Türk Kanbilim Ağı (TÜRKBA) Bildirileri

Kemik İliği Yetersizliği ve Miyelodisplastik Sendromlar

Abstract: 492 T-001

KONJENİTAL NÖTROPENİ İLE İLİŞKİLİ ELANE VE HAX1 GEN MUTASYONLARININ TÜRK TOPLUMUNDA SIKLIKLARININ ARAŞTIRILMASI.

Sevcan Mercan[1], Bilge Özsait Selçuk[2], Çağrı Güleç[3], Serap Karaman[3], Selime Aydoğdu[3], Ayça Kıyım Arslan[4], Safa Barış[4], Elif Karakoç[4], Ahmet Özen[4], Gönül Aydoğan[5], Tiraje Çelkan[6], Zeynep Karakaş[3], Ömer Devecioğlu[3], Uğur Özbek[2]. *[1]İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Kafkas Üniversitesi Mühendislik Mimarlik Fakültesi Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kars, [2]İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, [3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [4]Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul, [5]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, [6]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Konjenital nötropeni, yaşamın ilk haftalarında kronik nötropeni ile ortaya çıkan genetik kökenli bir hastalıktır. Nadir hastalıklar kapsamında olan bu hastalığın seyrinde kemik iliğinde nötrofillerin azalmış üretimi veya olgun nötrofillerin perifere salınımında azalma nedeni ile gelişen ağır bir immun yetmezlik tablosu gözlenmektedir. Konjenital nötropeni, heterojen bir grup düzensizliği kapsayan genel bir tanımlamadır. Hastalık, sorumlu olan gene bağlı olarak aile içerisinde otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım gösterebilmekte ya da sporadik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada, otozomal dominant geçişli konjenital nötropeni ile ilişkilendirilen *ELANE* ve otozomal ressesif geçişli olan *HAX1* genlerinin tüm gen dizilemesi ile mutasyon taramasının yapılması ve Türk toplumunda hastalık sıklıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı'nda yürütülen çalışmada, çeşitli polikliniklerden konjenital nötropeni ön tanısı ile yönlendirilen toplam 198 hastanın analizleri yapılmıştır. Hastalardan elde edilen periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrası, kodlama yapan tüm ekzonlar (*ELANE* 1-5. ekzonlar ve *HAX1* 1-7. ekzonlar) polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmış ve ürünler agaroz jel elektroforezinde analiz edilmiştir. Ardından, Sanger dizileme ve CLC Workbench 6.7 programı kullanılarak dizi analizi ile mutasyon taraması yapılmıştır.*ELANE* geni için 184 hastada mutasyon taraması yapılmıştır. Bu analizler sonucunda, daha önce tanımlanmış olan 3 patojenik varyant (p.Pro257Leu (CM082608, 3 hasta), p.Phe99Cys (CM135424, 1 hasta), kırpılma bölgesi mutasyonu (CS993233, 2 hasta) ve 5 olası selim varyant saptanmıştır. Diğer yandan, daha önce tanımlanmamış olan 1 ekzonik (ekzon 3) ve 3 adet intronik (intron 1 ve 3) yeni varyant tanımlanmıştır. *HAX1* geni 181 hasta analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda, daha önce tanımlanmış olan 3 patojenik varyant (p.Trp44Ter (CI070552, 10 hasta), p.Glu60AspfsTer25 (CD082128, 2 hasta), p.Val144GlysTer5 (CI082256, 1 hasta), 1 hastada kompound heterozigosite (CD082128 ve CI082256 mutasyonları) ve 4 olası selim varyant tespit edilmiştir. Ek olarak, daha önce tanımlanmamış olan 3 adet olası patojenik noval varyant (ekzon 1, ekzon 6 ve intron 4) tespit edilmiştir. Hastalığa neden olan mutasyonların yer aldığı bazı genler toplumlar arası dağılım gösterse de bazı gen mutasyonları belirli coğrafyalarda ve toplumlarda yoğunlaşmaktadır. Özellikle ülkemizdeki gibi akraba evliliğinin sık olarak gözlendiği bölgelerde *HAX1* gen mutasyonları nedeniyle gelişen konjenital nötropeni gibi otozomal resesif geçişli hastalıkların sıklığında artış gözlenmektedir. Çalışma sonucunda Türk toplumunda gözlenen mutasyonlar ve yeni varyantlar hakkında ilk sonuçlar elde edilmiştir. Yeni tanımlanan varyantların biyoinformatik ve fonksiyonel analizlerine devam edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: konjenital nötropeni, HAX1, ELANE

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

Abstract: 559 T-002

DOĞU AKDENİZ BÖLGESİ ORAK HÜCRE HASTALIĞI MORTALİTE ÇALIŞMASI: 735 HASTANIN ÇOK MERKEZLİ GERİYE DÖNÜK KOHORT ANALİZİ

Pelin Kardaş Karacaoğlu[1], Süheyl Asma[1], Aslı Korur[1], Soner Solmaz[1], Nurhilal Büyükkurt[1], Mutlu Kasar[1], Demircan Özbalcı[2], Selma Ünal[3], Hasan Kaya[4], Emel Gürkan[5], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]. *[1]Başkent Üniversitesi Eğtitm ve Araştırma Merkezi, Adana, [2]Mersin Devlet Hastanesi, Mersin, [3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, [4]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hatay, [5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana*

Orak hücre hastalığı (OHH), kronik hemolitik anemi ve doku hasarı ile seyreden ve dünyada sık görülen genetik hastalıklardan biridir. Çalışmalar, doku hasarının önlenmesi için hidroksiüre kullanımının gerekli olduğunu göstermiştir. Ancak yaşam süresini uzatmasıyla ilgili veriler açık değildir. Literatürde, OHH'na bağlı ölüm bilgilerinin rapor edildiği çalışmalar bulunmasına karşın ölümle ilişkili faktörler ve yaşayan hastalar ile karşılaştırıldığını gösteren çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada, Türkiye'nin Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan çok sayıda çocuk ve erişkin OHH olgularında ölüm yaşı ve nedenleri ile ölüme etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma çok merkezli, kesitsel ve geriye dönük bir çalışma olarak planlandı. 2005 ve 2015 yılları arasında OHH tanısıyla Adana, Mersin ve Hatay illerindeki Üniversite ve Devlet Hastanelerinde izlenen toplam 102 çocuk ve 633 erişkin hastanın verileri çok merkezli geriye dönük kohort çalışması olarak araştırıldı. Bir Veri Denetim Grubu veri güvenliğini denetledi.

Hastaların tanılarına göre dağılımını değerlendirildiğinde 735 hastanın %66.9 'u homozigot hemoglobin S (Hb S) hastalığı, %17'si Hb S-β^0 talasemi, %15'i Hb S-β^+ talasemi %1'i Hb S-α talasemi olgularını kapsadı. Kaybedilen hastaların 44 (%6)'ü yetişkin, 1 (%0.1)'i çocuk idi. Ortalama ölüm yaşı erkeklerde 34.1± 10 (18- 54) yaş, kadınlarda 40.1± 15 (17- 64) yaş, tümünde 36.6± 13 (17- 64) yaş idi. Hastaların %25'inde yılda 3 veya daha fazla ağrılı kriz olduğu anlaşıldı. Ağrılı kriz sıklığının ölüm olayı ile ilişkisi olmadığı tespit edildi. Tek değişkenli

analiz yapıldığında, ölüm olayı ile akut göğüs sendromu, hipertansiyon, böbrek hasarı ve hidroksiüre kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırası ile p= 0.007, p= 0.015, p= 0.000, p= 0.009). Laboratuar parametreleri için tek değişkenli analiz yapıldığında ölüm ile yüksek lökosit ve trombosit sayısı, düşük hemoglobin değeri arasında anlamlı ilişki bulundu (sırası ile p= 0.000, p= 0.000, p= 0.000). Çok değişkenli analiz yapıldığında ise sadece yüksek lökosit sayısı ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı (p= 0.009).

Çalışmada ölümlerin çoğunun akut göğüs sendromu, dalak sekestrasyonu ve uzamış ağrılı krize bağlı çoklu organ yetmezliği gibi OHH ilişkili komplikasyonlar neticesinde ortaya çıktığı, ortalama ölüm yaşının ise, ülkelere göre farklılık göstermesine rağmen, literatürde bildirilenlerden daha düşük bulunduğu anlaşıldı. İyileştirilen hasta bakımına ilave olarak hastaların eğitimi'nin önemi vurgulandı. Bu çalışmada elde edilen bulgular, uygun kök hücre bağışçısı olan hastalar için küratif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Orak hücre hastalığı, mortalite, ağrılı kriz

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

Abstract: 53 T-003

İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ HASTALARINDA DÜŞÜK DOZDA FAKTÖR VIII İLE İMMUN TOLERANS TEDAVİSİ SONUÇLARI: 21 OLGULUK ULUSAL VERİLER: THD-HEMOFİLİ ALT KOMİTESİ PROJESİ (2015:1).

Bülent Zülfikar[1], Yılmaz Ay[2], Selin Aytaç[3], Tiraje Celkan[4], Zafer Şalcıoğlu[5], Canan Albayrak[6], Özcan Bör[7], Zühre Kaya[8], Hale Ören[9], Ayşegül Ünüvar[10], Can Balkan[12], Cem Ar[11], Kaan Kavaklı[12]. *[1]İstanbul Üniversitesi Hemofili Merkezi, İstanbul, [2]Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Hematoloji Ünitesi, İzmir, [3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, Ankara, [4]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji, İstanbul, [5]Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi, İstanbul, [6]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, Samsun, [7]Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, Eskişehir, [8]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, Ankara, [9]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, İzmir, [10]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji, İstanbul, [11]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji ve THD-Hemofili Alt Komitesi Sekreteri, İstanbul, [12]Ege Üniversitesi, Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji ve Ege Hemofili Merkezi ve THD Hemofili Alt Komitesi Başkanı, İzmir*

Giriş ve Amaç: İnhibitör sorunu hemofili tedavisinin en sık rastlanan ve en masraflı tedavi komplikasyonudur. Batı standartlarında immun tolerans tedavisi (İTT) uygulanarak inhibitörün eradike edilmesi altın standart iken SGK geri ödemesi olmaması nedeniyle ülkemizde ITT etkili olarak yapılamamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Türk Hematoloji Derneği (THD) Hemofili Alt Komitesi son 10 yılda ITT yapılabilen az sayıda olgunun verilerini toplayarak ulusal verileri ortaya koymak için proje hazırladı ve olgu rapor formları THD üyelerine iletildi ve 6 ayda 11 merkezden 21 olguya uygulanan ITT verileri bir araya getirildi. Yazar isim sırası seriye iletilen olgu sayısına göre yapıldı.

Bulgular: Çoğu <10 yaşındaki çocuk 21 olgunun yaş dağılımı 6 ay-38 yıl olup yaş ortalaması 7.5 yıl idi. Biri haricindeki tamamı ağır hemofili-A (FVIII<%1) olan hastaların 19'unda HR, 2'sinde LR inhibitör vardı. İnhibitör (+) saptandığında 16'sında plazma kaynaklı, 5'inde rekombinant faktörler kullanılıyordu. ITT için sıklıkla 50 IU/kg/haftada 3 kez uygulama seçilirken 3 olguda 100 IU/kg/gün haftada 2, 3 ve 7 kez uygulama söz konusuydu. ITT sırasında 15 hastada plazma kaynaklı 6 hastada rekombinant FVIII seçildi. Eradikasyon (tam yanıt; inhibitör negatifleşmesi ve recovery normalleşmesi) 7 olguda (%33), sadece inhibitör negatifleşmesi (parsiyel yanıt) 2 olguda (%9) saptandı. İnhibitörü negatifleşen toplam olgu sayısı 9 (%43) oldu. Yanıt alınamayan olgu sayısı ise (inhibitör pozitifliğinin devam etmesi) 12 (%57) idi. Yanıtsız olguların 6'sında (%28) inhibitör negatifleşmemekle birlikte inhibitör titrajı <5 BU'na gerilemişti. Tam ve parsiyel yanıtlı 9 hasta ile inhibitör düzeyi gerileyen 6 hastada (toplam; %71) ITT sonrası profilaksi ile FVIII tedavisini sürdürme imkanı oldu. İnhibitörü eradike olan 7 hasta ile olmayan 14 hastanın verileri Tablo.1'de karşılaştırıldı. İnhibitör tanı yaşı, pik inhibitör titrajı, ITT için bekleme süresi, ITT yanıt süresi ve ITT dozu arasındaki farklı yönler ile seçilen FVIII konsantresinin etkisi değerlendirildi.

Sonuç olarak; SUT sorunu nedeniyle zorunlu olarak çoğunda düşük doz ITT uygulanan 21 olguluk seride eradikasyon oranı %33'de kaldıysa da inhibitör negatifleşmesi oranı %43 idi. Profilakside FVIII kullanılabilen olgu sayısının %71'e ulaşması yani hastanın FVIII ile takip ve tedavi edilebilmesi çok değerli bir veri olarak kayda alındı. Tablo.1 değerlendirildiğinde aslında daha erken dönemde daha düşük titrajlarla yapılabilecek ITT tedavisi ile çok daha yüksek olumlu sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü. Yanıta etkili olmadığı düşünülen parametreler ise uygulanan doz ve seçilen FVIII konsantresinin tipiydi. Literatürle de çok uyumlu olan veri bize aslında yüksek doz ITT rejimlerinin denenmesine gerek olmadığı gecikme olmadan 50 IU/kg haftada 3 kez'lik protokolün tercih edilmesinin yararlı olabileceğini gösterdi. Önerimiz olumlu yanıt kriterlerine sahip olan tüm inhibitörlü hastası çocuklarda gecikmeden ITT uygulamasına başlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, İnhibitör, Faktör VIII

Tablo 1. İnhibitörü eradike edilen ve edilemeyen olguların farklı parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	*İnhibitör eradike edilen hst (n=7)*	*İnhibitörü eradike edilemeyen (n=14)*
İnhibitör tanı yaşı	4.5 yıl (6 ay-12 yıl)	10 yıl (2-38 yıl)
İnhibitör pik titrajı	20 BU/ml (3.1-63)	93 BU/ml (6-380)
Bekleme süresi	11 ay (0-4 yıl)	4.5 yıl (7 ay – 14 yıl)
ITT için seçilen FVIII	5 plazma kaynaklı FVIII / 2 rekombinant FVIII	10 plazma kaynaklı FVIII / 4 rekombinant FVIII
ITT uygulama dozu	50 IU/kg haftada 3 kez (6 olguda) 100 IU/kg haftada 2 kez (1 olguda)	11 hastada 50 IU/kg/haftada 3 kez, 1 olguda 25 IU/kg/haftada 3 kez, 2 olguda 100 IU/kg/gün
Elde edilen sonuç	7 hastada eradikasyon (inhibitörün negatifleşmesi ve recovery'nin normalleşmesi) sağlandı.	14 hastadan 2'sinde inhibitör (-) oldu ancak recovery düşük, seyrediyor. 12 hastada inhibitör (+) devam ediyor.
ITT'ye yanıt süresi	11 ay (15 gün- 18 ay)	13 ay (6 ay- 18 ay) sürede yanıt yok
İmmun-supresif kullanımı	1 olgu ağır aplastik anemi nedeniyle ATG, Siklosporin-A ve steroid kullandı	1 olguda steroid kullanıldı. Bu olguda sadece titrajda azalma izlendi.
ITT sonrası FVIII ile profilaksi veya By-pass ajan kullanımı	Tüm olgularda FVIII profilaksisi ile devam edilebiliyor	Parsiyel yanıtlı 2 ve inhibitör titrajı azalan yanıtsız olgularda FVIII profilaksisi mümkün iken diğerlerinde by-pass ajanlarla tedavi gerekiyor

Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Kronik Miyelositer Lösemi

Abstract: 497 T-004

NILOTINIB RESULTS IN IMPROVED RATES OF MOLECULAR RESPONSE IN TURKISH NEWLY DIAGNOSED CML-CP PATIENTS: A 24-MONTH UPDATE.

Güray Saydam[1], İbrahim Celaleddin Haznedaroğlu[2], Leylagül Kaynar[3], Akif Selim Yavuz[4], Rıdvan Ali[5], Birol Güvenç[6], Olga Meltem Akay[7], Zafer Başlar[8], Uğur Özbek[4], Mehmet Sönmez[9], Demet Aydın[10], Mustafa Pehlivan[11], Bülent Ündar[12], Simten Dağdaş[13], Orhan M. Ayyıldız[14], İlkiz Mevhize Dağ[15], Barış Uçar[15], Osman İlhan[16]. *[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [2]Hacettepe Üniveristesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [3]Erciyesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, [4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [5]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, [6]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, [7]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, [8]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [9]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, [10]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, İstanbul, [11]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, [12]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [13]Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Ankara, [14]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, [15]Novartis, [16]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

Introduction: Nilotinib, a more potent and selective BCR-ABL-1 inhibitor than imatinib, is approved by FDA and EMA for the treatment of newly-diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) patients in the chronic phase (CP). Herein we firstly report whole study population's efficacy and safety data of nilotinib in a Turkish population of newly-diagnosed Ph+ CML-CP patients from 15 centers who have been followed up for 24 months according to primary objective of the study and did not treated with tyrosine kinase inhibitors before the study start.

Methods: The study was a multicenter, open-label, single-arm phase II clinical trial. All patients were treated with nilotinib (AMN107, Tasigna®) 300 mg BID for 24 months.

Results: General characteristics of the patients (n=112) at baseline are presented in Table 1.

Response to nilotinib treatment has been presented in Table 2.

For the assessment of deeper molecular responses (defined as transcript levels of BCR–ABL on the International Scale ≤0.0032%]), complete molecular response with a 4.5 log reduction required at least 32000 control genes. According to this evaluation, of 112 patients, 24 had MR ≥4.5 (21.4%) by 12th month, whereas 49 had MR ≥4.5 (43.75%) by 24th month.

The observed differences in efficacy between this study and ENESTnd-ENEST1st could be due to differences in the patient populations; which 54% of patients in this study had low Sokal risk scores at baseline.

Of 112 patients, 20 (17.9%) had discontinued the treatment. The most common reason for discontinuation was adverse events (AEs) by 8.0% of the patients (n=9). The number of AEs was 621, of which 7.1% was reported as serious. Thrombocytopenia was the most frequent (20.5%) AE, followed by hyperbilirubinemia (15.2%), pruritis (15.2%), and rash (12.5%).

There were no grade III/IV hyperglycemia reported during 2 year active treatment period and none of the hyperglycemic patients discontinued therapy because of this reason.

The frequencies of cardiovascular events are presented in Table 3.

PAOD related to nilotinib use, PAOD was not reported in our cohort

Conclusions: During the study period, in Turkish patients with newly diagnosed CML, the cumulative MMR rate was 83.0% and progressions occurred in 3 patients; one of them was defined as blast crisis and the other 2 reported on study were deaths due to myocardial infarction ; Additionally, the results showed that 43.75% of the patients had MR≥4.5 by 2 years, which suggested that high efficacy was achieved with nilotinib.The high rates of deep molecular response achieved with nilotinib may enable more patients to qualify for studies investigating TFR with sustainable responses during longer term follow-up in Turkey. This study contributes to well established nilotinib profile for CML-CP patients which is a registered alternative for the treatment of newly diagnosed Ph+ CML-CP in Turkish population.

Anahtar Kelimeler: kronik myelositer lösemi, nilotinib,

Table 1. Baseline characteristics of the study patients
Data are presented as median (minimum-maximum) or number (%), where appropriate.

Characteristics	
Age, year (range)	47 (19-78)
Gender (Female/Male)	49 (43.8%)/63 (56.2%)
Palpable spleen size (baseline), cm	0.0 (0-17)
Leukocyte count, K/mm^3	29.2 (1.7-289.4)
Platelet count (baseline), K/mm^3	344 (75-1268)
Sokal risk group, n (%)	
Low	61 (54.5%)
Intermediate	44 (39.3%)
High	7 (6.3%)

Table 2. Response to treatment
Data are expressed as number (%) or mean±standard deviation, where appropriate.
MMR: BCR-ABL/control gene ratio of ≤%0.1 measured by RQ-PCR as %
* The number of patients who were still on treatment at the 3rd month.

Complete cytogenetic response at 24 month (CCyR) (n=92)	90 (97.8)
Time to CCyR, days (n=100)	108.6±58.3
Complete hematologic response at 24 month (CHR) (n=92)	92 (100.0)
Time to CHR, days (n=109)	29.1±1.6
Cumulative major molecular rate (MMR) rate by 24 months (n=112)	93 (83.0)
Time to MMR, days (n=93)	252.4±153.2
BCR-ABL level at Month 3 (n=105)*	
<%10	90 (85.7)
≥%10	15 (14.3)

Figure-1 Indirect Comparison of Molecular Responses in first-line trials

	ENESTnd (nilotinib 300 mg BID arm; n = 282)[1-3]	ENEST1st[4] (N = 1089)	Turkish De Novo CML Trial (N=112)
Recruitment period	2007-2008	2010-2012	2011-2013
Response rates by 24 months, %			
MMR	71	80	83
MR4.5	25	39	43.75
BCR-ABL1[IS] ≤ 10% at 3 months, %	91	97	85.7

Abstract: 505T-005

GENERİK İMATİNİB TEDAVİSİ İLE 3. AY BCR-ABL1 (US) TRANSKRİPT DÜZEYLERİ ≤%10 VE >%10 OLAN KRONİK EVRE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARIN UZUN DÖNEM SONUÇLARI.

Ahmet Emre Eşkazan[1], Sevil Sadri[1], Dilek Keskin[1], Mesut Ayer[2], Bülent Kantarcıoğlu[3], Naciye Demirel[3], Demet Aydın[3], Fuat Aydınlı[4], Osman Yokuş[4], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Işıl Erdoğan Özünal[1], Selin Berk[1], Fırat Fevzi Yalnız[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Muhlis Cem Ar[1], Şeniz Öngören Aydın[1], Zafer Başlar[1], Yıldız Aydın[1], Nükhet Tüzüner[5], Uğur Özbek[6], Teoman Soysal[1]. *[1]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, [2]Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, [3]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, [4]İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, [5]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, [6]İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*

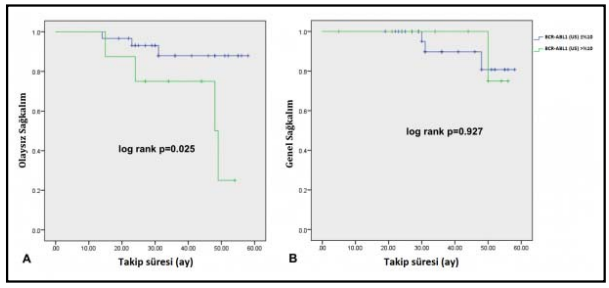
Giriş-Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında tirozin kinaz inhibitör (TKİ) tedavisinin 3. ayında bakılan BCR-ABL1 uluslararası skala (US) transkript düzeyinin ≤%10 olmasının prognostik önemi vardır. Bu bulgu orijinal imatinib (Oİ) ile birçok grup tarafından gösterilmiş olup, generik imatinib (Gİ) ile yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı 1. basamak TKİ tedavisi olarak Gİ alan kronik evre KML (KE-KML) hastalarının 3. ay BCR-ABL1 (US) düzeylerinin geriye dönük olarak incelenmesi, erken moleküler yanıtın (EMY) uzun dönem sonuçları üzerine olan etkilerinin belirlenmesi ve Gİ ile elde edilen sonuçların Oİ kullanan hasta sonuçları ile karşılaştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2014 yılları arasında ≥3 ay imatinib kullanan KE-KML hastaları dahil edildi. Hastalar kullandıkları imatinibe göre Oİ (Grup A) ve Gİ (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, Sokal risk skorları, imatinib tedavi ve takip süreleri ile yanıt oranları dosyalardan elde edildi. Hastalar uzun dönem sonuçları açısından incelendiğinde, takip süresi ≥6 ay olan hastalar değerlendirmeye alındı.

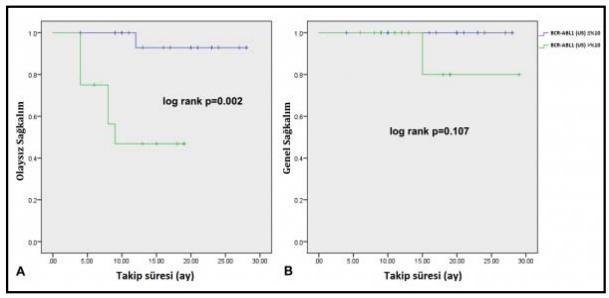
Sonuçlar: Çalışmaya grup A (n=47) ve B (n=43) hasta olmak üzere 90 hasta dahil edildi. Her iki grup cinsiyet, ortanca yaş, risk skoru, optimal yanıt oranları ve 2. basamak TKİ tedavisine geçen hasta sayıları açısından benzerdi (Tablo 1). Ortanca takip süresi anlamlı olarak grup A'da daha uzundu (33 ay vs. 15 ay, p<0.001). Grup A ve B arasında 3. ay BCR-ABL1 (US) düzeyi ≤%10 olan hasta oranı açısından anlamlı fark yoktu (%72 vs. %62.5, *p*=0.382) (Tablo 2). Oİ ve Gİ kullanan hastalardaki kümülatif tam sitogenetik yanıt (TSY) ve majör moleküler yanıt (MMY) oranları, 3. ay BCR-ABL1 (US) düzeyi ≤%10 olan hastalarda, >%10 olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2). 3. ay BCR-ABL1 (US) düzeyi ≤%10 ve >%10 olan hastalarda gözlemlenen kümülatif TSY ve MMY oranları açısından grup A ve B arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Her iki grupta da direnç nedeniyle 2. kuşak TKİ tedavisine geçilen hasta sayısı, EMY elde edemeyen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2). 3. ay BCR-ABL1 (US) düzeyi ≤%10 olan hastaların olaysız sağkalım (OS) oranları her iki grupta da >%10 olanlara göre anlamlı olarak yüksekti, ancak genel sağkalım (GS) açısından her iki hasta grubunda da 3. ay BCR-ABL1 (US) düzeyi ≤%10 ve >%10 olan hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (Figür 1 ve 2).

Tartışma: Çalışmamızda Gİ ve Oİ kullanan hastalar arasında, 3. ay BCR-ABL1 (US) transkript düzeyi ≤10%ve >10%olan hasta oranları açısından anlamlı fark bulunmadı. Yanıt oranları ve OS her iki hasta grubunda da EMY elde eden hastalarda daha yüksekti. Bu veriler ileriye dönük hasta sayısının arttırıldığı çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: KML, imatinib, generik, BCR-ABL1



Şekil 1. Orjinal imatinib kullanan hastalarda olaysız **(A)** ve genel **(B)** sağkalım.



Şekil 2. Generik imatinib kullanan hastalarda olyasız **(A)** ve genel **(B)** sağkalım.

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

	Grup A (n=47)	*Grup B (n=43)*	*p değeri*
Cinsiyet (E/K), n	29/18	30/13	0.673
Ortanca yaş, yıl (aralık)	42 (16-83)	46 (17-75)	0.411
Sokal risk skoru, düşük/orta/yüksek, (%)	54/33/13	41/38/21	0.388
Ortanca takip süresi, ay (aralık)	33 (5-60)	15 (3-29)	<0.001
Optimal yanıtlı hasta, n (%)	40 (85)	37 (80)	0.673
2. basamak TKİ'ye geçen hasta, n (%)	10 (21)	9 (21)	0.968

E: erkek, **K:** kadın, **TKİ:** tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 2. Hasta gruplarının 3. ay BCR-ABL1 (US) transkript düzeylerine göre tedavi yanıtları (MMY=majör moleküler yanıt, TSY=tam sitogenetik yanıt). ΦKalan 4 hastanın ortanca takip süresi 8 aydı (aralık, 4-9 ay), 3 hastada TSY ve birinde kısmi SY vardı.

	Grup A 3. ay BCR-ABL1	*(US) olan hasta (n=43)*	*p değeri*	*Grup B 3. ay BCR-ABL1*	*(US) olan hasta (n=32)*	*p değeri*	*p değeri*
	≤%10	>%10		≤%10	>%10		
Hastalar, n (%)	31 (72)	12 (28)		20 (62.5)	12 (37.5)		0.382
Kümülatif TSY, n (%)	30 (97)*	7 (64)**	0.001	19 (95)*	4 (34)**	0.001	*0.150 **0.229
Kümülatif MMY, n (%)	30 (97)*	5 (45)**	<0.001	16 (80)*Φ	2 (17)**	<0.001	*0.955 **0.187
Direnç nedeniyle 2. basamak TKİ'ye geçen hasta, n	0*	4**	0.001	1*	5**	0.001	*0.123 **0.680

*Grup A ve B arasında 3. ayda BCR-ABL1 (US) transkript düzeyi ≤%10 olan hastalar arasındaki p değeri. **Grup A ve B arasında 3. ayda BCR-ABL1 (US) transkript düzeyi >%10 olan hastalar arasındaki p değeri.

Abstract: 328 T-006

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ; TÜRKİYE VERİSİ.

Adalet Meral Güneş[1], Neşe Yarar[2], Deniz Karapınar[3], Selin Aytaç[4], Mehmet Akif Özdemir[5], Gönül Aydoğan[6], Yurdanur Kılınç[7], Hale Ören[8], Fatih Erbay[9], Canan Vergin[10], Berna Atabay[11], Nazan Sarper[12], Alpan Küpesiz[13], Serap Aksoylar[14], Tiraje Celkan[15], Özcan Bör[16]. *[1]Uludağ Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, [2]Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, [3]Ege Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [4]Haccettepe Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [5]Erciyes Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, [6]İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, [7]Çukurova Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Adana, [8]Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [9]İstanbul Bahçelievler Medikal Park Hastanesi, İstanbul, [10]İzmir Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, [11] İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, [12]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, [13]Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, [14]Ege Üniversitesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, [15]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [16]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir*

Giriş: Kronik miyeloster lösemi, çocukluk çağı lösemilerinin %2-3'ünü oluşturur. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavi yanıtları ve uzun dönem sonuçları ile ilgili yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada 2000-2014 yılları arasında tanı alan 18 yaş altı kronik miyeloster lösemili olgular değerlendirildi.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 16 ayrı Çocuk Hematoloji Bilimdalı'ndan toplam 60 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, geliş yakınmaları, tanı anındaki fizik bakı, kan sayımları, kemik iliği ve genetik sonuçları, tedavi ve tedaviye verilen yanıtlar, kemik iliği nakil durumu değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 10,5±4,2 yıl (1,4-17,4), kız erkek oranı: 27/33. Geliş yakınmaları; karın ağrısı (n:19/60; %32), güçsüzlük (n:18/60; %30), kemik ve eklem ağrısı (n:12/60; %20), kilo kaybı (n:9/60; %15) idi.

Tanı anında ortalama lökosit sayısı 226.448 ± 194.722 10^9 /L (13.200-820.000) idi. İlk tanı anında kemik iliği aspirasyonu %87(n:52) hastaya yapılmış, %13(n:8) hastaya yapılmamıştır. Tanı anında sitogenetik analiz %62(n:37) yapılmış, bu hastaların %27'inde (n:10) üreme elde edilememiş, 6'sında ise t(9;22)'ye eşlik eden ek anomaliler gösterilmiştir. Moleküler genetik çalışma tanı anında; %15 (n:6) hastada sadece FİSH ile yapılmış, %85 hastada ise FİSH ve kantitatif RT-PCR beraber çalışılmıştır.

Hastaların 56'sı (%93) kronik fazda, 2'si (%3,5) blastik fazda, 2'si (%3,5) akselere fazdaydı. İlk tedavi 25 hastaya imatinib (%42) ile başlanırken, sadece 33 hastaya (%55) hidroksiüre başlanmıştır. Blastik fazda olan 2(%3,5) hastaya sistemik kemoterapiye ek olarak imatinib başlandı. Hidroksiüre alan hastaların imatinibe ortanca geçiş süresi 18 gündü. Hematolojk yanıt elde etme ortanca 29 gün (10-225) idi.

İlk dört ay içinde 60 hastanın 2'inde (%3,5) AML'ye transformasyon saptanmıştır. Kalan 58 hastanın 24'ü (n: 24/58; %41) İmatinib tedavisine devam etmiştir. Hastaların 12'sinde (n: 12/58; %21) ikinci kuşak tirozin kinaz; dasatinibe geçilmiştir. Dasatinib'e geçiş nedenleri; 4 olguda blastik faz oluşumu, diğer 4'ünde moleküler dirençlilik ve 4'ünde moleküler tekrardır. Dasatinibe geçilen üç hastada nilotinib tedavisi başlanmıştır.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli: Toplam %45 (n:27) hastaya yapılmıştır. Olguların %82'si (n:22/27) ilk remisyonda, %11'i (n:3/27) ikinci remisyonda, %7'si (n:2/27) blastik fazdaydı. Tanı ile nakil arasında geçen ortanca süre 417 gün (131-1799) idi. Donör kaynakları; HLA uygun kardeş (n:18), HLA uygun akraba dışı (n:8) ve haploidentik (n:1) idi. Hastaların %67'sinde (n:20/27) nakil öncesi PCR ile t(9;22) pozitifdi.

Sonuç: Serimizde olaysız sağ kalım %78,3 iken, genel sağ kalım %88,3 idi. Altmış hastadan 7'si (%12) kaybedildi. Ölüm nedenleri; 3 hastada kemik iliği nakline bağlı GVHD ve enfeksiyonlar, 2 hastada kemik iliği nakli sonrası AML'ye dönüşüm ve tedaviye yanıtsızlık, 2 hastada ise tedavi altında gelişen blastik krizdi.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyelositer Lösemi, Çocukluk Çağı

Transfüzyon Tıbbi / Aferez / Hücre İşlenmesi

Abstract: 219 T-007

DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASINDA, İZLENMESİNDE VE TEDAVİNİN DÜZENLENMESİNDE YENİ TESTLER: UIBC-C, TIBC-C, FE-C VE %FE-C*.

Özcan Erel[1], Aziz Polat[2], Murat Alışık[1], Merve Ergin[1], Meryem Sena Akkuş[3], Fatma Meriç Yılmaz[1], Cemile Biçer[1], Ahmet Koç[4], Ali Ayçiçek[5]. *[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, [2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, [3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, [4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, [5]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

Amaç: Demir şelasyonu için kullanılan deferasiroks (Exjade) tedavisinin etkinliğinin saptanması ve izlenmesinde kullanılabilecek serum şelatör düzeyi, şelatörün doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC-C), şelatörün toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC-C), şelatörün bağladığı demir miktarı (Fe-C) ve şelatörün %demir saturasyonu (%Fe-C) ölçüm testlerini geliştirmek ve uygulamak.

Gereç-Yöntem: Demir şelasyon tedavisi alan hasta numunelerinde, serum UIBC-C, TIBC-C, Fe-C ve %Fe-C düzeyleri, ilk kez tarafımızdan geliştirilen yöntemlerle ölçülmüştür.

Bulgular: Deferasiroks şelatör tedavisini düzenli ve uzun süreli alan hastalarda UIBC-C, TIBC-C ve Fe-C düzeyleri yüksek %Fe-C düzeyleri orantılı bulunmuştur.

Sonuç: Geliştirilen yeni test profili, deferasiroks tedavisi alan hastaların kan şelatör düzeyini, şelasyon tedavisinin etkinliğini saptamada ve izlemede kullanılabilir. Gerçek zaman göstergeli bu yeni testlerle daha etkin yeni şelatör tedavi protokolleri (Ankara Kriterleri) geliştirilebilir.

*TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (113S886).

Anahtar Kelimeler: demir şelatör tedavisi, deferasiroks.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

Abstract: 354 T-008

ÜLKEMİZDE İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE ELTROMBOPAG KULLANIMI.

Demet Çekdemir[1], Füsun Özdemirkıran[2], Serkan Güvenç[3], Ali Eser[4], Vildan Özkocaman[5], Handan Haydaroğlu Şahin[6], Esra Ermiş Turak[7], Erdal Kara[8], Melda Cömert[9], Sevil Sadri[10], Müzeyyen Aslaner[11], Bahar Uncu Ulu[12], Abdullah Karakuş[13], Derya Selim Bapur[14], İnci Alacacıoğlu[15], Demet Aydın[16], Atakan Tekinalp[17], Sinem Namdaroğlu[18], Funda Ceran[19], Pınar Tarkun[20], Demet Kiper[21], Mustafa Çetiner[22], Mustafa Yenerel[23], Elif Gülsüm Ümit[24], Güven Yılmaz[25], Hatice Terzi[26], Erden Atilla[27], Ümit Yavuz Malkan[28], Kadir Acar[29], Erman Öztürk[22], Anıl Tombak[30], Cenk Sunu[31], Ozan Salim[32], Nevin Alayvaz[33], Özkan Sayan[34], Ülkü Ozan[35], Mesut Ayer[36], Zafer Gökgöz[37], Neslihan Andıç[38], Ebru Kızılkılıç[39], Figen Noyan[40], Mehmet Özen[41], Funda Pepedil Tanrıkulu[42], Güçhan Alanoğlu[43], Hasan Atilla Özkan[44], Vahap Aslan[45], Güven Çetin[46], Alev Akyol Erikçi[47], Burak Deveci[48], Fadime Ersoy Dursun[49], Hasan Dermenci[50], Olga Meltem Akay Yanar[38], Düzgün Özatlı[33], Levent Ündar[32], Eyüp Naci Tiftik[30], Ayhan Gülsan Türköz Sucak[29], İbrahim Haznedaroğlu[28], Muhit Özcan[27], Mehmet Şencan[26], Ahmet Muzaffer Demir[24], Murat Tombuloğlu[21], Gülsüm Özet[19], Oktay Bilgir[18], Burhan Turgut[17], Mehmet Ali Özcan[15], Kadriye Bahriye Payzın[2], Mehmet Sönmez[14], Orhan Ayyıldız[13], Mehmet Sinan Dal[12], Şehmus Ertop[11], Teoman Soysal[10], Emin Kaya[9], Ramazan Eser[8], Ali Ünal[7], Mustafa Pehlivan[6], Tülin Tuğlular Fıratlı[4], Güray Saydam[21], Reyhan Diz Küçükkaya[3]. *[1]Anadolu Sağlık Merkezi, Kemik İliği Nakil Merkezi, Kocaeli, [2]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir, [3]Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [5]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, [6]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, [7]Kayseri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, [8]Van Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Van, [9]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya, [10]Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [11]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Zonguldak, [12]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Ankara, [13]Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, [14]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, [15]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [16]Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul, [17]Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, [18]Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İzmir, [19]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Ankara, [20]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, [21]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, [22]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [23]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [24]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, [25]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul, [26]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Sivas, [27]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [28]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [29]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, [30]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, [31]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Sakarya, [32]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, [33]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun, [34]Medicana Çamlıca Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, [35]Medikal Park Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Bursa, [36]İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul, [37]Medicana İnternational Ankara, Hematoloji Bölümü, Ankara, [38]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, [39]Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [40]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [41]Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Kütahya, [42]Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Gaziantep, [43]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta, [44]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [45]Özel Ümit Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Eskişehir, [46]Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [47]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, [48]Medstar Antalya Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, [49]Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, [50]Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul*

Özet: İmmun trombositopeni (ITP), trombositlerin immun aracılı yıkım ile kalıcı veya geçici olarak $100\times10^9/l$ altında olduğu bir hastalıktır. Benign hematolojik hastalıklar içinde yer almasına rağmen kanama komplikasyonları ölümcül olabilir. Kronik ITP olgularında splenektomi ile %60-80 hastada yanıt elde edilebilmektedir. Splenektomi sonrasında hastalığın tekrarladığı olgularda (refrakter ITP) ise henüz standart bir yaklaşım yoktur, Tedavi hastaya özel biçimlendirilmektedir Hastalığın patofizyolojisi daha iyi anlaşılması ile son

yıllarda kullanıma giren trombopoetin reseptör agonistleri, dirençli hastaların tedavisinde etkili bir seçenek gibi görünmektedir.

Yöntem ve Bulgular: Bu çalışmaya Türkiye'nin değişik bölgelerindeki 50 ayrı merkezde refrakter İTP tanısıyla eltrombopag tedavisi verilen 249 İTP olgusu (162 kadın, 87 erkek) dahil edilmiştir. İTP tanı yaşı median 43 (26.5-58)'dür. Tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılırken, trombosit sayısı (/mm^3) 30.000'in altında olan olgular yanıtsız, 30.000-100.000 arası veya başlangıca göre iki kat artmış olanlar yanıtlı, 100.000'in üstünde olan olgular tam yanıtlı olarak kabul edilmiştir. Birinci basamak tedavide olguların sadece birinde IVIG, diğerlerinde kortikosteroid kullanılmıştır. 155 hastada (%65.7) tam yanıt, 53 hastada (%22.5) yanıt alınmıştır, 28 hasta (%11.9) yanıtsız kalmıştır. Tedavi sırasında trombosit median değerleri (mm^3) başlangıçta 11.000, 1. haftada 35.000, 2. haftada 48.750, 3. haftada 58.000, 4. haftada 73.000, 8. haftada 114.000 olarak saptanmıştır. Medyan takip süresi 18 (6-28.25) ay olarak saptanmıştır. Eltrombopag tedavi izleminde trombosit değerleri tablo-1'de, yanıt oranları tablo 2'de sunulmuştur.

Sonuç ve Tartışma: Eltrombopag tedavisinin ikinci haftasında refrakter ITP olgularının %88,2'sinde (208/249) yanıt sağlanmış ve takipte tutarlı trombosit değerleri korunabilmiştir. Başlangıçta yanıt alınamayan olgularda doz arttırılması veya düşük doz kortikosteroid eklenmesiyle yanıt elde edilebilmiştir. Tedavi sırasında gelişen yan etki, toksisite ve advers olaylar tablo 3'de verilmiştir. Eltrombobag kullanımı öncesinde steroid, anti-D, splenektomi, IVIG, azathioprin, siklofosfamid, danasol, vincristin, rituksimab gibi farklı tedavi seçeneklerinin uygulandığı, ancak tedaviye yanıt alınamamış 249 olgunun geriye dönük verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen yanıtlar yüz güldürücü olmakla birlikte, hızlı gelişen trombositemi ve tromboembolik olaylar açısından hastaların yakın izlemi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmun Trombositopeni, Eltrombopag

Tablo 1. Hasta Özellikleri ve Eltrombopag sonrası trombosit düzeyleri

Değişkenler	
Kadın/ Erkek	162/87
Yaş	43 (26.5-58)
Tanı Sırasındaki Trombosit Sayısı	8000 (5000-15250)
Eltrombopag tedavisi öncesi	11000 (5000-18000)
Eltrombopag 1. hafta	35000 (18000-77000)
Eltrombopag 2. hafta	48750 (20000-157750)
Eltrombopag 3. hafta	58000 (24000-146250)
Eltrombopag 4. hafta	73000 (31000-157000)
Eltrombopag 8. hafta	114000 (46750-214000)

Tablo 2. Eltrombopag tedavisine yanıt ve izlem

Toplam Yanıt Oranı	n=208 (%88,2)
Tam Yanıt	n= 155 (%65.7)
Yanıt	n= 53 (%22.5)
Yanıtsız	n=28 (%11.9)
Trombositin 50.000 üstüne çıktığı süre (gün) (median)	14 (8-30)
Eltrombopag izlem periyodu (ay)	18 (6-28.25)

Table 3. Yan etkiler ve toksisite

Baş ağrısı	10 olgu
Halsizlik	4 olgu
Bulantı	2 olgu
Diyare	1 olgu
Pretibiyal ödem	1 olgu
Nöropatik ağrı	2 olgu
Alopesi	1 olgu
Pigmentasyon artışı	1 olgu
Artralji	1 olgu
Myalji	2 olgu
Kaşıntı	2 olgu
Eritromelalji	2 olgu
Geçici iskemik inme	3 olgu
Derin ven trombozu	4 olgu
Ani kardiyak ölüm	1 olgu