arasında ACE, CCR5, IL1-RN, TLR-4, IL-4 gen polimorfizimleri, genotip ile allel dağılımları ve sayısında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). AL'li 44 hastada gelişen 79 FEN atak değerlendirildiğinde, nötrofil  $< 500/\mu\text{L}$  gün sayısı median 15 (6-56) ve FEN süresi median beş (1-30) gündür. CCR5, TLR-4 polimorfizimlerinde infeksiyonların etkenleri, nötropeni ( $< 500/\mu\text{L}$ ) süresi, ateşli gün süresi, fungal pnömoni, kan dolaşım infeksiyonları ve FEN mortalitesinde karşılaştırıldığında allel grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). ACE II, IL4 TT allel saptanan gruplarda diğer allel gruplarına göre ateşli gün süresi daha kısa saptanmıştır ( $p = 0.008$  ve  $0.041$ ). IL1-RN 2 allel grubunda ise 28 günlük FEN mortalite-

te oranı daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p= 0.049$ ). ACE, IL1-RN, IL-4 polimorfizmlerinde diğer parametrelerden, infeksiyonların etkenleri, nötropeni ( $< 500/\mu\text{L}$ ) süresi, fungal pnömoni ve kan dolaşım infeksiyonları allel grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p> 0.05$ ).

**Sonuç ve Yorum:** ACE ve IL-4 gen polimorfizmlerinde ateşli gün sürelerinde allel dağılımları ile farklılıklar saptanmasına karşın diğer CCR5, IL1-RN, TLR-4 polimorfizmleri ile birlikte, kemoterapi sonrası gelişen FEN ataklarında; infeksiyonların etkenleri, nötropeni süresi, ateşli gün süresi, fungal pnömoni, kan dolaşım infeksiyonları ve FEN mortalitesinde belirgin etkisinin olmadığı görülmüştür.