

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN KANAMA ÜZERİNE VE
RELAPS SÜRESİNİN SPLENEKTOMİ YANITI ÜZERİNE
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Zehra KESKİN

Trabzon-2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN KANAMA ÜZERİNE VE
RELAPS SÜRESİNİN SPLENEKTOMİ YANITI ÜZERİNE
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Zehra KESKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Trabzon-2020

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında yol gösteren, baştan sona tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini paylaşıp, her türlü desteği veren başta İç Hastalıkları öğretim üyesi değerli hocalarıma ve asistan doktor arkadaşlarıma

Ayrıca asistanlık eğitimi döneminde bana destek olan değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Zehra KESKİN

Trabzon, 2020

ÖZET

İmmün trombositopeni (İTP) trombositlerin otoantikör aracılı yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İmmün trombositopenide tedavinin amacı kanamayı önlemek için yeterli trombosit sayısının sağlanmasıdır. Kanama ile ilişkili olan faktörlerin belirlenmesi tedavi gerekliliğini saptama ve doğru tedavi seçeneğinin belirlenmesine katkıda bulunur. Çalışmamızda ortalama trombosit hacmi (MPV) ile kanama ve kanama şiddeti arasındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlandı. Ayrıca medikal tedaviye yanıt alınamayan ve splenektomi uygulanan hastalarda, splenektomi yanıtı ile ilişkili faktörlerin araştırılması planlandı.

Çalışmamız 2008-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde İTP teşhisi ile tetkik ve tedavi edilen veya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan İTP nedeniyle konsültasyon istenilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapıldı. Çalışmaya 139'u kadın, 65'i erkek toplam 204 hasta dahil edildi. 204 hastanın 130'unda (%63,7) kanama bulgusu olduğu görüldü. Kanama bulgusu olmayan hastaların ortalama MPV düzeyi $11,1 \pm 1,6$ fL, kanama bulgusu olan hastaların ise $9,6 \pm 1,5$ fL saptandı ($p < 0,05$). 37 hastaya splenektomi yapıldığı, 27 hastada (%72) tedaviye yanıt alındığı görüldü. Tanıdan splenektomi yapılana kadar geçen süre splenektomi yanıtı olan hastalarda 184 ± 156 gün, splenektomi yanıtı olmayan hastalarda 794 ± 1087 gün saptandı. Relaps sonrası splenektomi yapılan hastalarda ($n=13$) remisyon süresinin; splenektomi yanıtı olan hastalarda ($n=10$) 160 ± 119 gün, splenektomi yanıtı olmayan hastalarda ($n=3$) 115, 3240, 1440 gün olduğu görüldü. Tanıdan splenektomi yapılana kadar geçen süre ($p=0,28$) ve relaps olan hastalarda remisyon süresinin ($p=0,209$) splenektomi yanıtı ile ilişkisinin olmadığı saptandı. Splenektomi yapılan 27 hastaya operasyon öncesi İVİG verildiği görüldü. 27 hastanın 20'sinde İVİG yanıtı olduğu ve 27 hastanın 19'unda splenektomi yanıtı olduğu görüldü. İVİG yanıtı olanlarda splenektomi yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,034$).

Çalışmamızın sonucunda MPV düşüklüğünün kanamaya etki eden bir faktör olduğu ve İVİG cevabı varlığının splenektomi yanıtının olumlu bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by autoantibody-mediated destruction of platelets. The aim of treatment in ITP is to provide enough platelet count to prevent bleeding. Determining the factors associated with bleeding contributes to determining the need for treatment and determining the right treatment option. In our study, it was aimed to examine the relationship between mean platelet volume (MPV) and bleeding / bleeding severity. In addition, it was planned to investigate the factors associated with splenectomy response in patients who did not respond to medical treatment and underwent splenectomy.

Our study was carried out by retrospectively evaluating the files of the patients who were examined and treated with the diagnosis of ITP in the Hematology Polyclinic of the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital between 2008 and 2018, or who requested consultation due to ITP from the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital Hematology Department. A total of 204 patients, 139 women and 65 men, were included in the study. It was observed that 130 (63.7%) of 204 patients had signs of bleeding. Mean MPV level was 11.1 ± 1.6 fL in patients without bleeding findings, and 9.6 ± 1.5 fL in patients with bleeding findings ($p < 0.05$). Splenectomy was performed in 37 patients, and response to treatment was observed in 27 patients (72%). The time from diagnosis to splenectomy was found to be 184 ± 156 days in patients with splenectomy response and 794 ± 1087 days in patients without splenectomy response. In patients who underwent splenectomy after relapse ($n = 13$), remission period; It was observed that it was 160 ± 119 days in patients with splenectomy response ($n = 10$), and 115, 3240, 1440 days in patients without splenectomy response ($n = 3$). It was found that the time from diagnosis to splenectomy ($p = 0.28$) and the remission period ($p = 0.209$) in patients with relapse were not related to splenectomy response. It was observed that IVIG was given to 27 patients who underwent splenectomy before the operation. It was observed that 20 of 27 patients had an IVIG response and 19 of 27 patients had a splenectomy response. Splenectomy response rates were found to be higher in patients with IVIG response ($p = 0.034$).

As a result of our study, it has been shown that low MPV is a factor affecting bleeding and the presence of IVIG response is a positive indicator of splenectomy response.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. Trombosit ve Fonksiyonları	2
2. İmmün Trombositopeni	3
2.1 Tanım	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Terminoloji	4
2.5 Patofizyoloji.....	5
2.6 Klinik	6
2.7 Erişkinde Primer İTP Tanısı	6
2.8 Ayırıcı Tanı.....	9
2.9 Erişkinde İTP Tedavisi	9
GEREÇ VE YÖNTEM	16
1. Hastaların Analizi.....	16
2. İstatistiksel Analiz	17
BULGULAR.....	18
1. Kanaması Olan ve Kanaması Olmayan İTP hastalarında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	18
2. Trombosit Sayısı ve MPV Düzeyinin Kanama ile İlişkisi	19
3. Trombosit Sayısı ve MPV Düzeyinin Kanama Şiddeti ile İlişkisi.....	20
4. İTP Tanısını Hastanemizde Alan Hastaların İlk Başvuru Şikayetleri, Kanama Bulguları ve Laboratuvar Tetkikleri.....	21
6. Hastaların İVİG Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi.....	22
7. Hastalarda Splenektomi Yanıtının ve Splenektomi Yanıtı ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi	22

8. TPO Reseptör Agonisti ve Rituksimab Tedavisi Verilen Hastalarda Tedavi Yanıtı	24
TARTIŞMA	25
SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	31



KISALTMALAR

İTP	İmmün trombositopeni
MPV	Ortalama trombosit hacmi
IVIG	İntravenöz immünglobulin
TPO-RA	Trombopoietin reseptör agonisti
NO	Nitrik oksit
VWF	von Willebrand Faktör
GP	Glikoprotein
Ig	İmmünglobulin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
CMV	Sitomegalovirüs
VZV	Varicella zoster virüs
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
PT	Protrombin zamanı
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ANA	Anti nükleer antikor
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
DiC	Dissemine intravasküler koagülasyon
HÜS	Hemolitik üremik sendrom

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastaların cinsiyete göre dağılımı	18
Şekil 2: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastalarda yaş.....	18
Şekil 3: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastalarda ortalama trombosit sayısı.....	19
Şekil 4: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastalarda MPV düzeyleri.....	19
Şekil 5: İTP'li hastalarda kanama şiddeti ile trombosit sayısı arasındaki ilişki.....	20
Şekil 6: İTP'li hastalarda kanama şiddeti ile MPV düzeyi arasındaki ilişki.....	21
Şekil 7: İTP'li hastalarda cinsiyet ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki.....	23
Şekil 8: İTP'li hastalarda yaş ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki.....	23
Şekil 9: İTP'li hastalarda İVİG yanıtı ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki.....	23
Şekil 10: İTP'li hastalarda splenektomi yanıtı ile tanı-splenektomi süresi arasındaki ilişki.....	24

TABLolar

Tablo 1: Sekonder İTP nedenleri	7
---------------------------------------	---

GİRİŞ

İmmün trombositopeni normal trombositlerin immünolojik yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [1]. Erişkinlerde yıllık İTP insidansı 100.000’de 1-6’dır [2-6]. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda kanama en yaygın bulgudur. Kanama peteşi, purpura, burun kanaması gibi hafif olabilir veya intrakraniyal, gastrointestinal ya da üriner sistem kanaması gibi ciddi ve hatta hayatı tehdit edici de olabilir. İmmün trombositopeni tedavisinin amacı, trombosit sayısını normalleştirmek yerine klinik olarak önemli kanamayı önlemek için güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır [7-9]. Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda Amerikan Hematoloji Derneği tarafından trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ ’nin altında olan hastalarda tedavi başlanması önerilir. Ancak tedavi başlanan her hastada kanama bulgusu yoktur. Çalışmamızda kanama ile ilişkili olabilecek faktörlerin ortaya konulması ve özellikle MPV düzeyi ile kanama/kanama şiddeti arasındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

İmmün trombositopenide birinci basamak tedavi olarak glukokortikoidler ve/veya İVİG verilebilir. İlk basamak tedaviye yanıtı olmayan ya da yanıtı olup relaps olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak splenektomi, rituksimab veya trombopoietin (TPO) reseptör agonistleri tercih edilebilir. Çalışmamızda splenektomi yapılan hastalarda yaş, cinsiyet, İVİG yanıtı varlığı ve tanıdan splenektomiye kadar geçen sürenin splenektomi yanıtı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca birinci basamak tedaviye yanıt alınan ancak relaps nedeni ile ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapılan hastalarda birinci basamak tedavi sonrası remisyon süresinin splenektomi yanıtı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Trombosit ve Fonksiyonları

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden üretilirler [10]. Megakaryositler, kemik iliğinin hücresel popülasyonunun %0.1'inden daha azını oluşturan nadir miyeloid hücrelerdir ve sayıları TPO, kemokinler gibi faktörler tarafından düzenlenir [11]. Erişkinlerde normal trombosit sayısı 150.000-450.000/mm³, MPV ise 7-10,5 femtolitre (fl) değerindedir [12]. Genç trombositlerin boyutu yaşlı trombositlere göre daha büyüktür [13]. Trombositlerin ortalama ömrü 8-10 gündür [11]. Dolaşımdaki trombosit primer hemostaza ve kan akışının korunmasına yardımcı olmaktadır. Trombositler damar duvarına yakın hareket ederler ve bu yakınlıkları damar zedelenmesinde hızlı yanıt vermelerine olanak sağlar [13].

Vasküler endotel tromboz oluşumu engelleyen 3 adet tromboregülatör ajan içerir. Bunlar; nitrik oksit (NO), prostasiklin ve ektonükleotidaz CD39'dur. Vasküler endotel bütünlüğü bozulduğunda subendotelyal kollajen ve doku faktörü açığa çıkar. Doku faktörü trombin oluşumunu aktive eder [14]. Kollajen ve trombin platelet aktivasyonunda rol oynar [15]. Aktivasyonu takiben, trombositler önemli şekil değişikliklerine uğrar ve uzun psödopodlar üretir. Bir glikoprotein olan von Willebrand faktör (VWF), subendotelyal kollajene ve trombosit yüzey reseptörü olan glikoprotein (GP) Ib/V/IX'a bağlanarak trombosit adezyonunu sağlar [16,17]. Ayrıca trombosit aktivasyonu ile birlikte trombosit yüzeyinde bulunan GP IIb/IIIa reseptöründe konformasyonel değişiklikler meydana gelir, bu da VWF ve fibrinojenin bağlanmasına yol açar ve trombosit agregasyonu meydana gelir [18,19].

Trombositopeni; trombosit sayısının 150.000/mm³'ten az olmasıdır. Trombosit sayısı azaldığında veya trombosit fonksiyon bozukluğu olduğunda kanama riski yüksektir, bu normal yaşamda vasküler hasarın oldukça yaygın bir olay olduğunu ve dolayısıyla trombositlerin normal bir hemostazı korumadaki rolünün sürekli devam eden fizyolojik bir süreç olduğunu gösterir [20].

2. İmmün Trombositopeni

2.1 Tanım:

İmmün trombositopeni normal trombositlerin immünolojik yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [1]. Dolaşımdaki trombositler retiküloendotelial sistemde özellikle dalakta yıkılır. Trombosit sayısındaki azalmanın sonucu olarak kemik iliği megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak saptanır [21].

2.2 Tarihçe:

Hipokrat döneminden beri mor renkli cilt döküntüleri (purpura) tarif edilmektedir. Tıp kitaplarında ise İTP kliniği ilk kez 1025 yılında İbni Sina tarafından tanımlanmıştır. 1735’de Alman hekim Paul Gottlieb Werlof bir infeksiyon hastalığının ardından cilt ve mukoza kanamaları olan bir hastayı tanımlamış ve tabloyu ‘morbus maculosus haemorrhagicus’ olarak adlandırmıştır. 1905’de Marino immün mekanizmalar ile trombositopeni gelişebileceğini öne sürmüştür [22,23]. 1915’de Erich Frank hastalığı ‘Esansiyel Trombositopeni’ olarak tanımlamıştır [24]. 1916’da Polonyalı bir tıp öğrencisi olan Kaznelson, refrakter İTP’li bir kadında splenektomi yapılması için cerrahları ikna etmiş ve hastada remisyon elde etmiştir. 1960’larda kortikosteroidlerin otoimmün hastalıklarda kullanımına kadar, İTP’li hastalarda tek tedavi seçeneği splenektomi olmuştur [22]. 1951’de Harrington refrakter İTP’li hastaların kanını kendine ve gönüllülere enjekte ederek geçici bir süre trombositopeni gelişbildiğini göstermiştir, böylece plazmada var olan bir faktörün trombosit yıkımına neden olduğu ispatlanmıştır [25]. Shulman 1965’de bu faktörün antikorlar olduğunu bulmuş, ardından bu antikorların başlıca GP IIb-IIIa ve GP Ib-V-IX kompleksine bağlandığı gösterilmiştir [22]. 1980’lerde anti-trombosit antikorların megakaryositlere de bağlanabildiği ve trombosit yapımını engelleyebildiği ileri sürülmüştür [26,27]. Bu dönemde İTP’li hastalarda İVİG tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir [28]. 1990’larda İTP’li hastalarda anormal T hücre cevabının oto-reaktif B hücrelerinde antikor yapımına neden olduğu ve T helper hücrelerinin oligoklonal olarak çoğaldığı gösterilmiştir [29]. Bu bulgular anti-CD20 monoklonal antikorların (rituksimab) İTP’de kullanılması fikrinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca bu hastalarda ağır trombositopeniye rağmen, kanda TPO

düzeyinin nispeten düşük olduğu anlaşılmıştır. Bu gözlemin ardından 21. yüzyılda İTP tedavisine TPO-mimetik ilaçlar eklenmiştir [30].

2.3 Epidemiyoloji:

Erişkinlerde yıllık İTP insidansı 100.000'de 1-6'dır [2-6]. İmmün trombositopeni erişkinlerde sıklıkla kronik bir hastalık olup bu nedenle prevalansı insidansından daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, prevalans yaklaşık olarak çocuklarda 100.000'de 8 ve erişkinlerde 100.000'de 12 saptanmıştır [3].

Yapılan çalışmalara göre rastlantısal trombositopeni saptanma oranı artması nedeni tanı anında İTP'li bireylerin 1/3-5'inin asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle semptomatik hastalık insidansı çok daha düşük bulunmaktadır [31,32]. Fransız Ulusal Sağlık Sigortası Sistemi'nden kronik terapi ve/veya hastaneye yatış gerektiren İTP vakalarıyla sınırlı bir veri tabanı incelemesinde, toplam insidansın 2,9/100.000/yıl olduğu, 60 yaş üstü bireylerde bir tepe noktası olduğu ve 75 yaş üstü erkeklerde 9/100.000/yıl vaka görüldüğü saptanmıştır [33]. Artan yaş ile birlikte İTP insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [4,34].

İmmün trombositopeninin genellikle genç erişkin yaş grubundaki kadınları etkilediği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar genç erişkinlerde İTP'nin kadınlarda daha fazla görüldüğünü desteklerken [2], diğerleri ise desteklememektedir [31]. Çoğu çalışma, 60 yaş üstü erkek ve kadınlarda insidans oranlarının benzer olduğunu göstermektedir [2].

2.4 Terminoloji:

Uzun yıllar İTP 'idiyopatik (immün) trombositopenik purpura'nın kısaltması olarak kullanılmıştır. Ancak hastaların büyük bir kısmında purpura yoktur. 2009 yılında İTP tanımı ve fazları hakkında uluslararası bir uzlaşma raporu hazırlanmıştır [35]. Buna göre İTP 'immün trombositopeni'nin kısaltması olarak değiştirilmiştir.

-Primer İTP: Trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka nedenler olmadığında izole trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.

-Sekonder İTP: Primer İTP dışında kalan immün aracılı trombositopenilerdir.

Hastalığın evreleri:

- a. Yeni tanı konulmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 aylık dönemi ifade eder.
- b. Persistan İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.
- c. Kronik İTP: 12 aydan fazla süren İTP olgularını kapsar.
- d. Ciddi İTP: Tedavi gerektiren kanama bulguları olması veya tedavi dozunun artırımını ya da ek tedavi seçeneklerinin düşünülmesini gerektiren yeni kanama varlığının olmasıdır.

2.5 Patofizyoloji:

İmmün trombositopeninin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Antikor aracılı yıkım nedeniyle trombosit ömrünün azalması baskın hipotez olmakla birlikte, otoreaktif sitotoksik T hücreleri ve megakaryositlere yönelik humoral ve hücrel otoimmünite de dahil olmak üzere trombosit üretiminin bozulmasına neden olan diğer mekanizmalar da önemlidir. Temel mekanizmanın hastanın B hücreleri tarafından, çoğunlukla GP IIb/IIIa gibi trombosit membran glikoproteinlerine karşı üretilen, spesifik immünglobulin G (IgG) otoantikorları olduğu düşünülmektedir [36–40]. Otoantikorların bağlandığı trombositler daha sonra Fcγ-reseptörleri taşıyan fagositler tarafından tanınır, bu da antikor aracılı trombosit fagositozu ve esas olarak dalakta yıkım ile sonuçlanır.

Ayrıca IgG otoantikorları megakaryositlere bağlanarak olgunlaşmalarını engelleyebilir veya yok olmalarına neden olabilir ve bu nedenle trombopoiesi yönlendiren karaciğer kaynaklı bir glikoprotein hormonu olan TPO trombosit sayısını normalleştiremez. Aslında İTP'li hastaların yaklaşık üçte ikisi normal veya azalmış TPO plazma düzeyleri ile başvurmakta ve hastalığın patofizyolojisine yeni bir fonksiyonel TPO eksikliği eklenmektedir. Ek olarak, sitotoksik CD8+ T hücreleri de trombosit ve megakaryosit yıkımına sebep olur [41].

2.6 Klinik:

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda kanama en yaygın bulgudur. Kanama peteşi, purpura, burun kanaması gibi hafif olabilir veya intrakraniyal, gastrointestinal ya da üriner sistem kanaması gibi ciddi ve hatta hayatı tehdit edici de olabilir. Yorgunluk ile de hastalar başvurabilmektedir, kesitsel olarak 1871 İTP'li hastanın incelendiği bir çalışmada, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sırası ile hastaların %39 ve %22'sinde yorgunluk şikayetinin olduğu görülmüştür [42]. Primer İTP'li 5336 erişkini içeren prospektif bir çalışmada peteşi, purpura gibi yaygın bulguların aksine intrakraniyal kanama, gastrointestinal kanama, ciddi menstruasyon kanaması ve hematürinin nadir olduğu ortaya konulmuştur [43]. Bildirilen şiddetli kanama oranları, popülasyona, şiddetli kanamanın tanımına ve raporlama yöntemlerine bağlı olarak değişkendir.

Trombositopeninin şiddeti, daha önce geçirilmiş kanama varlığı, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı, kadın cinsiyet ve kronik İTP varlığının şiddetli kanama için predispozan faktör olduğu gösterilmekle birlikte bulgular tüm çalışmalarda tutarlı değildir [43,44]. Daha şiddetli trombositopenisi olan hastalarda (örneğin; trombosit sayısı <20.000/mikroL) diğerlerine göre şiddetli kanama görülme oranı daha yüksektir. Bununla birlikte, trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki korelasyon zayıftır. Ayrıca, İTP'de kanama sıklığı anormal trombosit fonksiyonuyla ilişkili diğer trombositopeni formlarındaki kanama sıklığına göre daha düşüktür. Çünkü İTP'li hastalarda dolaşımdaki trombositler daha gençtir ve daha yüksek hemostatik etkinliğe sahiptir [45]. Sonuç olarak, İTP'li hastalarda kanama belirtileri eşdeğer trombosit sayısında kemik iliği baskılanmasına bağlı trombositopeni gelişen hastalara göre daha az şiddetli olma eğilimindedir.

2.7 Erişkinde Primer İTP Tanısı:

Erişkinde İTP tanısı, izole trombositopenisi olan hastalarda sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konulur.

İTP'nin iki tanı kriteri vardır:

1-Trombosit sayısı 100.000/mikroL'den düşük olmalı, trombosit dışında diğer periferik kan hücre sayıları normal olmalı ve periferik yayma demir eksikliği anemisi bulguları hariç normal olmalıdır.

2-Trombositopeniye yol açabilecek başka bir hastalık veya ilaç kullanımı olmamalıdır [7,46].

Tablo 1: Sekonder İTP nedenleri

1.Otoimmün hastalıklar:
-Antifosfolipid antikor sendromu
-Sistemik lupus eritematozus (SLE)
2.Enfeksiyonlar:
-Viral enfeksiyonlar; sitomegalovirüs (CMV), varisella zoster virüs (VZV), hepatit C virüsü (HCV)
-Helicobacter pylori (H.pylori)
3.İmmün yetmezlik sendromları:
-Yaygın değişken immün yetmezlik
-İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)
4.Lenfoproliferatif hastalıklar
5.Kemik iliği transplantasyonunun yan etkisi
6.İlaçların veya aşılardan yan etkileri

2.7.1 Anamnez:

Kanama öyküsü, trombositopeni ile ilişkili olabilecek geçirilmiş enfeksiyonlar, ilaçlar, altta yatan romatolojik veya karaciğer hastalığı gibi durumlar sorgulanmalıdır. Ayrıca İTP dışında diğer trombositopeni nedenlerine yönelik olarak ailede kanama bozuklukları ve trombositopeni öyküsü sorgulanmalıdır.

2.7.2 Fizik Muayene:

Fizik muayenede özellikle acil tedavi gerektirebilecek kanama varlığına dikkat edilmelidir. Peteşi, purpura, ekimoz veya mukozal kanamalar saptanabilir. Ayrıca diğer trombositopeni nedenleri açısından lenfadenopati ve organomegali değerlendirilmelidir.

2.7.3 Laboratuvar:

Tam kan sayımında trombositopenisi olan ve İTP olduğundan şüphelenilen hastalarda yapılması gereken testler;

-Periferik kan yayması: Periferik yaymanın trombosit sayısı, morfolojisi ve küme varlığı ile beyaz küreler ve eritrositler yönünden dikkatli olarak incelenmesi gerekir.

-HIV ve HCV testi

-Seçilen hastalarda ek testler: Aşağıdaki testler klinik durumuna göre İTP'den şüphelenilen hastalardan istenebilir;

Koagülasyon testleri: Orta veya şiddetli trombositopenisi olan, klinik olarak önemli kanaması olan ve/veya invaziv işlem planlanan kişilerde trombositopeni (örneğin; karaciğer hastalığı) ve kanamanın (örneğin; K vitamini eksikliği) diğer potansiyel nedenlerini araştırmak ve tedavi edebilmek için protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçülmelidir.

Helicobacter pylori testi: Helicobacter pylori enfeksiyonu ve İTP arasında bildirilen bir ilişki nedeniyle enfeksiyonu düşündüren gastrointestinal semptomları olan hastalardan H.pylori testi istenmelidir. H.pylori için rutin tarama asemptomatik bireylerde, özellikle H.pylori enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde (örneğin; Japonya) yapılmalıdır. 2013 yılında yapılan bir çalışmada Türkiye'de H.pylori prevalansı %82,5 olarak saptanmış ve çok yüksek bulunmuştur [47]. Bu nedenle ülkemizde İTP'li hastalar H.pylori enfeksiyonu açısından taranmalıdır.

Tiroid fonksiyon testleri: Tiroid hastalığı ile İTP arasındaki ilişki ile ilgili literatür, otoimmün tiroid hastalığının İTP hastalarında sık görülen bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Diğer sistemik otoimmün hastalıklar ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında güçlü bir ilişki de belgelenmiştir [48].

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi: Açıklanamayan sitopenileri (anemi, lökopeni), periferik kan yaymasında displazi bulguları, diğer beklenmedik hematolojik bulguları olan veya diğer trombositopeni nedenlerinden şüphelenilen hastalarda endike olabilir. İmmün trombositopenili hastaların kemik iliği aspirasyon/biyopsi örneklerinde tipik olarak hücresellik normaldir, megakaryosit sayısı normal veya artmıştır, eritropoez ve miyelopoez normaldir.

İmmünolojik testler: Romatolojik hastalık semptomları olan hastalardan antinükleer antikor testi (ANA) istenmelidir.

2.8 Ayırıcı Tanı:

İmmün trombositopeni ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar;

- İlaçlar ile ilişkili immün trombositopeni (betalaktam antibiyotikler, heparin, kinin, kinidin gibi)
- Enfeksiyonlar (HIV, HCV)
- Karaciğer hastalıkları ve hipersplenizm
- Mikroanjiyopatik hastalıklar (trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), dissemine intravasküler koagülasyon (DİC))
- Hereditör trombositopeni nedenleri (bernard solier sendromu, glanzmann trombastenisi, von willebrand hastalığı tip 2)
- Miyelodisplastik sendrom ve diğer edinilmiş kemik iliğini etkileyen hastalıklar
- Pseudo trombositopeni

2.9 Erişkinde İTP Tedavisi:

İmmün trombositopeni tedavisinin amacı, trombosit sayısını normalleştirmek yerine klinik olarak önemli kanamayı önlemek için güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır [7-9]. Erişkin hastalarda çocuk hastalar ile karşılaştırıldığında daha az görülmekle beraber spontan remisyon olabilir. Bir çalışmada platelet sayısı $>50 \times 10^9/L$ olan 87 hastanın 8'inde tedavisiz spontan iyileşme sağlanmıştır [49]. Splenektomi yapılmamış persistan İTP'li hastaların izlendiği bir başka çalışmada 59 hastanın 17'sinde 6 ay-3 yıl arasında remisyon elde edilmiştir [50].

İmmün trombositopenide genel olarak kanama riski düşüktür. Kanama riski en yüksek olan bireyler trombosit sayısı 10.000/mikroL'den az olanlardır. Bununla birlikte, trombosit sayısı ve kanama riski arasındaki korelasyon, trombosit sayısı çok düşük olan (örneğin; $<30.000/mikroL$) hastalarda bile zayıftır. Hayatı tehdit eden kanama nadir olmakla birlikte hemorajik ölümler bildirilmiştir. İntrakraniyal kanamalar ve gastrointestinal sistem gibi mukozal kanamalar şiddetli kanama bölgeleri arasındadır [8].

Kanama riskini artıran faktörler arasında önceki kanama öyküsü ve ileri yaş öyküsü bulunur. Bu faktörlerin rolü, 117 erişkini içeren bir çalışmada gösterilmiştir.

Sırası ile 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üstü bireylerde şiddetli kanama oranları %0.4, %1.1, %10.4 olarak saptanmıştır [8]. Daha önceden kanama öyküsü olan hastalarda ise göreceli kanama riski %27.5 olarak bulunmuştur [8].

Hematologlara yönlendirilen hastalar büyük olasılıkla şiddetli trombositopenisi olan ve tedavi başlanması gereken hastalardır [9]. Tedavi kararı hastanın kanama riski (daha önceki kanama öyküsü, hipertansiyon ve yaş gibi ek risk faktörlerinin varlığı), hastanın aktivite düzeyi (örneğin; ağır spor yapıyor olması), ilaçların muhtemel yan etkileri ve hastanın tercihleri gibi etkenler göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir. Kronik İTP'li kadınlarda ağır menstruel kanamalar sonucu gelişen demir eksikliği anemisi günlük aktiviteyi ve tedavi kararını etkileyebilir. İmmün trombositopenili hastalar ile yapılan gözlemsel çalışmalarda trombosit sayısı $20-30 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğunda kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda Amerikan Hematoloji Derneği tarafından trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalarda tedavi başlanması önerilir [1].

2.9.1 Birinci Basamak Tedaviler

2.9.1.1 Glukokortikoidler:

Glukokortikoidler hastaların yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını artırır, çoğu hasta iki-beş gün içinde yanıt verir. Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %20'sinde glukokortikoidlerle tam uzun süreli remisyonlar bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte otoantikor üreten lenfositlerin apoptotik ölümünün artmasını ve trombosit fagositozundan sorumlu makrofaj aktivitesinin azalmasını sağladığı düşünülmektedir [51].

En yaygın tedavi rejimleri, dört gün boyunca günde 40 mg oral olarak verilen yüksek doz deksametazon ya da bir-iki hafta süre ile 1 mg/kg/gün olacak ve sonrasında kademeli olarak azaltılacak şekilde verilen oral prednizon tedavisidir. Çoğu hasta için, uzun süreli oral prednizon maruziyetinin olmaması ve daha az toksisiteye sebep olması nedeniyle yüksek doz deksametazon tedavisi tercih edilir [52]. Genellikle tedavinin ilk iki haftasında artmış veya normal düzeye ulaşmış trombosit sayısı görülür; trombosit sayısındaki bu yanıt prednizon tedavisine kıyasla yüksek doz deksametazon tedavisi ile daha hızlı elde edilir.

Bir ya da iki haftadan fazla günlük prednizon alan bireyler için 8-10 hafta içerisinde doz kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılır. Trombosit sayısı doz azaltımı sırasında veya prednizonun kesilmesinden sonra düşerse, prednizon dozunu arttırmak ve/veya uzun süreli prednizon tedavisine devam etmek yerine diğer tedavilerin başlanması tercih edilir.

Glukokortikoid toksisiteleri arasında kısa ve uzun süreli etkiler (örneğin; hiperglisemi, uykusuzluk, cushingoid görünüm, osteoporoz, enfeksiyonlar, duygusal değişkenlik ve katarakt) bulunur. Bu gibi durumlarda glukokortikoidlerin yerine İVİG veya ikinci basamak tedavilerin kullanılması daha uygundur [53,54].

2.9.1.2 İntravenöz İmmünglobulin (İVİG):

İntravenöz immünglobulin, İTP'li çoğu hastada trombosit sayısını 24-48 saat içerisinde yükseltebilir. Etkisi genellikle iki-altı hafta devam eder. Bu nedenle İVİG, trombosit sayısında hızlı, geçici bir artışa ihtiyaç duyulan (örneğin; trombositopeni ile ilişkili kanamanın acil tedavisi için veya acil bir invaziv işlemde önce) veya glukokortikoidleri tolere edemeyen ve ikinci basamak tedavi başlanmasını bekleyen hastalar için tercih edilir.

İntravenöz immünglobulin, otoantikor kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini engelleyerek trombosit sayısını artırır. Bir veya iki gün boyunca günde 1 g/kg olarak ya da beş gün boyunca 400 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Farklı İVİG dozlarının etkinliği, İTP'li 35 erişkinin katıldığı, randomize olarak tek doz 1 g/kg veya 0,5 g/kg dozunda İVİG verilerek değerlendirildiği bir çalışmada gösterilmiştir [55]. Dördüncü günde 0,5 g/kg dozunda tedavi alan bireylere göre 1 g/kg dozunda tedavi alan bireylerde daha yüksek yanıt oranının olduğu (%24'e karşı %67) saptanmıştır.

İntravenöz immünglobulin tedavisinin yan etkilerinin çoğu hafif ve geçicidir, ancak ciddi reaksiyonlar meydana gelebilir. İnfüzyon sırasında veya hemen sonrasında baş ağrısı, hipertansiyon, titreme, alerjik reaksiyonlar, kusma ve hipotansiyon oluşabilir. Diğer nadir yan etkiler arasında anafilaksi, hemolitik anemi, akut böbrek hasarı yer almaktadır.

2.9.1.3 Anti-D:

Anti (Rh) D, eritrositlerin Rho (D) antijenine karşı antikorları yüksek titrede içeren bir γ globulindir. Splenektomi yapılmamış, Rh+ kişilerde Anti-D tedavi alternatifleri arasındadır. Makrofaj Fc reseptörlerinin anti-D kaplı eritrositler ile doygunluğunu artırmak suretiyle trombosit sayısını arttırdığı düşünülmektedir [55,56].

Anti-D dozu intravenöz olarak 50-75 mcg/kg'dır [57,58]. Trombosit sayısı düştüğünde doz tekrarlanabilir. Anti-D'nin yaygın yan etkileri arasında İVİG benzeri infüzyon reaksiyonları ve anti-D kaplı eritrositlerin ekstrasvasküler hemolizinden kaynaklanan hafif/orta derecede hemolitik anemi bulunur [59,60]. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları nadir (<% 1) olmakla birlikte hayatı tehdit eden DIC ve akut böbrek yetmezliği gelişen olgular bildirilmiştir [61-63].

2.9.2 İkinci Basamak Tedaviler:

2.9.2.1 Splenektomi:

Splenektomi ile antikorla kaplı trombositlerin başlıca fagositoz bölgesi ve dalakta bulunan, antitrombosit antikorların üretilmesinden sorumlu olabilecek lenfositler ortadan kaldırılır. Bu şekilde İTP'nin multiple patofizyolojik mekanizmaları hedef alınır. Splenektominin hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli diğer tedavilere göre daha yüksektir [64]. Birinci basamak glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ve cerrahiyi tolere edebilen hastalar için rituksimab veya diğer tedaviler yerine splenektomi önerilir. Ancak spontan remisyonlar mümkün olduğundan dolayı splenektominin tanıdan en az 6-12 ay sonra yapılması daha uygundur [64-66].

47 vaka serisini (2623 erişkin hasta) içeren bir incelemede splenektomi ile tedavi edilen bireylerin %66'sında trombosit sayısının normal seviyeye geldiği, %22'sinde trombosit sayısının >50.000/mikroL'ye yükseldiği ve ikisi birlikte değerlendirildiğinde hastaların %88'inde tedaviye yanıt alındığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise 65 yaşından büyük hastalarda splenektomi yanıtının azaldığı ortaya konmuştur [67]. Trombosit sayısı tipik olarak ameliyat sonrası ilk iki hafta içinde artar. Trombosit sayısında bir-iki gün içinde artış görülebileceği gibi gecikmiş yanıtlar (sekiz hafta veya daha uzun) da görülebilir [68]. Splenektomi başarısını

öngörmemizi sağlayacak parametreler üzerinde çalışılmış ve sadece genç yaştan bir ön gösterge olabileceği, genç hastaların splenektomiye yanıt oranının daha yüksek olduğu görölmüştür [65]. Splenektomi düşünöen hastalar, mümkünse operasyondan en az iki hafta önce kapsüllü bakterilere karşı aşılanmalıdır.

Splenektomi için trombosit sayısının artırılması gerekiyorsa, genellikle işlemde birkaç gün önce İVİG uygulanır. Platelet sayısı $\geq 50.000/\text{mikroL}$ olan hastalarda splenektomi yapılması tercih edilmektedir.

İmmün trombositopenili hastaların dahil edildiği, 47 olgu serisinin splenektomisini içeren sistematik bir derlemede laparoskopik splenektomi yapılan 921 hastanın 88'inde (%9.6) ve açık splenektomi uygulanan 2465 hastanın 318'inde (%12.9) komplikasyon geliştiği gözlenmiştir [65]. Enfeksiyon riski postoperatif erken dönemde en yüksektir [69].

2.9.2.2 Rituksimab:

B hücre yüzey proteini olan CD20'yi hedef alan kimerik monoklonal antikordur. B hücrelerini apoptoz, antikora bağımlı sitotoksisite ve kompleman aracılı lizis ile ortadan kaldırdığı düşünülmektedir [70].

İlk basamak tedaviye yanıtız olan ya da yanıtlı olup relaps olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak splenektomi, rituksimab veya TPO reseptör agonistleri tercih edilebilir. Hangi tedavinin seçileceği hastanın durumuna ve hasta-hekim tercihine göre verilir.

Glukokortikoid tedavisi sonrası veya glukokortikoid ve splenektomi sonrası İTP için tek ajanlı rituksimab tedavisinin genel etkinliği 2007 tarihli (19 çalışma, 313 erişkin hasta) gözlemsel çalışmaların sistematik derlemesinde değeriendirilmiştir [71]. Trombosit sayısının %44 oranında normal düzeye ulaştığı ve hastaların %63'ünde $>50.000/\text{mikroL}$ 'ye yükseldiği görölmüştür. Ortalama yanıt süresi, ilk rituksimab dozundan itibaren 5,5 hafta (minimum 3, maksimum 8 hafta) olarak saptanmış ve yanıtın ortalama 11 ay (minimum 6, maksimum 18 ay) devam ettiği görölmüştür. Splenektomi yapılmamış bireylerin rituksimab ile tedavi edildiği bir meta-analiz çalışmasında, toplam yanıt oranının %57 olduğu ve hastaların %41'inde trombosit sayısının $>100.000/\text{mikroL}$ olduğu gösterilmiştir [72].

Rituksimab, İTP hastalarında 375 mg/m²/hafta dozunda intravenöz olarak 4 hafta boyunca uygulanır. Hepatit B reaktivasyonu riski nedeniyle rituksimab başlanmadan önce hastalar hepatit B enfeksiyonu açısından taranmalıdır. Aktif hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda rituksimabdan kaçınılmalıdır.

Yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları, hepatit B reaktivasyonu, mukokutanöz reaksiyonlar, progresif multifokal lökoensefalopati gelişimi bulunmaktadır [73,74].

2.9.2.3 TPO Reseptör Agonistleri:

Trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA'lar), TPO reseptörüne bağlanarak aktive eden ve kemik iliğindeki megakaryositlerin dolayısı ile trombositlerin üretimini uyaran küçük moleküllü peptit ve peptit olmayan ajanlardır. Glukokortikoid, splenektomi ve/veya rituksimab ile tedaviyi takiben şiddetli ve semptomatik trombositopenisi olan hastaların çoğunda TPO-RA'ya yanıt olarak trombosit sayısında anlamlı artış gözlenir. Ancak uzun süreli remisyona sağlanamadığından dolayı uzun süreli kullanımı gerekmektedir [75,76]. Genellikle trombosit sayısı, yeterli dozda tedaviye başlandıktan sonra yaklaşık 7-14 gün içerisinde artar [77].

Bir çalışmada, eltrombopag tedavisine yanıt alınan ve daha sonra tedaviyi bırakan 49 hastanın 26'sında (%53) ortalama dokuz aylık bir gözlemden sonra sürekli remisyona saptandığı gözlenmiştir [78]. Genellikle bu ajanlar splenektomiye yanıtız olan veya splenektominin kontraendike olduğu hastalarda kullanılmakta olup [1], bazı hastalarda gözlenen spontan remisyona oranları ve düşük toksisiteyi göz önünde bulundurulduğunda, hastalık seyrinde daha erken kullanımları uygun olabilir.

Romiplostim, haftada bir kez 1-10 mcg/kg'lık bir dozda subkutan enjeksiyon olarak uygulanır [79]. Yan etkileri arasında trombositoz, tromboz, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar bulunur.

Eltrombopag günde bir kez oral olarak alınır, başlangıç dozu günde 50 mg'dır. Doğu Asya etnik kökenine sahip bireyler ve orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ilacın metabolizmasının azalması nedeniyle başlangıç

dozu 25 mg/gün'dür [80]. Eltrombopag alan hastalarda yan etki olarak karaciğer enzimlerinde artış, tromboz görülebilir [81].

2.9.2.4 Diğer Tedaviler:

Bir androjen olan danazol ve immünsüpresif ajanlardan olan azatiyoprin, siklofosfamid, vinkristin İTP tedavisinde verilebilecek olan diğer ajanlardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Haziran 2019 tarih ve 2019/185 protokol numarası ile).

1. Hastaların Analizi

Çalışmamız 2008 ve 2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde İTP teşhisi ile tetkik ve tedavi edilen veya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan İTP nedeniyle konsültasyon istenilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak analiz edilmesi suretiyle yapıldı. Çalışmaya 139 kadın ve 65 erkek hasta olmak üzere 204 hasta dahil edildi.

Trombosit sayısı 100.000/mikroL'nin altında olan, fizik muayenede kanama dışında bulgusu olmayan, tam kan sayımı ve periferik yaymada trombositopeni dışında demir eksikliği anemisi bulguları hariç normal bulguları olan, HbsAg, HCV, HIV, ANA, Anti-ds DNA negatif olan, tiroid fonksiyon testleri normal olan, splenomegalisi olmayan hastalara primer İTP tanısı kondu. 18 yaşın altında olan, sekonder İTP'si bulunan, tanı anında ya da takiplerinde trombosit sayısı ≤ 50.000 /mikroL olmayan ve tetkik sonuçları ile anamnezlerine erişilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda özellikle hastaların kanama bulguları, kanama şiddeti ve tedavi yanıtları değerlendirildiği için tedavi endikasyonu bulunmayan trombosit sayısı >50.000 /mikroL olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda İTP'li hastalarda yaş, cinsiyet, trombosit sayısı ve MPV'nin kanama ile ilişkisinin incelenmesi ve splenektomi yapılan hastalarda tedavi cevabı üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi planlandı. Bu amaçla dahil edilme kriterlerine uyan hastaların cinsiyet, yaş, başvuru şikayeti, kanama varlığı ve kanama şiddeti hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Trombosit sayısı, lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi, MPV düzeyi, gaitada H.pylori antijeni varlığı değerlendirildi. Hastaların aldığı tedaviler ve tedavi yanıtları incelendi. Splenektomi yapılan hastalarda tanıdan splenektomiye kadar geçen süre ile birinci basamak

tedaviye yanıt alınan, takiplerinde relaps olan hastaların remisyon süresi kaydedildi. Splenektomi öncesi İVİG verilen hastalarda İVİG yanıtı değerlendirildi.

Kanaması olan hastalar kanama şiddetine göre; hafif, orta ve şiddetli kanaması olanlar olarak ayrıldı.

-Hafif kanama: Peteşi, <5 cm ekimoz, bası ile duran burun kanaması.

-Orta kanama: Sayısız peteşi, >5 cm ekimoz, 20 dakikadan uzun süren burun kanaması, dişeti, boğaz, gastrointestinal sistemden aralıklı kanamalar, hematüri, hipermenore sonucu hemoglobin düzeyinde 2 gr/dl'den az düşme yapan kanamalar.

-Şiddetli kanama: Koter ya da tampon gerektiren burun kanaması, GİS, dişeti vb. kanamalar sonrası hemoglobin düzeyinde 2 g/dl'den fazla düşme yapan ve hayatı tehdit eden kanamalar (kafa içi kanama, hipotansiyon ve kan transfüzyonuna gerek duyulan kanama).

Hastalara birinci basamak tedavi olarak glukokortikoid ve/veya İVİG verildiği görüldü. Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan hastalara ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapıldığı, splenektomi yapılamayan hastalara ise TPO reseptör agonisti veya rituksimab verildiği görüldü.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:

Tam cevap: Trombosit sayısı $>100 \times 10^9$ olan hastalar.

Kısmi cevap: Trombosit sayısı $30-100 \times 10^9$ olan hastalar.

Cevapsız: Trombosit sayısı $<30 \times 10^9$ olan hastalar.

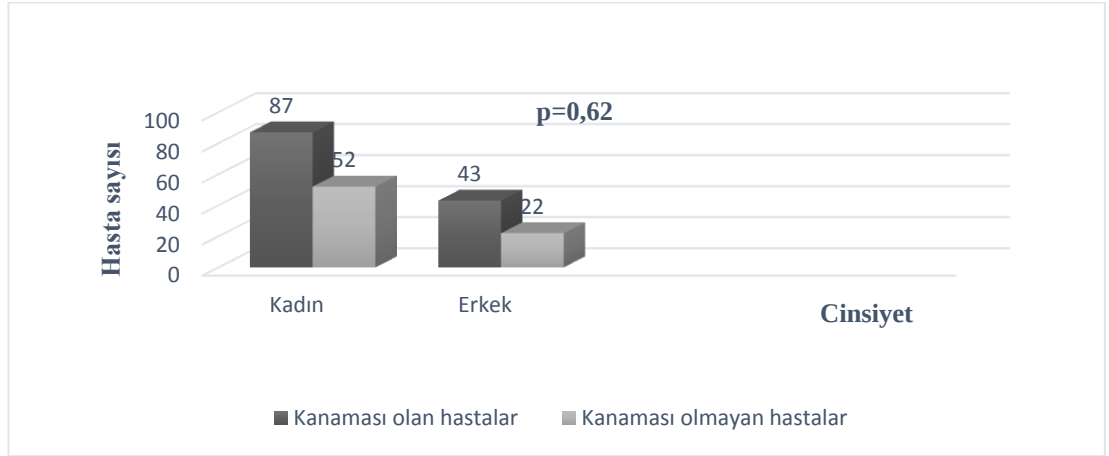
2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama ve standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

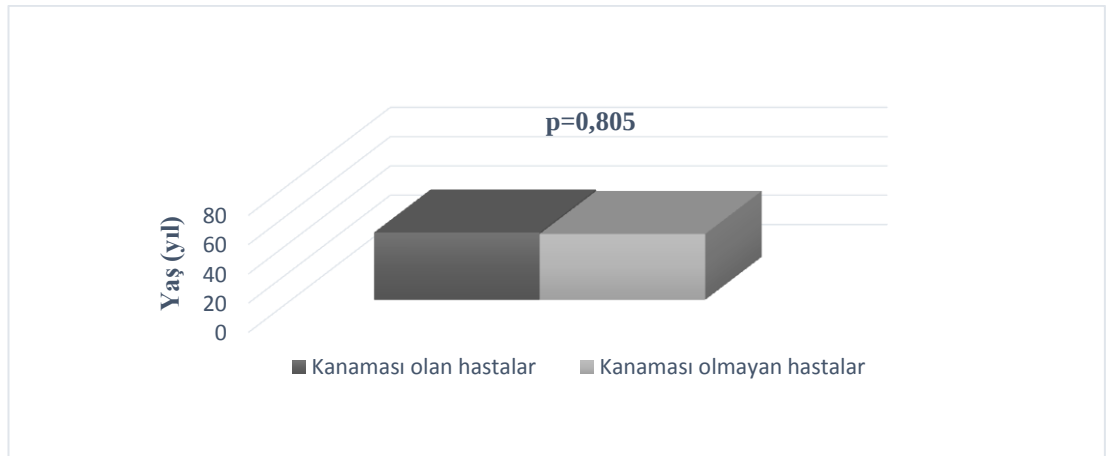
BULGULAR

1. Kanaması Olan ve Kanaması Olmayan İTP hastalarında Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

139'u kadın, 65'i erkek olmak üzere 204 hasta çalışmamıza dahil edildi. 204 hastadan 137 hastanın ilk tanısını Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde aldığı görüldü. 139 kadın hastanın 87'sinde (%62,5), 65 erkek hastanın 43'ünde (%66,1) kanama olduğu görüldü. Kanama ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (şekil 1, $p=0,62$). Kanaması olmayan hastaların yaş ortalaması 45 ± 16 yıl, kanaması olan hastaların yaş ortalaması 46 ± 19 yıl olarak bulundu. Kanaması olan hastalar ile kanaması olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (şekil 2, $p=0,805$).



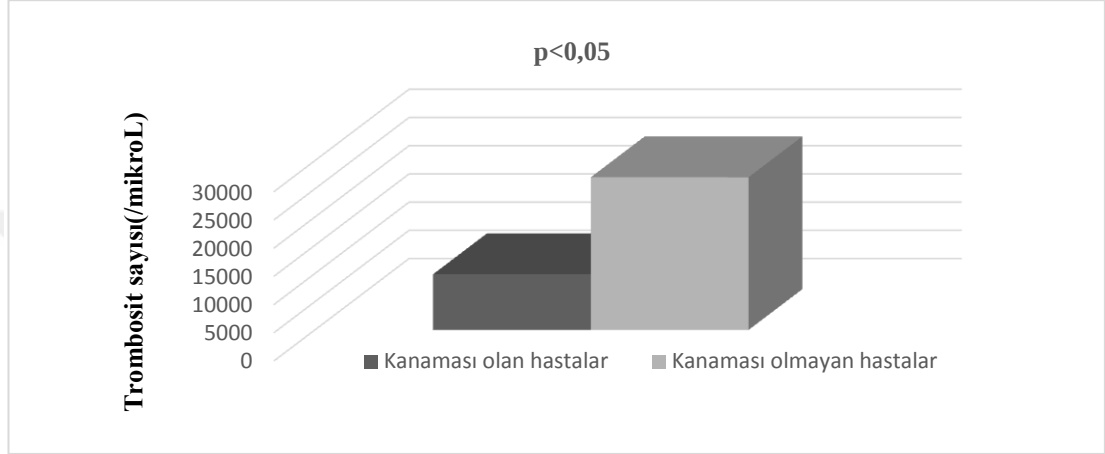
Şekil 1: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 2: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastalarda yaş

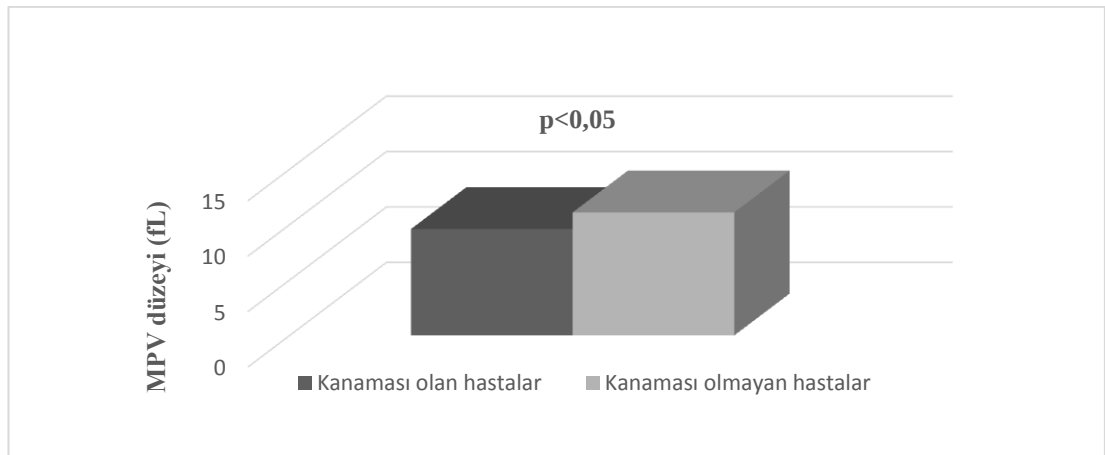
2. Trombosit Sayısı ve MPV Düzeyinin Kanama ile İlişkisi

204 hastadan 130'unun kanaması olduğu ve kanaması olan hastaların ortalama trombosit sayısının $9.884 \pm 8.721/\text{mikroL}$ olduğu görüldü. Kanaması olmayan 74 hastanın ise ortalama trombosit sayısı $27.067 \pm 12.411/\text{mikroL}$ saptandı. İki grup karşılaştırıldığında kanaması olan hastalarda diğer gruba göre ortalama trombosit sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (şekil 3, $p < 0,05$).



Şekil 3: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastalarda ortalama trombosit sayısı

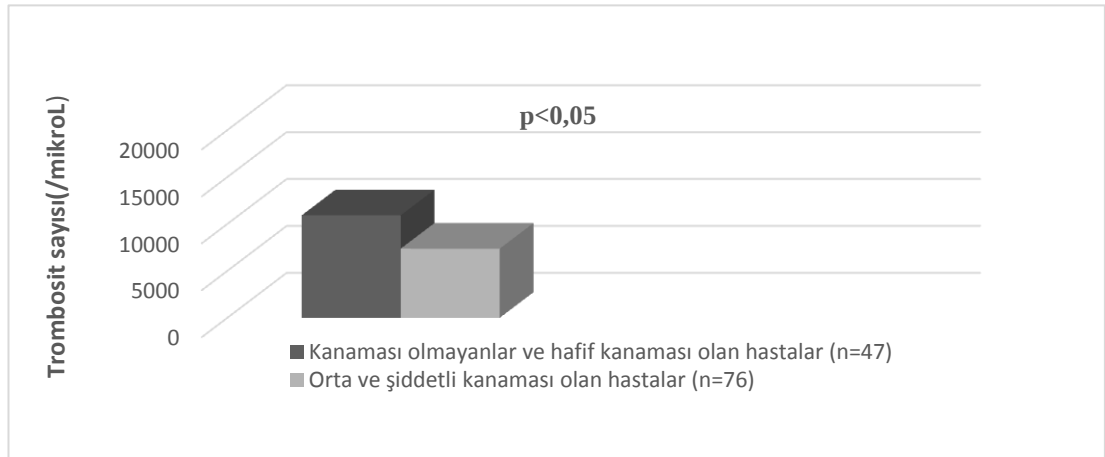
204 hastadan MPV değerine ulaşılabilen 183 hasta kanama varlığı açısından değerlendirildiğinde 68 hastanın kanama bulgusu olmadığı ve bu hastaların ortalama MPV düzeyinin $11,1 \pm 1,6$ fL olduğu; kanaması olan 115 hastanın ise ortalama MPV düzeyinin $9,6 \pm 1,5$ fL olduğu görüldü. İki grup karşılaştırıldığında ise kanaması olan hastaların MPV düzeylerinin diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (şekil 4, $p < 0,05$).



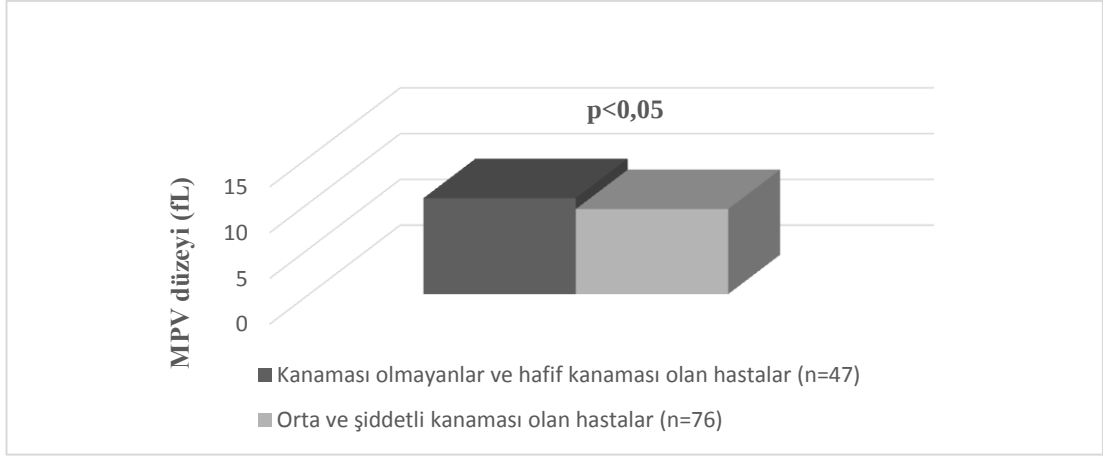
Şekil 4: Kanaması olan ve kanaması olmayan İTP'li hastalarda MPV düzeyleri

3. Trombosit Sayısı ve MPV Düzeyinin Kanama Şiddeti ile İlişkisi

Trombosit sayısı $<20.000/\text{mikroL}$ olan 123 hasta olduğu görüldü. Bu hastalar kanama bulgularına göre iki gruba ayrıldı. Kanaması olmayanlar ile hafif kanama bulguları olan hastalar bir grupta değerlendirilirken, orta ve şiddetli kanaması olan hastalar diğer grupta değerlendirildi. Buna göre kanaması olmayan ve hafif kanaması olan 47 hasta, orta ve şiddetli kanaması olan 76 hasta olduğu görüldü. Kanaması olmayan ve hafif kanaması olan grupta ortalama trombosit sayısı $10.914 \pm 5.012/\text{mikroL}$, diğer grupta ise ortalama trombosit sayısı $7.368 \pm 4.852/\text{mikroL}$ saptandı. Orta-şiddetli kanaması olan hastaların ortalama trombosit sayılarının diğer grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (şekil 5, $p < 0,05$). İki grupta MPV düzeylerine bakıldığında; kanaması olmayanlar ile hafif kanaması olan hastaların bulunduğu grupta ortalama MPV düzeyi $10,5 \pm 1,7$ fL, orta ve şiddetli kanaması olan hastaların bulunduğu grupta ise $9,3 \pm 1,6$ fL olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında; kanaması olmayan ve hafif kanaması olan hastaların MPV düzeyi, orta ve şiddetli kanaması olan hastalara göre daha anlamlı olarak daha yüksek bulundu (şekil 6, $p < 0,05$).



Şekil 5: İTP’li hastalarda kanama şiddeti ile trombosit sayısı arasındaki ilişki



Şekil 6: İTP’li hastalarda kanama şiddeti ile MPV düzeyi arasındaki ilişki

4. İTP Tanısını Hastanemizde Alan Hastaların İlk Başvuru Şikayetleri, Kanama Bulguları ve Laboratuvar Tetkikleri

204 hastadan ilk tanısını Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bölümü’nde alan 137 hastanın %31,3’ünün (n=43) kanama ile ilgili bir şikayetinin olmadığı, %40,8’inin (n=56) peteşi, purpura, ekimoz ile, %6,5’inin (n=9) burun kanaması ile, %0,72’sinin (n=1) hematüri ile, %5,8’inin (n=8) melena, hematemez, hematokezya ile, %0,72’sinin (n=1) hemoptizi ile, %2,1’inin (n=3) dişeti kanaması ile, %2,1’inin (n=3) hipermenore veya vajinal kanama ile başvurduğu görüldü. Geriye kalan 13 hastanın ise birden fazla sistemi içeren kanama bulguları ile başvurduğu görüldü.

Hastaların tanı anındaki ortalama hemoglobin düzeyi $13,1 \pm 2$ g/dl, ortalama lökosit düzeyi 7.796 ± 2.846 /mikroL olarak saptandı.

Helicobacter pylori için taranan 20 hasta olduğu, %10’unda (n=2) gaitada bakılan h.pylori antijen testinin pozitif saptandığı, ancak bu hastaların eradikasyon tedavisi almadığı görüldü.

5. Hastaların Glukokortikoid Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi

İlk tanısını Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bölümü’nde alan 137 hastanın 5’inde tedavi endikasyonunun olmadığı görüldü. Hastaların 123’ünde birinci basamak tedavi olarak glukokortikoid verildiği, bunların %54,4’ünde (n=67) tedaviye tam cevap, %8,1’inde (n=10) kısmi cevap

alındığı, %22,7'sinde (n=28) tedaviye cevap alınamadığı görüldü. Hastaların %14,6'sında (n=18) ise takiplerine devam etmediklerinden dolayı yanıt değerlendirilmesi yapılamadı.

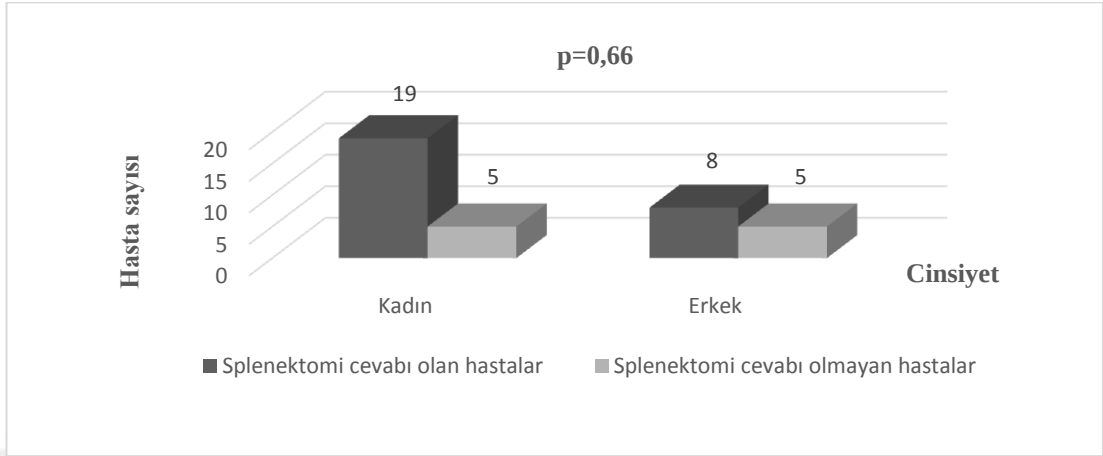
6. Hastaların İVİG Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi

Toplam 58 hastaya İVİG verildiği, İVİG verilen hastaların %56,8'inin (n=33) tedaviye cevabının olduğu, %18,9'unda (n=11) kısmi cevap elde edildiği, %24,1'inde (n=14) ise tedavi yanıtının olmadığı görüldü.

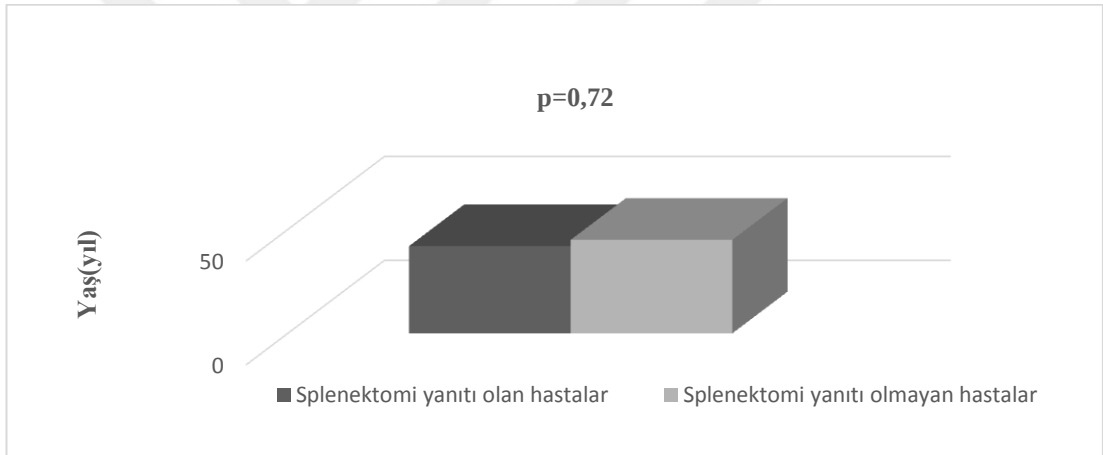
7. Hastalarda Splenektomi Yanıtının ve Splenektomi Yanıtı ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

13'ü erkek, 24'ü kadın olmak üzere toplam 37 hastaya splenektomi yapıldığı, 8 erkek, 19 kadın toplam 27 hastada (%72) splenektomiye yanıt alındığı görüldü. Splenektomi yanıtı ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kadınlarda ve erkeklerde splenektomi yanıtları arasında anlamlı fark saptanmadı (şekil 7, $p=0,66$). Hastaların yaşı ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, splenektomi yanıtı olanlarda yaş ortalaması 42 ± 13 yıl, splenektomi yanıtı olmayanlarda ise yaş ortalaması 45 ± 16 yıl saptanmış olup yaşı ile splenektomi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı görüldü (şekil 8, $p=0,72$). Hastaların %72'sine (n=27) splenektomi öncesi İVİG verildiği saptandı. Splenektomi öncesi İVİG verilen 27 hastanın 20'sinde İVİG tedavisine yanıt alındığı ve 27 hastanın 19'unda splenektomiye yanıt alındığı görüldü. İVİG yanıtı olanlarda splenektomi yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptandı (şekil 9, $p=0,034$). Birinci basamak tedaviye yanıtı olan ancak relaps olmaları nedeniyle ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapılan 13 hasta olduğu görüldü. Bu hastaların birinci basamak tedavi sonrası remisyon süreleri incelendiğinde; splenektomi yanıtı olanlarda (n=10) ortalama 160 ± 119 gün, splenektomi yanıtı olmayanlarda (n=3) 115, 3240, 1440 gün saptandı. Yanıt vermeyen hastalarda remisyon süresi daha uzun gözükmeyle beraber vaka sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bulunmadı ($p=0,209$). Tanıdan splenektomiye kadar geçen süre ve splenektomi yanıtı analiz edildiğinde; splenektomi yanıtı olan hastalarda (n=27) tanıdan splenektomiye kadar geçen süre 184 ± 156 gün, splenektomi yanıtı olmayan hastalarda (n=9) ise tanıdan splenektomiye kadar geçen süre 794 ± 1087 gün olarak saptandı. Yanıt vermeyen hastalarda tanıdan splenektomiye

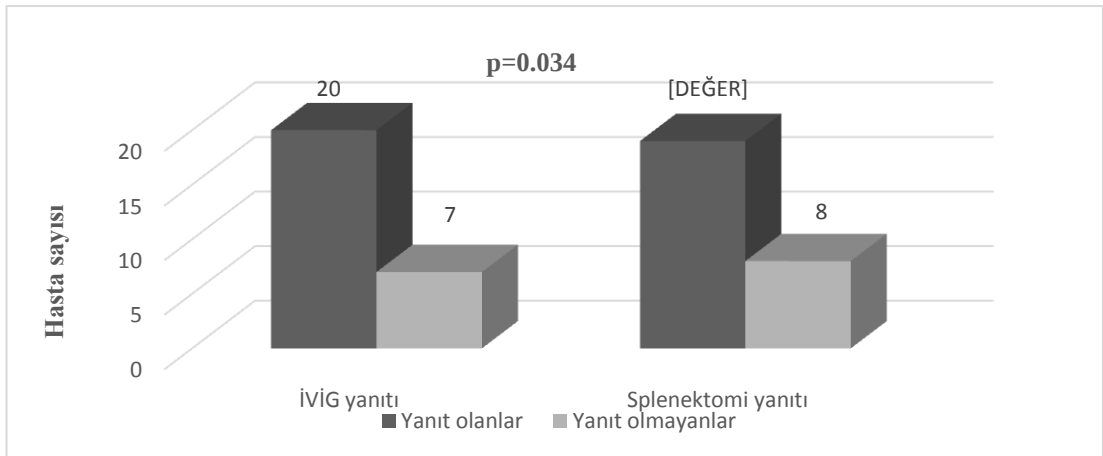
kadar geçen süre daha uzun gözükmeyle beraber muhtemelen vaka sayısının az olması nedeniyle anlamlı bulunmadı (şekil 10, $p=0,28$).



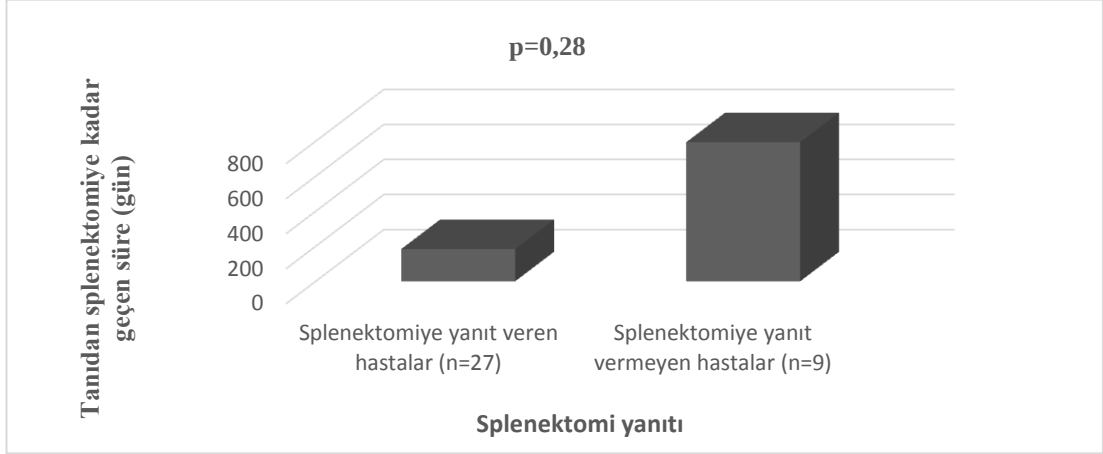
Şekil 7: İTP’li hastalarda cinsiyet ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki



Şekil 8: İTP’li hastalarda yaş ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki



Şekil 9: İTP’li hastalarda İViG yanıtı ile splenektomi yanıtı arasındaki ilişki



Şekil 10: İTP’li hastalarda splenektomi yanıtı ile tanı-splenektomi süresi arasındaki ilişki

8. TPO Reseptör Agonisti ve Rituksimab Tedavisi Verilen Hastalarda Tedavi Yanıtı

Hastaların 12’sine TPO reseptör agonisti verildiği ve %50’sinde (n=6) tedavi yanıtının olduğu görüldü. Rituksimab verilen bir hasta olduğu ve tedavi yanıtı alınamadığı saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda İTP'li hastalarda kanama ile ilişkili olabilecek faktörler, özellikle MPV düzeyi ile kanama/kanama şiddeti arasındaki ilişki ve splenektomi yanıtına etki eden faktörler irdelendi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 204 hastanın 139'u (%68,1) kadın, 65'i (%31,8) erkekti. Kadın/erkek oranı 2.1/1 olarak saptandı. 2018 yılında Giun-Yi Hung ve arkadaşları tarafından Tayvan'da İTP insidansının araştırıldığı bir çalışmada, 4855 hastanın %61,3'ünün kadın, %38,7'sinin erkek olduğu görülmüştür [82]. 2007 yılında Yenerel ve arkadaşları tarafından yapılan 122'si kadın 40'ı erkek toplam 162 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada kadın/erkek oranı 3/1 olarak bulunmuştur [83]. Stasi ve arkadaşları tarafından 208 erişkin kronik İTP'li hastanın uzun süreli gözlemlendiği bir çalışmada İTP'nin kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür [49]. Literatür ile benzer olarak çalışmamızda da İTP'nin kadınlarda daha sık olduğu saptandı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan İTP tanısını hastanemizde almış olan 137 hastanın %31,3'ü başvuru anında asemptomatiktir. Yapılan çalışmalara göre rastlantısal trombositopeni saptanma oranı artması nedeni tanı anında İTP'li bireylerin 1/3-5'inin asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir. 2001 yılında Portielje ve arkadaşları tarafından yapılan, İTP'li erişkinlerde mortalite ve morbiditenin araştırıldığı, 152 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %28'inde kanama semptomunun bulunmadığı görülmüştür [32]. 2003 yılında Neylon ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan, 245 hastanın prospektif olarak incelendiği bir çalışmada hastaların %28'i asemptomatik saptanmıştır [31]. Literatür incelendiğinde, çalışmamızda saptanan asemptomatik hasta oranının literatür ile benzer olduğu görüldü.

Takiplerinde 204 hastanın %63,7'sinde (n=130) kanama bulgusu olduğu görüldü. Moulis ve arkadaşları tarafından yapılan, 121 yeni tanı almış İTP'li hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmasında %50,4 hastada (n=57) kanama olduğu saptanmıştır [84]. Altomare ve arkadaşları tarafından yapılan, 6651 yetişkin İTP hastasının takip edildiği bir çalışmada, %57 oranında yıllık kanama ile ilişkili bulgu

tespit edilmiştir [85]. Literatür ile karşılaştırıldığında; İTP'li hastalarda kanama saptanma oranı literatür ile benzer bulundu.

Çalışmamızda 204 hastadan kanaması olan 130 hastanın ortalama trombosit sayısı 9.884 ± 8.721 /mikroL, kanaması olmayan 74 hastanın ise ortalama trombosit sayısı 27.067 ± 12.411 /mikroL saptandı. İki grup karşılaştırıldığında kanaması olan hastalarda diğer gruba göre ortalama trombosit sayısının daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$). Trombosit sayısı < 20.000 /mikroL olan 123 hasta kanama şiddetine göre sınıflandırıldı. Kanaması olmayan ve hafif kanaması olan grupta ortalama trombosit sayısı 10.914 ± 5.012 /mikroL, orta ve şiddetli kanaması olan grupta ise ortalama trombosit sayısı 7.368 ± 4.852 /mikroL saptandı. İki grup karşılaştırıldığında orta ve şiddetli kanaması olan grupta trombosit sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$). 2005-2014 yılları arasında yeni İTP tanısı alan toplam 19415 hastanın değerlendirildiği, Hato ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada cilt purpurası sıklığı belirli bir trombosit eşiği saptanmaksızın trombositopeni ile artan bir şekilde %64,8 oranında saptanmıştır. Bununla birlikte mukozal kanama (epistaksis ve dişeti kanaması) ve organ kanaması (melen, hematüri, intrakraniyal kanama) sıklığının trombosit sayısı 10-15.000/mikroL olduğunda arttığı görülmüştür [86]. İTP'de yaşamı tehdit eden kanama bulgularının incelendiği, 169 kişinin dahil edildiği, Tsuda ve arkadaşları tarafından yürütülen tek merkezli bir çalışmada trombosit sayısı < 5.000 /mikroL olan hastalar ile 80'li yaşlarda olan hastalarda yaşamı tehdit eden kanamaların daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca trombosit sayısı < 20.000 /mikroL olan 60 yaş ve üzerindeki hastalar incelendiğinde; kanama görülen hastaların kanama görülmeyen gruba göre daha yaşlı olduğu görülmüştür [87]. Piel-Julian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kanama ile ilişkili trombosit sayısı eşik değerleri < 20.000 /mikroL ve < 10.000 /mikroL olarak saptanmıştır [44]. Çalışmamızda daha düşük trombosit sayısına sahip İTP'li hastalarda kanama oranı ve kanama şiddetinin daha yüksek olduğu saptanmış olup, literatüre bakıldığında çalışmamızı destekleyen yayınlar olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kanaması olmayan hastaların yaş ortalaması 45 ± 16 yıl, kanaması olan hastaların ise 46 ± 19 yıl saptanmış olup, kanaması olan ve olmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,805$). Literatürde artan yaş ile kanama görülme oranının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.

Eldor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada trombositopenik hastaların hemostatik potansiyelinin tahmininde MPV'nin değeri, beş ay boyunca hematolojik bozukluğu olan 175 hastada araştırılmış ve kanama eğilimi olan hastaların MPV düzeyi, kanama eğilimi olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır [88]. Çalışmamızda kanaması olan hastaların MPV düzeyleri, kanaması olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Trombosit sayısı $<20.000/\text{mikroL}$ olan hastalarda ise kanaması olmayan ve hafif kanaması olan hastaların MPV düzeyi, orta ve şiddetli kanaması olan hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). MPV yüksekliği, genç ve daha aktif olduğu düşünülen trombositlerin varlığını göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler MPV düzeyi arttıkça kanama oranı ve kanama şiddetinin azaldığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 123 hastaya birinci basamak tedavi olarak glukokortikoid verildiği, bunların %54,4'ünde ($n=67$) tedaviye tam cevap, %8,1'inde ($n=10$) kısmi cevap alındığı, %22,7'sinde ($n=28$) tedaviye cevap alınamadığı görüldü. Hastaların %14,6'sında ($n=18$) ise takiplerine devam etmediklerinden dolayı yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. Oluç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 94 hastaya birinci basamak tedavi olarak glukokortikoid verildiği, bu tedavi ile olguların 54'ünde (%57,4) tam cevap, 19'unda (%20,2) kısmi cevap elde edildiği, yirmi bir (%22,3) olguda ise cevap alınamadığı görülmüştür [89]. Malgir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %92'sine başlangıç tedavisi olarak metil prednizolon uygulanmış ve bu hastaların 24'ünde (%44,6) tam yanıt, 13'ünde (%23,2) yanıt elde edilmiş, 17 (%31,5) olguda ise yanıt alınamamıştır [90]. Literatür ile karşılaştırıldığında glukokortikoid tedavisine yanıt oranlarının benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan veya takiplerinde relaps olan 37 hastada splenektomi yapıldığı, bu hastaların 27'sinde (%72) tedaviye tam yanıt/yanıt alındığı görüldü. Portielje ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, steroid tedavisine yanıt vermeyen 124 hastaya splenektomi yapılmış, %58 hastanın tedaviye tam yanıt verdiği, %35 hastanın ise kısmi yanıt verdiği gösterilmiştir [32]. Stasi ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada splenektomiye yanıt %75 olarak bulunmuştur [91]. Oluç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; prednizolon tedavisine yanıtı olmayan 19 olgu ile tedaviye yanıt verdiği halde ilacın azaltılmasıyla

nüks eden 7 olguda (toplam 26 olgu) splenektomi yapılmış, splenektomi sonrasında olguların 15'inde (%57,6) tam yanıt, 7'sinde (%26,9) kısmi yanıt alınırken, 4'ünde (%15,3) yanıt alınamamıştır. Çalışmamızda saptadığımız splenektomi yanıt oranının literatürdeki çalışmalar ile benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda yaşın splenektomi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,72$). Kojour ve arkadaşları tarafından yapılan, 14 vaka serisinin incelendiği bir çalışmada, splenektomi ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, genç yaşın daha iyi yanıtla ilişkili olduğunu saptanmıştır [65]. Literatüre bakıldığında İVİG cevabının varlığının splenektomi yanıtı için olumlu bir gösterge olduğunu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur. Law ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İVİG'e iyi veya mükemmel yanıt veren hastalarda splenektomiye iyi veya mükemmel yanıtlar olduğu saptanmıştır [92]. 2001 yılında Choi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek doz İVİG'e yanıtın, kronik İTP hastalarında splenektomiye sürekli yanıtı öngören değerli bir faktör olabileceği gösterilmiştir [93]. Ruivard ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise İVİG tedavisine yanıt ile splenektomi yanıtı arasında ilişki olmadığı görülmüştür [94]. Çalışmamızda splenektomi yapılan, operasyon öncesi İVİG tedavisi verilen hastalar değerlendirildiğinde; İVİG yanıtı olan hastalarda splenektomi yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,034$) ve İVİG cevabı varlığının splenektomi yanıtının olumlu bir göstergesi olduğu gösterildi.

Literatüre bakıldığında hastanın başvurusundan splenektomi yapılana kadar geçen sürenin de splenektomi yanıtı için bir gösterge olabileceği bildirilmiştir. Daha uzun süreli tıbbi tedavinin daha kötü yanıtla sonuçlandığına dair raporlar mevcuttur [95]. Bizim çalışmamızda ise splenektomiye yanıt vermeyen hastalarda, tanıdan splenektomiye kadar geçen süre daha uzun gözükmeyle birlikte, muhtemelen vaka sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bulunmadı ($p=0,28$). Çalışmamızda birinci basamak tedaviye yanıt alınan ancak sonrasında relaps gelişmesi nedeniyle splenektomi yapılan 13 hastada, birinci basamak tedavi sonrası remisyon süresinin splenektomi yanıtı üzerine etkisi değerlendirildi. Splenektomi yanıtı olmayan hastalarda remisyon süresi daha uzun gözükmeyle beraber muhtemelen vaka sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bulunmadı ($p=0,209$).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. İTP kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülen bir hastalıktır.
2. Hastalar asemptomatik olabilir ve yapılan tetkiklerinde rastlantısal trombositopeni saptanması nedeniyle başvuruabilirler.
3. Semptomatik hastalarda özellikle deri ve mukoza kanamaları daha sık görülür. Tedavi endikasyonu oluşturması nedeniyle hastaların fizik muayenesi yapılırken özellikle kanama bulgusu olup olmadığına dikkat edilmelidir.
4. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile kanama arasında bir ilişki saptanmadı.
5. Daha düşük trombosit sayısı ve MPV düzeyine sahip olan hastalarda kanama oranı ve kanama şiddeti daha yüksektir.
6. Amerikan Hematoloji Derneği tarafından trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalarda tedavi başlanması önerilmekte, ancak bu hastaların hepsinde kanama bulgusu saptanmamaktadır. Kanama şiddetinin değerlendirildiği standart bir ölçek oluşturulması bu nedenle gerekmektedir. Bu standart ölçeğe göre hastalar değerlendirilerek kanamanın hangi trombosit sayısı ve MPV düzeyinde daha fazla görüldüğü belirlenmelidir. Bu şekilde trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olsa bile yüksek MPV düzeylerine sahip olan, kanama bulgusu olmayan hastalarda tedavi başlanması tekrar gözden geçirilebilir. Tedavi başlanması için yeni bir eşik trombosit sayısı saptanabilir.
7. Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan veya takiplerinde relaps olan 37 hastaya splenektomi yapıldı. Bu hastaların 27'sinde (%72) tedaviye tam yanıt/yanıt alındı.
8. İVİG yanıt olanlarda splenektomi yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptandı.
9. Splenektomiye yanıt vermeyen hastalarda tanıdan splenektomiye kadar geçen süre daha uzun olmakla birlikte muhtemelen vaka sayısının az olması nedeni anlamlı bulunmadı.

10. Yaş ve cinsiyetin splenektomi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

11. Birinci basamak tedaviye yanıt alınan ancak sonrasında relaps gelişmesi nedeniyle splenektomi yapılan hastalar incelendiğinde; splenektomi yanıtı olmayan hastalarda birinci basamak tedavi sonrası remisyon süresi daha uzun gözükmeyle beraber muhtemelen vaka sayısının az olması nedeniyle anlamlı bulunmadı.

KAYNAKLAR

- [1] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190–4207.
- [2] Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3): 909-913.
- [3] Terrell D. R, Beebe L. A, Neas B. R, Vesely S. K, Segal J. B, George J. N. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *American Journal of Hematology*. 2012; 87(9): 848-852.
- [4] Terrell D. R, Beebe L. A, Neas B. R, Vesely S. K, Segal J. B, George J. N. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology*. 2010; 85(3): 174-180.
- [5] Abrahamson P. E, Hall S. A, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold F. S, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *European Journal Haematology*. 2009; 83(2): 83-89.
- [6] Weycker D, Grossman A. Immune Thrombocytopenia in US Clinical Practice: Incidence and Healthcare Utilization/Expenditures in the First 12 Months Following Diagnosis. *Blood*. 2018; 132(1): 2239-2239.
- [7] Rodeghiero F. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386–2393.
- [8] Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 77(1): 31-33.
- [9] Terrell D. R, Beebe L. A, George J. N, Vesely S. K, Mold J. W. Referral of patients with thrombocytopenia from primary care clinicians to hematologists. *Blood*. 2009; 113: 4126-4127.
- [10] Wright J. H. The histogenesis of the blood platelets. *Journal of Morphology*. 1910; 21(2): 263–278.
- [11] Born G. Platelets: Past, present and future. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2012; 210.
- [12] Giles C. The Platelet Count and Mean Platelet Volume. *British Journal Haematology*. 1981; 48(1): 31–37.
- [13] Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Reviews*. 2017; 36(2): 195–198.
- [14] Furie B, Furie B. C. Mechanisms of thrombus formation. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 938–949.
- [15] Shen J. Coordination of platelet agonist signaling during the hemostatic response in vivo. *Blood Advances*. 2017; 1(27): 2767–2775.

- [16] Clemetson K. J, Clemetson J. M. Platelet GPIb-V-IX complex. Structure, function, physiology, and pathology. *Seminars in Thrombosis Hemostasis*. 1995; 21(2):130-136.
- [17] Ruggeri Z. M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(7): 1335-1342.
- [18] Savage B, Saldívar E, Ruggeri Z. M. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*. 1996; 84(2): 289-297.
- [19] Savage B, Shattil S. J, Ruggeri Z. M. Modulation of platelet function through adhesion receptors. A dual role for glycoprotein IIb-IIIa (integrin α (IIb) β 3) mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor. *Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267(16):11300-11306.
- [20] Broos K, Feys H. B, De Meyer S. F, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*. 2011; 25(4): 155-167.
- [21] Qadri F, Memon F. A, Abassi S, Naz A. Clinical Features in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Single Center Study. *Liaquat Medical Research Journal*. 2019; 1000: 9–11.
- [22] Stasi R, Newland A. C. ITP: A historical perspective. *British Journal of Haematology*. 2011; 153(4): 437-450.
- [23] Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfusion Science*. 1998; 19(3): 231–236.
- [24] Dameshek W, Miller E. B. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood*. 1946; 1(1): 27-50.
- [25] Harrington W. J, Minnich V, Hollingsworth J. W, Moore C. V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1951; 38(1): 1-10.
- [26] Rabellino E. M, Levene R. B, Leung L. L. K, Nachman R. L. Human megakaryocytes: II. expression of platelet proteins in early marrow megakaryocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 1981; 154: 88-100.
- [27] McMillan R, Levy R, Yelenosky R, Longmire R. L, Luiken G. A. Antibody Against Megakaryocytes in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *JAMA J. Am. Med. Assoc*. 1978; 239(23): 2460-2462.
- [28] Imbach P. High-dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. *Lancet*. 1981; 1(8232): 1228-1231.
- [29] Stasi R, Evangelista M. L, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99(1): 4-13.
- [30] Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 734-741.
- [31] Neylon A. J, Saunders P. W. G, Howard M. R, Proctor S. J, Taylor P. R. A.

- Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(6): 966-974.
- [32] Portielje J. E. A, Westendorp R. G. J, Kluin-Nelemans H. C, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9): 2549-2554.
 - [33] Moulis G, Palmaro A, Montastruc J. L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014; 124(22): 3308-3315.
 - [34] Schoonen W.M. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *British Journal of Haematology*. 2009; 145(2): 235-244.
 - [35] Rodeghiero F. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-2393.
 - [36] Cines D. B, Blanchette V. S. Medical progress: Immune thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346(13): 995-1008.
 - [37] Michel M. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2002; 119(2): 354-358.
 - [38] Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(7): 851-854.
 - [39] Nugent D, McMillan R, Nichol J. L, Slichter S. J. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: Increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*. 2009; 146(6): 585-596.
 - [40] Toltl L. J, Arnold D. M. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: Focusing on what matters. *British Journal of Haematology*. 2011; 152(1): 52-60.
 - [41] Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*. 2017; 6(2): 16.
 - [42] Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019; 39(3): 238-249.
 - [43] Neunert C. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: A systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(3): 457-464.
 - [44] Piel-Julian M. L. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 16(9): 1830-1842.
 - [45] Peng J, Friese P, Heilmann E, George J. N, Burstein S. A, Dale G. L. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P- selectin expression. *Blood*. 1994; 83(1): 161-166.

- [46] Provan D. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168-186.
- [47] Ozaydin N, Turkyilmaz S. A, Cali S. Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: A nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013; 13: 1215.
- [48] Cheung E, Liebman H. A. Thyroid Disease in Patients with Immune Thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009; 23(6): 1251-1260.
- [49] Stasi R. Long-Term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Medicine*. 1995; 98(5): 436-442.
- [50] Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle P. A, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1041-1045.
- [51] Mizutani H. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood*. 1992; 79(4): 942-747.
- [52] Mithoowani S. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematology*. 2016; 3(10): e489-e496.
- [53] Guidry J. A, George J. N, Vesely S. K, Kennison S. M, Terrell D. R. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: Patient and hematologist perspectives. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(3): 175-182.
- [54] Guidry J. A, Watson S, George J. N, Vesely S. K, Terrell D. R. Addendum to corticosteroid side effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: Patient perspectives. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(5): 497-498.
- [55] Godeau B, Caulier M. T, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: Results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *British Journal of Haematology*. 1999; 107(4): 716-719.
- [56] Ware R. E, Zimmerman S. A. Anti-D: Mechanisms of action. *Seminars in Hematology*. 1998; 35(1 Suppl 1): 14-22.
- [57] Bussel J. B, Graziano J. N, Kimberly R. P, Pahwa S, Aledort L. M. Intravenous Anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood*. 1991; 77(9): 1884-1893.
- [58] Newman G. C, Novoa M. V, Fodero E. M, Lesser M. L, Woloski B. M. R, Bussel J. B. A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2001; 112(4): 1076-1078.
- [59] George J. N. Initial Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in

- Adults: A Randomized Controlled Trial Comparing Intermittent Anti-D With Routine Care. *American Journal of Hematology*. 2003; 74(3): 161-169.
- [60] Barbolla L. Severe Immune Haemolytic Anaemia Caused by Intravenous Immunoglobulin Anti- D in the Treatment of Autoimmune Thrombocytopenia. *Vox Sanguinis*. 1993; 64: 184-185.
 - [61] Blanchette V. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994; 344(8924): 703-707.
 - [62] Gaines A. R. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood*. 2000; 95(8): 2523-2529.
 - [63] Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M. Safety profile of WinRho anti-D. *Seminars in Hematology*. 1998; 35(1 Suppl 1): 9-13.
 - [64] Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *British Journal of Haematology*. 2018; 181(2): 183-195.
 - [65] Kojouri K, Vesely S. K, Terrell D. R, George J. N. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004; 104(9): 2623-2634.
 - [66] George J. N. Management of immune thrombocytopenia - Something old, something new. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(20): 1959-1961.
 - [67] Gonzalez-Porras J. R. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*. 2013; 91(3): 236-241.
 - [68] Wu J. M, Lai I. R, Yuan R. H, Yu S. C. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Surgery*. 2004; 187(6): 720-723.
 - [69] Thomsen R. W. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: A population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151(8): 546-555.
 - [70] Cragg M. S, Walshe C. A, Ivanov A. O, Glennie M. J. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Current directions in autoimmunity*. 2005; 8: 140-174.
 - [71] Arnold D. M. Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(1): 25-33.
 - [72] Auger S, Duny Y, Rossi J. F, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis. *British Journal of Haematology*. 2012; 158(3): 386-398.
 - [73] Khellaf M. Safety and efficacy of rituximab in adult immune

- thrombocytopenia: Results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014; 124(22): 3228-3236.
- [74] Carson K. R. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: A report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009; 113(20): 4834-4840.
 - [75] George J. N, Terrell D. R. Novel thrombopoietic agents: A new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica*. 2008; 93(10): 1445-1449.
 - [76] Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; (7): CD008235.
 - [77] Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *International Journal of Hematology*. 2013; 98(1): 10-23.
 - [78] Ghadaki B, Nazi I, Kelton J. G, Arnold D. M. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion*. 2013; 53(11): 2807-2812.
 - [79] Kuter D. J. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy. *British Journal of Haematology*. 2013; 161(3): 411-423.
 - [80] Tomiyama Y. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10(5): 799-806.
 - [81] Cheng G. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393-402
 - [82] Hung G. Y, Lee C. Y, Yen H. J, Lin L. Y, Horng J. L. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion*. 2018; 58(11): 2712-2719.
 - [83] Yenerel M. N. Yüz altmış iki kronik idiyopatik trombositopenik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg*. 2011; 70(1): 6-10.
 - [84] Moulis G. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *American Journal of Hematology*. 2017; 92(6): 493-500.
 - [85] Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser J. S. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clinical Epidemiology*. 2016;8 :231-239.
 - [86] Hato T. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: A nationwide study in Japan. *Blood Advances*. 2020; 4(8): 1648-1655.

- [87] Tsuda H, Tsuji T, Tsuji M, Yamasaki H. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients. *Annals of Hematology*. 2017; 96(11): 1915-1920.
- [88] Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *British Medical Journal*. 1982; 285(6339): 397-400.
- [89] Oluç C, Uğur M. C, Ünsal A. R, Görgün G, Ceylan C. Evaluation Our Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura In Terms of Clinical Course and Treatment Response. *J. Tepecik Educ. Res. Hosp.* 2015; 25(2): 113-119.
- [90] Malgir O, Kahraman S, Katgı A. İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek Merkez Deneyimi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2012; 26(3): 159-164.
- [91] Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004; 79(4): 504-522.
- [92] Law C, Marraccio M, Tam P. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 336(21): 1494-1498.
- [93] Choi C, Kim B.S, Seo J.H. Response to high-dose intravenous immune globulin as a valuable factor predicting the effect of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *American Journal of Hematology*. 2001; 66(3): 197-202.
- [94] Ruivard M, Caulier M. T, Vantelon J. M, Tournilhac O, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P. The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 1999; 105(4): 1130-1132.
- [95] Mintz S. J, Peterson S. R, Cheson B, Cordell L. J, Richards R. C. Splenectomy for Immunothrombocytopenic Purpura. *Archives of Surgery*. 1981; 116(5): 645-650.