

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA
TROMBOSİT LENFOSİT VE NÖTROFİL LENFOSİT
ORANLARININ KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNE YANIT İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Cansu YILMAZ CANDALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN

ZONGULDAK
2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA
TROMBOSİT LENFOSİT VE NÖTROFİL LENFOSİT
ORANLARININ KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNE YANIT İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Cansu YILMAZ CANDALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN

ZONGULDAK
2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimlerini aktararak yetişmemde emeği geçen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Güray Ceylan 'a

Tez hazırlık ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Şehmus Ertop ve Doç. Dr. Müzeyyen Aslaner Ak' a

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı tüm hocalarıma;

Asistanlığım boyunca her türlü zorluğun üstesinden birlikte geldiğimiz, çalışma arkadaşlığının ne kadar değerli olduğunu hissettiren asistan arkadaşlarıma,

Hayatım ve mesleğimi yaptığım sürece yanımda olan, bana her türlü desteği veren aileme ve sevgili eşim Murathan Candalı'ya

Tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Zonguldak, 2023

Dr. Cansu YILMAZ CANDALI

ÖZET

Candali Yılmaz C, Yeni Tanı İmmün Trombositopeni Hastalarında Trombosit Lenfosit ve Nötrofil Lenfosit Oranlarının Kortikosteroid Tedavisine Yanıt ile İlişkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2023

Amaç: İmmün trombositopeni, hayat kalitesini etkileyebilen ya da hayatı tehdit edici kanamalara yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. Hastanın trombosit değerlerinin güvenli sınırdan tutulması ve kanamanın engellenmesi için, birinci basamak tedavi önem taşımaktadır. Çalışmamızda birçok hastalıkta inflamasyon ve prognoz belirteci olarak kabul edilen NLO ve PLO değerlerinin, İT de birinci basamak tedavi seçeneği olan kortikosteroid tedavisine yanıt ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışmada, 01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı poliklinik ve servislerinde takip ve tedavisi yapılan, 18 yaş üstü, daha önce başka bir merkezde tedavi uygulanmamış ve merkezimizde başlangıç tedavisi olarak steroid tedavisi verilen 114 Primer İmmün Trombositopeni hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, steroid tedavisine yanıt durumları ve NLO, TLO değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 114 İT hastası dahil edildi. Hastaların 75'i (% 65,8) kadın, 39'u (% 34,2) erkekti. Hastaların yaş ortalamalarının $57,48 \pm 18,50$ olduğu görüldü. Hastaların tanı süreleri incelendiğinde, %57'sinin kronik, %33,3'ünün remisyon, %2,6'sının persistan, %7'sinin yeni olduğu görüldü. Hastaların tedavi yanıtları incelendiğinde, %40,4'ünün refrakter, %15,8'inin kortikosteroid bağımlı-yanıtsız, %35,1'inin remisyon-yanıtlı, %1,8'inin başlangıç yanıt, %3,5'inin devamlı yanıt, %3,5'inin erken yanıt olduğu saptandı. Hastaların Lökosit değerlerinin ortalama $8711,40 \pm 3752,07$ olduğu; Nötrofil değerlerinin ortalama $6038,71 \pm 3387,01$ olduğu; Lenfosit değerlerinin ortalama $1943,86 \pm 995,57$ olduğu; Trombosit değerlerinin ortalama $15657,89 \pm 12691,60$ olduğu; Trombosit/Lenfosit oranlarının ortalama $10,37 \pm 11,21$ olduğu; Nötrofil/Lenfosit oranlarının ortalama $4,86 \pm 7,82$ olduğu görüldü. Yapılan regresyon analizinde lenfosit değeri azaldıkça tedavi yanıtı olma

olasılıklarının tedavi yanıtsız olma olasılıklarına göre daha yüksek olduğu saptandı. ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda NLO ve TLO oranları ile steroid tedavisine yanıt arasında ilişki saptanmamış olup; düşük lenfosit değerleri ile, steroid tedavisine cevap arasında pozitif yönde bir ilişkide bulundu. Daha önce tedavi almamış yeni tanı İT hastalarında lenfosit değerlerinin, birinci basamak tedavi olan steroid tedavisine yanıtı öngörmede yaygın olarak kullanılabilecek, basit ve maliyet etkin bir parametre olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopeni, NLO, PLO, tedavi yanıtı, steroid



ABSTRACT

Candali Yılmaz C, The Relationship of Platelet Lymphocyte and Neutrophil Lymphocyte Ratios to Corticosteroid Treatment Response in Patients with Newly Diagnosed İmmüne Thrombocytopenia, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Zonguldak 2023

Introduction and Aim: Immune thrombocytopenia is an autoimmune disease that can affect quality of life or lead to life-threatening bleeding. First-line treatment is important to keep the patient's platelet values within the safe range and to prevent bleeding. In our study, it was aimed to investigate the effect of NLO and PLO values, which are accepted as markers of inflammation and prognosis in many diseases, on corticosteroid therapy, which is the first-line treatment option in IT.

Materials and method: In this study, patients were included between 01.01.2011 and 01.01.2022, Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center, Adult Hematology Department outpatient clinic and services, over the age of 18, who have not been treated in another center before, and as initial treatment in our center. The files of 114 patients with Primary Immune Thrombocytopenia who were treated with steroids were reviewed retrospectively. Demographic data, clinical features, response to steroid treatment, and NLR and TLR values of the patients were recorded.

Results: 114 IT patients were included in the study. Of the patients, 75 (65.8%) were female and 39 (34.2%) were male. The mean age of the patients was 57.48 ± 18.50 years. When the diagnosis period of the patients is examined, it is seen that 57% of them are chronic, 33.3% are in remission, 2.6% are persistent, and 7% are new. When the treatment responses of the patients were examined, 40.4% were refractory, 15.8% were corticosteroid dependent-non-responder, 35.1% were remission-responsive, 1.8% had initial response, 3.5% were sustained. response, and 3.5% were found to be early response. The mean Leukocyte values of the patients were 8711.40 ± 3752.07 ; The mean neutrophil values were 6038.71 ± 3387.01 ; The mean lymphocyte values were 1943.86 ± 995.57 ; The mean platelet values were 15657.89 ± 12691.60 ; The mean platelet/lymphocyte ratios were 10.37 ± 11.21 ; Neutrophil/Lymphocyte ratios were found to be on average 4.86 ± 7.82 . In the regression analysis, it is seen that as the

lymphocyte value decreases, the probability of being responsive to treatment is higher than the probability of being unresponsive to treatment. ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, no correlation was found between NLR and PLR rates and response to steroid treatment; a positive correlation was found between low lymphocyte levels and response to steroid treatment. We think that lymphocyte levels can be a simple and cost-effective parameter that can be widely used in predicting the response to steroid therapy, which is a first-line therapy, in patients with previously untreated disease-diagnosed IT.

Keywords: *Immune thrombocytopenia, NLR, PLR, treatment response, steroid*



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İT	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji	4
2.1.3. Sınıflama	5
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.5. Klinik ve Laboratuvar	9
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Tedavi	11
2.1.7.1. Kortikosteroidler	12
2.1.7.2. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)	13
2.1.7.3. Anti-D Tedavisi	14
2.1.7.4. İkinci ve Üçüncü Basamak Tedavi Seçenekleri	15
2.1.7.5. Splenektomi	15
2.2. Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranlarının İnflamatuvar Belirteç Olarak Kullanımı	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	18
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	19
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri	20
3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	20

3.5. İstatistik Yöntemleri	20
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	21
3.7. Araştırmanın Etik Yönü	21
4.BULGULAR	22
4.1. Olguların Özellikleri	22
4.2. Klinik Özelliklerin Dağılımı ve Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	33
7. KAYNAKLAR	34
8. EKLER	43
Ek 1: Etik Kurul Kararı	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
ALC	Absolü Lenfosit Sayısı
ANA	Antinükleer Antikor
ASH	American Society of Hematology
CMV	Sitomegalovirüs
CVID	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
HBsAg	Hepatit B Antijeni
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
ICR	Uluslararası Konsensus Raporu
İT	İmmün Trombositopeni
İVİG	İntravenöz İmmünoglobülin
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
LR	Lojistik Regresyon
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NSAID	Non Steroid Antiinflatuar İlaç
PLO	Trombosit Lenfosit Oranı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozis
TPO	Trombopoetin
TPO-RA	Trombopoetin Reseptör Agonisti
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
WMA	Dünya Tıp Birliği
VZV	Varisella-Zoster Virüsü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	2019 ASH Kılavuzundaki İTP Terimlerinin Tanımı	7
2	Olguların Genel Özellikleri	23
3	Hastaların Kortikosteroid Tedavisine Yanıtı	23
4	Hastaların Klinik Özelliklerin Dağılımı ve Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkları	24
5	Hastaların Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, NLO, PLO Değerleri	25
6	NLO ve PLO ile Kortikosteroid Tedavisine Yanıtı Arasındaki İlişki	25
7	Periferik Kan Değerleri ile Kortikosteroid Tedavisine Yanıt Arasındaki İlişki	26
8	Elde Edilen Lenfosit Kesme Değerine Göre Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri	27
9	Lenfosit Kesme Değeri 2650 Olduğunda Tedavi Yanıtına Etkisi	28
10	Lenfosit Kesme Değeri 3250 Olduğunda Tedavi Yanıtına Etkisi	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	<u>Lenfosit Kesme Değeri İçin ROC Analizi Şeması</u>	26



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeni (İT), düşük trombosit sayısı ve artmış kanama riski ile karakterize yaygın bir otoimmün hastalıktır. İT hastalarındaki kanama belirtileri, hafif deri morluklarından hayatı tehdit eden intrakraniyal kanamaya kadar değişir. Ek olarak, hastaların sadece %40-60'ının trombosit yüzeylerinde saptanabilir antiplatelet otoantikörleri bulunduğundan, İT için tanısal bir test yoktur; bu nedenle tanı, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanmasıyla dayanır.(1)

Tedavide amaç, major kanamaların önlenmesi için trombosit sayısını artırmaktır. Ağır İT, tedavi gerektirecek kadar kanama semptomları olan olguları ifade eder ve bu trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ nin altında olduğunda oluşur.(2) Bu nedenle, belirgin bir trombosit seviyesi sınırı konmamakla beraber $20-30 \times 10^9/L$ seviyesinin üstü değerlere ulaşmak majör kanama riskini azaltmak açısından önemlidir.

Primer idiyopatik İT için, kortikosteroidler semptomatik hastalar için standart birinci basamak tedavi olmuştur ve steroide dirençli vakalar için birinci basamak tedaviye intravenöz immün globulin (İVİG) veya Rho(D) immün globulin (anti-RhD) eklenmiştir. Hastaların %80 kadarı steroidlere yanıt verir, ancak bu kişilerin çoğu steroidler azaltıldıktan sonra nükseder (3). Kilo alımı, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere kortikosteroidlerin yan etki profili bazı hastalar için sorun olabilir, ancak kortikosteroidler hala genel olarak güvenli ve kolay uygulanan bir tedavidir, bu da onları uygun bir ilk seçenek haline getirir.

Dirençli veya yanıt vermeyen İT vakalarında, ikinci basamak tedavi, splenektomi veya CD20 antijenine (anti-CD20) karşı bir monoklonal antikör olan rituksimabı içerir. Birinci ve ikinci basamak tedavilere rağmen ciddi trombositopenisi ve semptomatik kanaması devam eden hastalarda “kronik refrakter İT” tanısı uygun olup, üçüncü basamak tedaviler değerlendirilir. (4)

Çalışmamızın amacı; erişkin hematoloji polikliniğimizde takip ettiğimiz İT hastalarının tedavi öncesi hemogram tetkiklerindeki sistemik inflamasyonu yansıttığı kabul edilen nötrofil-lenfosit oranları (NLO) ve trombosit-lenfosit oranlarını (PLO) saptayarak ,birinci basamak tedaviye yanıt ile olan ilişkisinin araştırılmasıdır (5–9).

Bu amaçla 01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı poliklinik ve servislerinde takip edilen İT hastalarının verilerine retrospektif olarak ulaşılmıştır. Hastane bilgi sisteminden yararlanılarak; uygulanan tedaviler, laboratuvar bulguları, demografik özellikler ve komorbiditeleri kaydedilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İT

2.1.1. Tanımı

İmmün trombositopeni (İT) eski adıyla idiyopatik trombositopenik purpura; ilk kez 'Morbus Maculosus Hemorrhagicus' adıyla P.G. Werlhof tarafından tanımlanmıştır. 1735' de, 16 yaşındaki bir kız çocuğunda bir enfeksiyondan sonra deri ve mukozalarda kanama saptanınca tanımlamıştır (10). Uluslararası çalışma grubu 2008 yılında, hastalığın immün aracılı mekanizmasını vurgulamak için 'immün' terimini tercih ederek 'idiyopatik' teriminden kaçınmaya karar vermiş ve herhangi bir bariz başlatıcı veya altta yatan neden olmadığını belirtmek için (idiyopatik yerine) 'primer' seçeneğini tercih etmiştir (11). Vakaların büyük bir kısmında kanama semptomlarının olmaması ya da çok az olması nedeniyle "Purpura" terimi uygun görülmemiştir (12).

İmmün trombositopeni (İT); trombositlere karşı gelişen otoantikorların etkisi ile ortaya çıkan, izole trombositopeni ile giden bir hastalıktır. Çocuklarda ise İT genellikle viral enfeksiyon veya aşılardan sonra ani olarak başlayan peteşi, purpura, ekimoz gibi mukokutanöz bulgularla açığa çıkan %80 oranında tedavi almadan kendiliğinden gerileyen bir hastalıktır (13). İT, yetişkinlerde asemptomatik ortaya çıkan trombositopeninin en sık sebebidir (14). Düşük trombosit sayısı nedeniyle kanama riski artmıştır(1).

İT'de trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den düşük olması tanı eşiği olarak belirlenmiştir. Batılı olmayan bazı popülasyonlarda, sağlıklı insanlarda sıklıkla 100 ve $150 \times 10^9/L$ arasındaki trombosit sayısı değerleri saptanmıştır. Belirlenen eşik seviyesi, ek klinik özellik olmaması durumunda, takip gerektirmeyen, iyi bilinen fizyolojik bir fenomen olan gebelikle ilişkili trombositopenisi olan çoğu kadının da tanıya dahil edilmesini önlemiştir (12).

İmmün trombositopeni primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak iki gruba ayrılır. Primer İT tanısı sekonder sebeplerin dışlanması ile konur (15).

2.1.2. Etyoloji ve Epidemiyoloji

Primer İT yetişkinlerde insidansı 3,3/100.000, prevelansı 9,5/100.000 saptanmıştır(16). İT çocukluk zamanında ilk pikini yapar; ikinci piki ise 65 yaş üstünde görülür ve tanı alan erkek hastaların yaşının genellikle >75 yaş olduğu saptanmıştır(17). İT prevelansı genç erişkinlerde kadın hasta prevelansı daha fazladır; ancak yaşlılarda (>65 yaş) kadın ve erkeklerde neredeyse eşittir(18). İT sıklıkla erişkinlerde kronik süreç olarak seyretmektedir, bu nedenle prevelans insidansından fazladır. İT'li hastaların 1/5 - 1/3 ünün tanı anında asemptomatik olması nedeniyle, semptomatik hastalık insidansı çok daha düşüktür(19).

Çocuklarda İT etyolojisinde viral enfeksiyonların rolünün daha fazla olması nedeniyle ilkbahardaki insidansı yaza göre iki kat daha fazla görülmektedir. Bununla birlikte, İT' ye neden olabilecek enfeksiyonların kış aylarında daha sık saptandığı görülmüştür(20).

Kanama ve enfeksiyon riskinde artış sebebiyle İT hastalarında, normal popülasyona kıyasla 1,5 kat yüksek mortalite bildirilmektedir(21). Yetişkinlerde, çocukluk dönemindeki İT'ye göre genellikle sinsi seyirli olup kronik hastalığa evrilme ihtimali daha baskındır(22).

Altta yatan nedenlere göre primer ve sekonder İT olarak ayrılır. Altında herhangi bir hastalık yatmazken ve bariz bir trombositopeni yaratacak neden yokken oluşan ve otoimmün mekanizmaların rol oynadığı haline primer; hastalık, enfeksiyon gibi nedenlerden kaynaklanan İT'ye ise sekonder İT denir. Erişkinlerde İT'nin %20 kadarı sekonder İT olarak izlenir(23).

Sekonder İT, otoimmün hastalık (romatoid artrit ya da SLE), Helikobakter pylori, HIV veya yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) benzeri altta yatan bozukluklarla alakalıdır. İT' li erişkinlerin büyük çoğunluğunda (% 80) primer İT görülür. Sekonder İT' nin patofizyolojisi ve tedavisi altta yatan bozukluğa dayanmaktadır(20).

Sekonder İT tanımlarken neden olan durum parantez içinde yazılır: 'sekonder İT (SLE ile ilişkili)' gibi. Fetal ve neonatal alloimmün trombositopenik purpura ve

transfüzyon sonrası purpura gibi bazı nadir sekonder immün trombositopeniler standart tanımlarını korumaktadırlar(12).

İT, gebelerde 1-3/10.000 görülmektedir(24). Gebelikte artış gösteren İT sıklığı, ikinci trimesterde başlayan aşamalı trombosit düşüklüğü saptanması; büyük olasılıkla hamilelik esnasında plazma hacmindeki artışa bağlı hemodilüsyondan ve artış gösteren trombosit klirensinden kaynaklanmaktadır(25).

2.1.3. Sınıflama

Yeni tanı İT tanı anından itibaren ilk 3 aylık dönemi tanımlar. Persistan İT tanımlaması tanı anından itibaren 3-6 ay süren periyodu kapsar. Bu kategori, tanıdan itibaren 3 ila 12 ay arasında tedaviyi durdurduktan sonra spontan remisyona ulaşmayan veya yanıtını sürdürmeyen hastaları içerir. Bu dönemde spontan remisyon şansı hala önemlidir, daha agresif terapötik yaklaşımların (splenektomi gibi) ertelenmesini değerlendirmeye değer kılar. "Kronik İT" terimi, 12 aydan uzun süren İT'si olan hastalar için kullanılır (26). Kronik İT erişkinlerde daha sık görülmektedir. Refrakter İT; splenektomi sonrası trombositopenik seyirli, kanama bulguları olan veya tedavi gerektiren olgular için kullanılır.

Kortikosteroid bağımlı İT ise; trombosit sayısını $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde tutmak ve/veya kanamayı önlemek için günde 5 mg / gün (veya kortikosteroid eşdeğeri) sürekli prednizon veya sık kortikosteroid ihtiyacı olması olarak tanımlanır. Remisyonda İT; Trombosit sayısının 12 ay boyunca $100 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olmasıdır(2).

Hastalığın evresi ne olursa olsun, "şiddetli" İT terimi yalnızca klinik olarak anlamlı kanaması olan hastalarda kullanılmalıdır. Bu, başvuru sırasında tedaviyi gerektirecek kadar kanama semptomlarının varlığı veya farklı bir trombosit arttırıcı ajan veya artan bir doz ile ek terapötik müdahale gerektiren yeni kanama semptomlarının ortaya çıkması ile tanımlanır. (12) Şiddetli İT, genellikle trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğunda oluşur. (2)

Kanama değerlendirmelerinde, İT hastalarına özel yüksek güvenilirlikli ölçüm araçları kullanılmıştır. Bu tür on araç belirlenmiştir; bunlardan çocuklar için Buchanan

ve yetişkinler için Page, yaygın olarak kullanılmış ve bağımsız çalışmalarda yeterli güvenilirlik göstermiştir. Buchanan Skoru ; 3 anatomik bölgede (ağız, burun kanaması ve cilt) değerlendirmeleri içeren ve 0'dan (kanama yok) 5'e (yaşamı tehdit eden veya ölümcül kanama) şeklinde 1'den 5'e kadar genel bir kanama derecelendirmesine sahiptir. İT Kanama Skalası (IBLS) olarak da bilinen Page skoru; 9 anatomik bölgede (cilt, oral, epistaksis, gastrointestinal, üriner, jinekolojik, pulmoner, intrakraniyal ve subkonjonktival) ve fizik muayene ile 2 anatomik bölgede (cilt ve ağız) kanama bulgularıyla kanama şiddetini belirler. Kanama değerlendirilmesi orta güvenilirlikli olarak Dünya Sağlık Örgütü Kanama Skoru kullanılarak da yapılabilir. (1)

Amerikan Hematoloji Derneği 2019 (ASH) İT kılavuzunda; kanama şiddetini major ve minor kanama olarak iki şekilde tanımlanmıştır. Major kanama; dört farklı kanama sınıflandırılmasına göre belirtilmiştir:

1.Dünya Sağlık Örgütünün sınıflandırılmasında evre III / IV kanamalar: Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan , orta veya ciddi derecede hemodinamik bozuklukla ilişkili kanama durumu , santral sinir sistemi kanamaları ve fetal kanamalar.

2. Buchanan skorunda şiddetli derece kanama: Acil tıbbi müdahale gerektiren mukozal ve/veya şüpheli iç organ kanaması, dokümente olan intraserebral kanama veya herhangi bölgede fatal kanama.

3.Bolton-Maggs ve Moon skorunda "majör kanama": Hastaneye yatış ve/veya kan transfüzyonu ihtiyacı olan kanama atakları, yani ciddi şekilde yaşam kalitesini etkileyen semptomların saptandığı kanamalar.

4. İT kanama skalasına (IBLS) göre derece iki veya üstü: Ciltte; 5 den fazla sayıda, >2 cm ebatında hematoma ve/veya yaygın peteşi saptanması. Oral mukozada; birden çok kanama odağı ve/veya 5 dakikadan fazla süren süren diş eti kanaması saptanması. 5 dakikadan fazla süren burun kanaması saptanması. Ciddi gastrointestinal kanama saptanması. Makroskopik hematüri var olması. Normal menstrasyon kanamalarından daha fazla kanama saptanması. Pulmoner kanama saptanması. İntraserebral kanama saptanması. (27)

Minör kanama ise majör kanama kriterlerini karşılamayan herhangi bir kanama olması olarak tanımlanmıştır.(2)

Tablo 1: 2019 ASH Kılavuzundaki İTP Terimlerinin Tanımı

Kortikosteroid bağımlı: Güvenli trombosit sayısını sürdürmek ve / veya kanamayı önlemek için günde >5 mg (veya kortikosteroid eşdeğeri) sürekli prednizon ihtiyacı veya sık kortikosteroid ihtiyacı olması.
Durağan yanıt: Trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde olması ve 6 ay içinde bazalin en az iki katına çıkmış olmasıdır.
Erken yanıt: Trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde olması ve 1 hafta içinde bazalin en az iki katına çıkmış olmasıdır.
Başlangıç yanıt: Trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde olması ve 1 ay içinde bazalin en az iki katına çıkmış olmasıdır.
Majör kanama: WHO III / IV kanama, Buchanan şiddetli derece, Bolton-Maggs ve Moon "majör kanama", IBLS derece 2 veya üstü, yaşamı tehdit edici veya intraserebral kanama olmasıdır.
Minör kanama: Majör kanama kriterlerini karşılamayan herhangi bir kanama olmasıdır
Yeni tanı İT: 3 aydır İT tanısı olması
Persistan İT: 3-12 aydır İT tanısı olması
Kronik İT: 12 ay veya daha fazla süren İT tanısı olması
Remisyon : Trombosit sayısının 12 ay boyunca $100 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olması

2.1.4. Patofizyoloji

İT patofizyolojisi antiplatelet antikor, megakaryopoezdeki bozulmuş üretim ve T-lenfositlerin yarattığı trombosit yıkımı gibi sebeplerle açıklanmakla birlikte gün geçtikçe yeni bilgiler, mekanizmaları aydınlatmaktadır (28). İT'li yetişkinlerin büyük bölümünde (% 80) primer İT saptanır. Sekonder İT' nin ve patofizyolojisi ve tedavisi genellikle altta yatan bozukluk ile ilgilidir.(20)

Trombosit yüzeyinde sıklıkla bulunan antijenler Glikoprotein IIb/IIIa ve Ib/IX antijenleridir. Trombositlere karşı gelişen antikorlar da sıklıkla bu antijenlere karşı meydana gelir. Antiplatelet antikolarla kaplanan trombositler dalakta ve karaciğerde dentritik hücre ve makrofajlarca yıkıma uğrar(29). Ayrıca, megakaryositlere otoantikor bağlanması bunların olgunlaşmasını engelleyebilir veya yıkımlarına yol açabilir ve trombopoezi yönlendiren trombopoetin (TPO), trombosit sayısını

normalleştiremez. Aslında, İT'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde, TPO seviyeleri azalmış ya da normal görülür ve TPO fonksiyonu azalmıştır.(30) Tedavide splenektominin etkinliğini dalaktaki fagositoz açıklamaktadır. Trombosit yıkımında karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümlerinin de rol alması, İT'nin splenektomi sonrası neden devam edebileceğini veya tekrarlayabileceğini açıklamaya yardımcıdır. Trombosit otoantikorları, trombosit membranındaki reseptörlere bağlanıp adezyon veya agregasyonunu engelleyerek trombositopeniye ek olarak kanamaya yatkınlığı da artırır (örn; GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanarak edinilmiş Glanzmann trombositopenisine neden olur)(18).

Tüm İT hastalarında B lenfositlerine karşı olan tedavi ile (örn; kortikosteroid ve rituksimab) trombosit sayısında yeterli artış sağlanamayabilir; bu da İT patofizyolojisinde B lenfositlerden bağımsız mekanizmaların var olduğunu düşündürür. Ayrıca İT' de T lenfositlerde anormallikler, özellikle aktive edici ve düzenleyici T lenfositleri arasında dengesizlik saptanmıştır. T lenfositlerin trombositlere ve megakaryositlere karşı doğrudan toksisitesi de saptanmıştır(31).

Antiplatelet antikorları olmayan bazı hastalarda trombosit yıkımına neden olan anormal T hücreleri bulunurken diğer hastalarda sorun, otoantikör üretimine neden olan T hücresi düzensizliğidir. İT'li bazı hastalarda; trombositleri doğrudan parçalayabilen ve kemik iliğinde birikebilen, potansiyel olarak trombosit üretimini bozabilen sitotoksik CD8+ T hücreleri bulunmuştur. Ek olarak, İT'si olan hastalarda düzenleyici T-hücre popülasyonlarında azalma, anormal sitokin profilleri ve değiştirilmiş bir T helper 1/T helper 2 dengesi mevcuttur(18).

Bazı İT hastaları, öncesinde geçirilmiş viral veya daha az sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilendirilir. Viral antijenlere karşı gelişen antikorlar, normal trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyona girebilir. Bu mekanizma ile; HIV, HCV, sitomegalovirüs (CMV) ve varisella-zoster virüsü (VZV) ile enfeksiyonun sekonder İT' ye sebep olduğu ileri sürülmüştür(32).

İT; Antifosfolipid Sendromu, Evans Sendromu, SLE, hematopoetik hücre transplantasyonu, KLL, CVID ve lenfoproliferatif bozukluklarda da oluşabilir. Bu tip immün değişikliklerin, reaktif antikorların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir(33).

Birçok ülkede H. pylori eradikasyonundan sonra İT hastalarında trombosit sayısı artış göstermiştir. H. pylori ile ilişkili İT'nin gelişimi, birçok faktöre bağlı görünmektedir. Bunlar arasında, H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili bir konakçı bağışıklık tepkisi olan immünsupresif FcyRIIB sinyalinin monositlerin/makrofajların inhibisyonu yoluyla Fcy reseptör dengesinin sağlanması; anti-trombosit otoimmün yanıtı başlatan ve sürdüren anahtar mekanizmadır(34).

2.1.5. Klinik ve Laboratuvar

Klinikte en önemli bulgu trombositopeniye bağlı kanamadır. Çocuklarda enfeksiyonun prodrom döneminin ardından peteşi, purpura gibi kanama bulguları görülürken erişkinde rastlantısal olarak verilen bir kan sayımı örneği sırasında ortaya çıkar(35). Yeni tanı alan erişkin hastaların %20-30'u ve kronik hastaların %30-40'ı semptomsuz olarak yaşamını sürdürür(36).

Kanamalar; ağız-burun mukozası (ıslak peteşiler), ürogenital, intrakranial bölgelerde; peteşiler halinde ya da travmayla kolayca ortaya çıkan hematomlar gibi çeşitli şekillerde karşımıza çıkar (37). İT' de düz ve palpable olmayan peteşi görülür. Ayakta olan hastalarda bacaklarda, yatan hastalar için sakral bölgede, daha az oranda gövde ve kollarda izlenir. Peteşilerin birleşimiyle purpura oluşur, deride gelişen purpuraya ise kuru purpura denir. Ağız mukozası gibi müköz membranlarda saptanan kanamalı döküntülere ise ıslak peteşi denir. Islak peteşi saptanması, kanamanın ciddi olabileceğini gösteren prognostik gösterge olarak kabul edilir (38).

Kanamaların spontan süreçlerde ortaya çıkması trombosit sayısının genelde $30 \times 10^9/L$ altına düştüğünde görülürken; hemorajik büller, kafa için kanamalar ve sindirim yolu kanamalarının ortaya çıkması $10 \times 10^9/L$ sınırının altına kendini gösterir (28).

İT için önemli olan hastaların hangisinin tedaviye ihtiyaç duyacağını saptamaktır, zira prognozu belirleyen tek işaret trombosit sayısı değildir. Kanamaların predikte edilebilir olması İT hastalarının tedavisini kolaylaştırmanın yanında mortalite ve morbiditesini azaltmak açısından önemlidir. İT hastalarında yapılan risk faktörlerini değerlendiren bir çalışmada Melboucy-Belkhir ve Ark. İntrakranial hemorajisi olan

hastaların 27,5 kat hayatı tehdit eden kanamayla karşılaşma ihtimali olduğunu ortaya koymuştur(39). Kanama riskini; trombositopeninin derecesi ($< 20 \times 10^9/L$), kanama öyküsünün varlığı, nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID'lerin) kullanımı, ve ileri yaş ve kronik İT artırmaktadır.

Yorgunluk ve halsizlik, İT hastalarının yaygın semptomlarından. Genellikle trombositopeni ile ilişkilidir, sadece trombosit sayısı hafifçe düştüğünde bile görülebilir. İT hastalarındaki yorgunluğun nedenleri tam olarak saptanamamıştır. Hastanın ek hastalıklarının (örn. SLE, hipotiroidizm), aktivite kısıtlamalarının, tıbbi tedavilerin yan etkilerinin, yüksek stres seviyesi, ileri yaş, otonomik disfonksiyon ve / veya proinflamatuar sitokinlerin neden olabileceği düşünülmektedir(40).

2.1.6. Tanı

İT tanısı bir dışlayıcı tanıdır. Sekonder trombositopeni nedenleri dışlandığında eritrositer ve lökositler bir bozukluk görülmezken ortaya çıkan bir trombositopeni varlığı tanı koydurur(41). Hastalarda trombositopeninin kati olduğunu göstermek ve psödotrombositopeniyi dışlamak için periferik yayma ile değerlendirme yapılmalıdır(42).

İT'li hastalarda kanama görülebilmesi nedeniyle demir eksikliği anemisi görülebilir ve buna bağlı periferik yaymada poikilositoz, hipokromik mikrositik eritrositler saptanabilir. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ dan az saptanır. Trombositlerde anizositoz ve izole trombositopeni görülür. İT' de karakteristik olarak diğer hücre dizilerinde bulgu görülmez. Pıhtılaşma parametreleri de normal saptanır. Başka hücre serilerinde anormal bulgular varlığında diğer trombositopeni ile ilişkili sebeplerin araştırılması gerekir(43).

Tanı aşamasında ya da İT'nin izleminde diğer hematolojik hastalıkları düşündürecek bulguları olan hastalara kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki ya da splenektomi planlanan olgulara kemik iliği incelemesi yapılabilir. Kemik iliği normoselüler saptanır. Megakaryositler normal veya artmış olabilir, bazı olgularda ise azalmıştır. Megakaryositlerden trombosit oluşumu görülmez. Tek nükleuslu, büyük ve immatür megakaryositler görülür(44).

Periferik yaymada şistosit görülmesi trombotik mikroanjiopatiji, çok sayıda dev veya küçük trombositler görülmesi ise kalıtsal bir trombositopeniyi gösterebilir. Trombositopenisi olan hastaların değerlendirilmesinde ikinci adım, trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom (TTP/HÜS) gibi trombosit mikroanjiopatilerin tanı olasılığını düşünmektir. Bu tanıları saptamak, hem acil müdahale hem de plazma aferezi gibi özellikli tedavi ihtiyaçları nedeniyle önem taşır. Sonraki adım, hastalarda enfeksiyon veya ilaç ilişkili trombositopeni ve hipersplenizm araştırılmaktır.

Bu adımlar tamamlandıktan sonra, altta yatan herhangi bir sebep yokluğunda immün trombositopeni düşünülmelidir. İT' de tanı sekonder trombositopeni nedenlerinin ekartasyonu ile konur. Tanıyı koyduracak özel bir test yoktur(42).

Lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, ANA saptanması prognostik açıdan önem taşır çünkü pozitif saptanan hastalarda tromboz yaygın görülür. Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorları incelenerek, bulgu varlığında tedavi edilmelidir. İT düşünülen yetişkinlerde HIV ve HCV enfeksiyonları için rutin serolojik değerlendirme yapılmalıdır. Rituximab başlanması planlanıyorsa, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B çekirdek antikorunu (anti-HBc) bakılarak kontrol edilmelidir. Coombs pozitifliği, retikülosit sayımı, otoimmün hemolitik anemi birlikteliği var ise Evans Sendromu açısından değerlendirilmelidir. GP Ib ve IIb / IIIa ya karşı otoantikorlar, hastaların % 60-80' inde görülebilir. Trombosit antikorlarına bakılması rutin değerlendirilmede önerilmez. Atipik bulguları olan hastalar için, trombosit antikorlarının tespit edilmesi İT tanısının doğrulanmasına yardım edebilir veya ayırıcı tanıda kullanılabilir (31).

2.1.7. Tedavi

İT'de tedavi amacı, hastadan hastaya değişmekle beraber, varsa mevcut kanamanın durdurulması ve ileride oluşabilecek ciddi bir kanamanın önlenebileceği trombosit sayılarına erişmektir. Hastanın yaşı, trombosit sayısı, eşlik eden hastalıkları gibi tüm faktörler değerlendirilerek tedavi kararı verilmeli ve minimum zararlar en düşük mortalite ve en yüksek yaşam konforu sağlanması amaçlanmalıdır. Belirgin bir trombosit seviyesi sınırı konmamakla beraber 20-30x10⁹/L seviyesinin üstü değerlere

ulaşmak majör kanama riskini aza indirmek açısından önemlidir(45). Bu seviyenin altında olanlar ya da üstünde olup kanaması olanlar için tedavi uygulanmalıdır.

Sekonder İT, primer İT dışındaki tüm immün aracılı trombositopeni biçimlerini kapsar. Altta yatan bir hastalığa veya ilaca maruz kalmaya bağlı trombositopenileri tanımlar. Devam eden bir tıbbi duruma sekonder trombositopeniler için tedavi genellikle altta yatan hastalığa yöneliktir. Örnek olarak ilaca bağlı İT, genellikle, tetikleyici ilacın kesilmesinden sonra hızla düzelir ve çoğu ciddi vaka, primer İT'de sıklıkla kullanılan immünomodölasyon uygulamasının aksine, başlangıç tedavisi olarak tek başına trombosit transfüzyonu ile kontrol altına alınabilir. Helikobakter Piloni enfeksiyonuna sekonder veya onunla ilişkili vakalar için, bazı ölkelerde enfeksiyonun yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bakterinin eradikasyonundan sonra ilişkili trombositopenin tamamen düzeldiği gösterilmiştir(12).

Yol gösterici ilkeler, hastalığın ciddiyeti ve kanama riski göz önünde bulundurularak İT tedavisi için akılcı bir yaklaşım sağlar. Tedavinin ne zaman gerekli olduğuna ve ne zaman güvenli bir şekilde durdurulabileceğine karar verilmesi , kronik İT'li hastalar için en düşük dozda en az toksik tedavinin kullanılması , İT'nin acil tedavisinde kombine tedavi düşünölmesi ve erken agresif tedavinin kalıcı trombosit sayısı yanıtlarıyla sonuçlanabileceği yol gösterici ilkeler olarak düşünölmelidir(1).

Yeni tanı İT hastalarında birinci basamak tedavide 3 ana ajan grubu bulunur:

2.1.7.1. Kortikosteroidler

Başlıca etkileri trombosit yıkımının fagositik etkileri azaltmak, trombopoetik yolağın inhibisyonunu engellemek ve immün sistemin etkinliğini azaltmak olup bunun yanında trombosit sayısından bağımsız olarak kanama ihtimalini de kan damarlarını doğrudan etkileyerek azaltır(46). Herhangi bir kontrendikasyon olmadığı durumlarda ve hızlı bir trombosit yükselişi gerekmiyorsa ilk tercih edilen ajanlardır. Tedaviye yanıt %80 düzeyinde olsa da bu tedaviyle uzun süre remisyon şansı %10-25 aralığındadır(3). Kortikosteroid tedavisinin en önemli negatif yönü ise hipertansiyon, hiperglisemi, uyku ve duygu durum bozuklukları, dispepsi, ülser oluşumu, glokom,

miyopati, osteoporoz ve ruhsal durumda değişiklikler gibi yan etkiler nedeniyle hastanın yakından izlenmesinin gerekliliğidir(23).

2019 ICR (Uluslararası Konsensus Raporu) rehberinde; başlangıç tedavisi olarak, tercihen iki hafta, maksimum üç hafta boyunca 1 mg/kg (maksimum doz 80 mg) prednizolon veya 4 gün 40 mg/gün deksametazon) önerilir. Tedavi üç defaya kadar tekrarlanabilir. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ üzerine ulaşınca doz azaltılmaya başlanır. Bu dönemde trombosit sayısında düşüş olsa dahi 6-8 hafta içinde kortikosteroidin kesilmesi hedeflenmelidir. Başlangıç tedavisine iki hafta içinde yanıt vermeyen hastalarda doz azaltılarak hızlıca kesilmelidir. Bazı hastalar sürekli düşük doz kortikosteroid tedavisinden yarar görse de (örn. ≤ 5 mg/gün) uzun süreli steroid tedavisinden kaçınılmalıdır; bu tedavi hastaların ihtiyaçlarına ve önceki aldığı tedaviler göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir(47).

Prednizon ve deksametazon etkinliği hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Prednizon ile yüksek doz deksametazon etkinliğini karşılaştırıldığı bir meta-analizde; hastalarda trombosit sayısı yanıtında 6 ay boyunca fark saptanmamıştır fakat yüksek doz deksametazon kullananlarda, ek bir toksisite olmaksızın, trombosit sayısında daha hızlı artış saptanmıştır(48). Cushingoid değişiklikler, deksametazon tedavisinde prednizonda olduğu kadar sık görülmemektedir; fakat tedavi seçimi hekimin kararına bırakılmalıdır(31). Herpes virüsünün reaktivasyon riskini azaltmak için kortikosteroid ile birlikte asiklovir başlanması önerilir(48).

Steroid direnç saptanan hastalarda, tedavi etkinliğini arttırmak için ek olarak Rho (D) immünoglobulin (anti-RhD) veya İVİG kullanılabilir. İlave olarak; bu tedaviler, kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir. Ayrıca İVİG, şiddetli ve aktif kanama durumunda trombosit sayısının hızlı şekilde yükseltmesi için kullanılır(4).

2.1.7.2. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)

İVİG tedavisi birçok immün aracılı hastalıktaki gibi İT için de etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olup mekanizması tümüyle aydınlatılamamıştır. Makrofaj hücrelerin üzerindeki Fc reseptörlere bağlanıp onları doyurarak trombosit klirensinin

engellenmesi ve otoreaktif antikorların eliminasyonu, üzerinde en çok durulan etkileridir(49).

İVİG tedavisi 2 gün boyunca 1g/kg/gün ya da 5 gün boyunca 400mg/kg/gün olarak uygulanmaktadır. Hayatı tehdit eden kanamalarda ya da acil cerrahi girişim gerekliliğinde İVİG tercih edilen tedavidir; zira etkisi hızlı başlar fakat kısa sürelidir. Kortikosteroidlere oranla daha etkin tedavi sağladığına dair çalışmalar mevcuttur(50). Yan etkileri genellikle hafiftir ve tolere edilebilir fakat zaman zaman anafilaksiye, böbrek ve akciğer yetmezliğine yol açabilir. Maliyeti yüksek bir tedavi seçeneğidir. Kortikosteroid başlanan hastalarda etkinliği artırmak için ikinci bir ajan olarak da kullanılabilir(4).

Şiddetli kanama varlığında ve hayatı tehdit eden durumlarda, trombosit sayısının acilen artırılması gerektiğinde iv. kortikosteroidler ve İVİG dahil olmak üzere başlangıç tedavileri kombine şekilde kullanılmalıdır. Trombosit transfüzyonları, hayatı tehdit eden kanama durumlarında, özellikle intraserebral kanamalarda verilebilmektedir. Halihazırda kortikosteroid kullanan bir hastada hayatı tehdit eden kanama varlığında, İVİG ve trombosit transfüzyonuna yanıt sağlanamazsa TPO-RA (trombopoetin reseptör agonistleri) kullanımı akla gelmelidir. Ek tedavi olarak; anti-D, vinkristin veya vinblastin, diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde antifibrinolitik ilaçlar önerilmektedir. Nadiren acil splenektomi ihtiyacı olmaktadır (48).

İT hastalarında acil durumlar dışında trombosit süspansiyonları verilmemelidir çünkü otoantikorların verilen trombositleri hızlıca parçaladığı bilinmektedir(51).

2.1.7.3. Anti-D Tedavisi

Otoantikora bağlı trombositlerin yıkımını fagositik sistem üzerinden baskılayarak engeller(52). Rh+ ve splenektomi yapılmamış ve direkt antiglobulin testi negatif olan hastalarda steroid kullanımı kontrendikeyse kullanılabilir ya da düşük dozda steroid tedavisi gerekiyorsa adjuvan olarak tedavi rejimine eklenebilir. 50-70 µg/gün ilk tedavi dozudur ve çeşitli duyarlılık reaksiyonları yapması nedeniyle premedikasyon sonrasında kullanımı uygundur. Bunun yanı sıra akut böbrek

yetmezliği, dissemine intravasküler koagölasyon gibi ciddi tablolara yol açabilmektedir(53).

2.1.7.4. İkinci ve Üçüncü Basamak Tedavi Seçenekleri

Dirençli veya yanıt vermeyen İT vakalarında, ikinci basamak tedavi, splenektomi veya CD20 antijenine (anti-CD20) karşı bir monoklonal antikor olan rituksimabı içerir. Birinci ve ikinci basamak tedavilere rağmen ciddi trombositopenisi ve semptomatik kanaması devam eden hastalarda “kronik refrakter İT” tanısı uygun olup, üçüncü basamak tedaviler değerlendirilir. Bu hastalar, sadece şiddetli kanama riski altındaysa tedavi edilir. Bu hastaların birçoğu prednizon ile yeniden tedavi edilir, ancak birçok yan etki nedeniyle uzun süreli kortikosteroid kullanımı tolere edemez. Son yıllarda birçok yeni ilacın piyasaya sürölmesi, kronik refrakter İT için tedavi seçeneklerini genişletmiştir. Ayrıca çocuklar ve hamile hastalar gibi splenektominin kontrendike olduğu veya daha yüksek risk taşıdığı gruplarda bu ilaçlar bir alternatif olabilir. Çalışmalar halen devam etmektedir; ancak azatioprin, siklofosamid, siklosporin A, danazol, dapson, mikofenolat mofetil, vinblastin, vinkristin ve trombopoietin reseptör agonisti (TPO-RA) ilaçları eltrombopag ve romiplostim ile tedaviden sonra trombosit yanıtı olduğuuna dair kanıtlar vardır(4).

2.1.7.5. Splenektomi

T ve B hücrelerin aktivasyonu yanı sıra trombositlerin yıkımının primer gerçekleştiği organ olmasından dolayı, trombosit sayısının artırılması için splenektomi en etkin yöntemdir. %60 tam remisyon elde edilir, yalnız cerrahi girişimden kaynaklı komplikasyonların da oluşma ihtimali tedavi tercihi olarak birinci sırada gelmesini engellemektedir(30).

İlk basamak tedavilere yanıt alınamayan ve uzun süreli kür istenen olgularda splenektomi tercih edilebilir ancak bu hastalarda 6 ay-1 yıl içerisinde spontan remisyon olabileceği hatırd tutularak cerrahi girişimin ileri tarihlere ertelenmesi, gereksiz cerrahi girişimlerin önüne geçebilmektedir(54). Splenektomi yapılmış İT’li hastalarda başlangıçta %90’a varan tedaviye yanıt saptanmıştır ama bu oran spontan remisyonu da içerebilmektedir.

Hastaların %78'inde 10 yıl, %67'sinde ise 20 yıllık nüks olmadan seyretmiştir. Hastaların %19'unda splenektomiye tam yanıt saptanmamıştır; fakat bazı hastalarda hemostazı sağlayacak trombosit sayısına yine de ulaşılmıştır. Hastalar splenektomi sonrası uzun vadeli riskler (tromboz, enfeksiyon ve artmış kanser riski) hakkında bilgilendirilmeli ve hastalara riskleri hafifletmeye yönelik tavsiyelere uymaları için eğitim verilmedir (48).

Kapsüllü bakterileri (streptokokkus pneumoniae, neisseria meningitidis , haemophilus influenza vb.) parçalayan IgM antikorlarının yapım yeri olan dalağın alınması sonrasında bu bakterilerin enfeksiyon riski artar. Bu sebeple işlemden en az 4 hafta önce, acil operasyona alınması planlanıyorsa ise işlemden 2 hafta sonra hasta pnömokok, meningokok ve haemophilus influenzae'ye karşı aşılanmalı ve operasyon sonrasında beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrar yapılmalıdır(55).

Splenektomi tedavisine olumlu yanıt vereceğini düşündüren tek parametre hastanın yaşının daha genç olmasıdır, ama splenektominin etkili olduğu belirli bir yaş sınırı belirlenmemiştir(56).

2.2. Nötrofil-Lenfosit ve Trombosit-Lenfosit Oranlarının İnflamatuvar Belirteç Olarak Kullanımı

Tam kan sayımı hücre parametreleri, yaygın olarak kullanılan spesifik olmayan sistemik inflamasyon belirteçleridir. Nötrofiller enfeksiyon sırasında ilk savunma hattı olsa da, artan nötrofil sayısı ateroskleroz, otoimmün hastalık ve kanser gibi birçok durumda spesifik olmayan inflamasyonu da gösterir. Lenfosit sayısı, yeni enfeksiyonları önlemek ve tümör hücrelerine yanıt vermek için üretilen spesifik bağışıklığı yansıtır ve konakçı bağışıklık yeterliliğini temsil eder. Bu nedenle, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), iki karşıt fakat tamamlayıcı yolun dengesini sağlar. Trombositlerin hemostazda önemli bir rolü vardır. Aktive edilmiş trombositler; inflamasyon, bağışıklık ve tümör büyümesi gibi kanın pıhtılaşmasının ötesinde birçok süreci etkileyen çok sayıda maddeyi salgılar (57).

Hem nötrofil-lenfosit oranı (NLO) hem de trombosit-lenfosit oranı (PLO) dolaylı olarak bir hastanın inflamatuvar durumunu yansıtır. NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanırken, PLO, trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. (58) Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranının (PLO), birkaç otoimmün ve otoimmün olmayan hastalığın varlığı ve ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir.(59) Son yıllarda; NLO ve PLO, kardiyak durumlar, katı tümörler, sepsis, pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi çeşitli bozukluklarda prognostik belirteçler olarak kullanabileceği doğrulanmıştır(58).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışmamız 01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Hematoloji servis ve polikliniklerinde ayaktan ve yatarak takip ve tedavisi yapılan hastalar içerisinde, daha önce başka bir merkezde tedavi uygulanmamış ve merkezimizde başlangıç tedavisi olarak steroid tedavisi verilen 114 İT hastasının verileri analiz edilerek gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları üniversite etik kurulu ve kurum izinleri alınarak hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak taranmış ve hastaların verileri analiz için kaydedilmiştir. Hastaların dosyalarından cinsiyeti, yaşları, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, tam kan sayımı parametreleri (Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı), aldıkları tedavi şekli, tedavi süreleri ve kortikosteroid tedavisi sonrası trombosit sayıları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların şikayetleri asemptomatik, minör kanama ve majör kanama olarak sınıflandırıldı. Sınıflandırmada kılavuz olarak 2019 ASH İmmün Trombositopeni Kılavuzu referans alındı. Asemptomatik hastalar kanama bulgusu görülmeyen hastalar, majör kanama ise WHO III / IV kanama, Buchanan şiddetli derece, Bolton-Maggs ve Moon "majör kanama", IBLIS derece 2 veya üstü, yaşamı tehdit edici veya intraserebral kanaması olan hastalar, minör kanama ise majör kanama harici kanama bulguları saptanan hastalar olarak tanımlandı.

İmmün trombositopeni tanımları ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de 2019 ASH İmmün Trombositopeni Kılavuzu referans alındı. Kılavuza göre; yeni tanı İT tanıdan itibaren ilk 3 aylık dönemi, persistan İT tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen olguları kapsamakta. Kronik İT ise 12 ay ya da daha fazla süren İT olguları için tanımlandı. Kortikosteroid bağımlı immün trombositopeni; trombosit sayısını $30 \times 10^9/L$ nin üzerinde tutmak ve/veya kanamayı önlemek için günde 5 mg / gün (veya kortikosteroid eşdeğeri) sürekli prednizon ihtiyacı ya da sık

kortikosteroid ihtiyacı olması olarak tanımlandı. Remisyonda İT ise, trombosit sayısının bir yıl boyunca $100 \times 10^9/L$ nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı.

Erken yanıtın tanımı; trombosit sayısının 1 hafta içinde $30 \times 10^9/L$ üzerinde ve bazalin en az iki katına çıkmış olmasıdır. Başlangıç yanıtının tanımı; 1 ay içerisinde trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde ve bazalin en az iki katına çıkmış olmasıdır. Devamlı yanıtın tanımı ; 6 ay içinde trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde olması ve bazalin en az iki katına çıkmış olmasıdır. Remisyon tanımı ise trombosit sayısının 1 yıl boyunca $100 \times 10^9/L$ in üzerinde olmasıdır(2).

Çalışmada remisyonda , erken yanıtı , başlangıç yanıtı , devamlı yanıtı olanlar kortikosteroid tedavisine yanıtı olarak değerlendirilirken; kortikosteroid bağımlı ve refrakter olanlar ise tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırma evreni 01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Hematoloji poliklinik ve servislerine başvuran 18 yaş ve üzerindeki İT tanısı almış, daha önce tedavi almamış hastalardan oluşmaktadır. Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 114'tür. Çalışmada kriterlere uyan hastaların hepsi çalışmaya katılmış olup, kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşmıştır.

Hastaların cinsiyetleri, yaşları, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, tam kan sayımı parametreleri (Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı), aldıkları tedavi şekli , tedavi süreleri ve kortikosteroid tedavisi sonrası trombosit sayıları elektronik bilgi sisteminden kaydedildi. Başvuru şikayetlerine göre asemptomatik, minör kanama ve majör kanama şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların İT' ye ek olarak eşlik eden hastalıkları araştırıldı ve otoimmün hastalığı olanlarla olmayanların kortikosteroid tedavisine yanıtları karşılaştırıldı. Tandan sonra geçen sürelerine göre hastalar yeni tanı İT, persistent İT ve kronik İT şeklinde sınıflandırıldı. Tedavi yanıtına göre; erken yanıtı, başlangıç yanıtı, devamlı yanıtı olanlar kortikosteroid tedavisine yanıtı ancak kortikosteroid bağımlı ve refrakter olanlar tedaviye yanıtı olarak sınıflandırıldı.

Hastaların cinsiyetinin, yaşlarının, tam kan sayımı parametrelerinin (Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı), aldıkları kortikosteroid tedavi yanıtına etkisi olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca hastaların kortikosteroid tedavisine başlangıç tam kan sayımı değerleri ile nötrofil lenfosit oranları(NLO) ve trombosit lenfosit oranları (PLO) hesaplanarak, kortikosteroid tedavisine yanıt ile ilişkisi hesaplandı.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışmamız çözümleyici (analitik) tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırma kapsamında ilgili kliniklere ait 01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasındaki hasta verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize katılmış ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların; yaş cinsiyet, eşlik eden hastalık, uygulanan tedaviler, steroid tedavine yanıtları, hemogram parametreleri, NLO, TLO parametreleri kaydedilmiş olup NLO ve TLO' nun steroid cevabına yanıt ile ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Hematoloji poliklinik ve servislerine başvuran İT tanısı almış 18 yaş üzeri; demografik, klinik, laboratuvar ve aldığı tedavi protokollerine ulaşılan hastalar çalışmaya dahil edilmiş; 18 yaş altı, daha önce başka bir merkezde tanı almış ve tedavi uygulanmış, dosyaları yetersiz olan ve bilgilerine ulaşılamayan çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. İstatistik Yöntemleri

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, minimum -maksimum değerleri,

ortalama ve standart sapma) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki kare analizi ile incelendi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisi araştırılırken bağımlı değişken kategorik olduğu için lojistik regresyon uygulandı.

3.6.Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır.

3.7. Araştırmanın Etik Yönü

Bu tez çalışması 20/04/2022 tarihinde 2022/08 karar numarası ile Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakóltesi (ZBEÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Olguların Özellikleri

01.01.2011-01.01.2022 tarihleri arasında İT tanılı, 18 yaş üstü Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Hematoloji poliklinik ve servislerine başvuran 212 hasta saptandı. Başka bir merkezde tanı almış ve tedavi uygulanmış 73; dosyaları yetersiz olan ve bilgilerine ulaşılamayan 25 hasta saptandı, bu hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Araştırmaya 114 İT hastası dahil edildi. Hastaların 75'i (% 65,8) kadın, 39' u (% 34,2) erkekti. Hastaların yaş ortalamalarının $57,48 \pm 18,50$ olduğu görüldü. Hastaların %11,4'ünün otoimmün hastalığı olduğu görüldü; bu hastaların otoimmün hastalık olarak %53,84' ünde kronik tiroidit, %23,07'sinde gut, %15,3'inde romatoid artrit saptandı.

Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde, %54,4'ünün asemptomatik, %35,1' inde minör kanama, %10,5'unda majör kanama saptandığı görüldü.

Hastaların tanı süreleri incelendiğinde, %57'sinin kronik, %33,3'ünün remisyon, %2,6'sının persistan, %7'sinin yeni olduğu görüldü.

Hastaların tedavi yanıtları incelendiğinde, %40,4'ünün refrakter, %15,8'inin kortikosteroid bağımlı-yanıtsız, %35,1'inin remisyon-yanıtlı, %1,8'inin başlangıç yanıt, %3,5'inin devamlı yanıt, %3,5'inin erken yanıt olduğu görüldü.

Tablo 2: Olguların Genel Özellikleri

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Kadın	75	65,8
	Erkek	39	34,2
Otoimmün Hastalık	Yok	101	88,6
	Var	13	11,4
Kanama	Asemptomatik	62	54,4
	Minör Kanama	40	35,1
	Major Kanama	12	10,5
Tanı Süresi	Kronik	65	57,0
	Remisyon	38	33,3
	Persistan	3	2,6
	Yeni	8	7,0
Yanıt	Refrakter (Yanıtsız)	46	40,4
	Kortikosteroid Bağımlı-Yanıtsız	18	15,8
	Remisyon-Yanıtlı	40	35,1
	Başlangıç Yanıt	2	1,8
	Devamlı Yanıt	4	3,5
	Erken Yanıt	4	3,5
Toplam		114	100,0

Hastaların %43.9 (50)'ünün steroid tedavisine yanıt verdiği görüldü.

Tablo 3: Hastaların Kortikosteroid Tedavisine Yanıtı

Değişkenler		n	%
Tedaviye Yanıt	Yanıtsız	64	56,1
	Yanıtlı	50	43,9
Toplam		114	100,0

4.2. Klinik Özelliklerin Dağılımı ve Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar

Hastaların cinsiyet, otoimmün hastalık durumu ve kanama durumu ile tedaviye yanıt durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 4: Hastaların Klinik Özelliklerin Dağılımı ve Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkları

Değişkenler		Tedaviye Yanıt				X2	p
		Yanıtsız		Yanıtlı			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	45	70,3	30	60,0	1,326	0,249
	Erkek	19	29,7	20	40,0		
Otoimmün Hastalık	Yok	60	93,8	41	82,0	3,836	0,074
	Var	4	6,3	9	18,0		
Kanama	Aseptomatik	39	60,9	23	46,0	2,548	0,280
	Minör Kanama	19	29,7	21	42,0		
	Major Kanama	6	9,4	6	12,0		
Tanı Süresi	Kronik	63	98,4	2	4,0	103,420	0,000*
	Remisyon	0	0,0	38	76,0		
	Persistan	1	1,6	2	4,0		
	Yeni	0	0,0	8	16,0		
Toplam		64	100,0	50	100,0		

* $p<0,05$

Hastaların yaş ortalamalarının $57,48\pm18,50$ olduğu görüldü.

Hastaların Lökosit değerlerinin ortalama $8711,40\pm3752,07$ olduğu; Nötrofil değerlerinin ortalama $6038,71\pm3387,01$ olduğu; Lenfosit değerlerinin ortalama $1943,86\pm995,57$ olduğu; Trombosit değerlerinin ortalama $15657,89\pm12691,60$ olduğu; Trombosit/Lenfosit oranlarının ortalama $10,37\pm11,21$ olduğu; Nötrofil/Lenfosit oranlarının ortalama $4,86\pm7,82$ olduğu görüldü.

Tablo 5: Hastaların Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, NLO, PLO Değerleri

	Min	Maks	Ortalama	Standart Sapma
Lökosit	2200,00	21300,00	8711,40	3752,07
Nötrofil	12,90	19400,00	6038,71	3387,01
Lenfosit	100,00	6500,00	1943,86	995,57
Trombosit	2000,00	65000,00	15657,89	12691,60
Trombosit/Lenfosit Oranı	0,95	65,00	10,37	11,21
Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,01	58,00	4,86	7,82

Hastaların tedavi yanıt durumlarına etki eden faktörleri belirleyebilmek için regresyon analizi yapıldı. Yapılan regresyon analizinde bağımlı değişken kategorik olduğu için lojistik regresyon kullanıldı. Kurulan modelde LR değeri olabilirlik oranını vermekte ve ilgili değere ait olasılık değerinin anlamlı olması beklenildi. Kurulan modelde LR istatistiği yani modelin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Buna göre; katılımcıların Trombosit/Lenfosit Oranlarının ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının hastaların tedavi yanıt durumlarına etki etmediği görüldü.

Tablo 6: NLO ve PLO ile Kortikosteroid Tedavisine Yanıtı Arasındaki İlişki

	B	Std. Error	Wald	p	Exp(B)
Trombosit/Lenfosit Oranı	0,020	0,021	0,898	0,343	1,020
Nötrofil/Lenfosit Oranı	0,015	0,031	0,246	0,620	1,015
Sabit	-0,525	0,267	3,858	0,049*	0,591
LR(2):153,941 p:0,305					
Cox & Snell R ² : 0,021; Nagelkerke R ² :0,028; Hosmer and Lemeshow p: 0,978					

* $p<0,05$

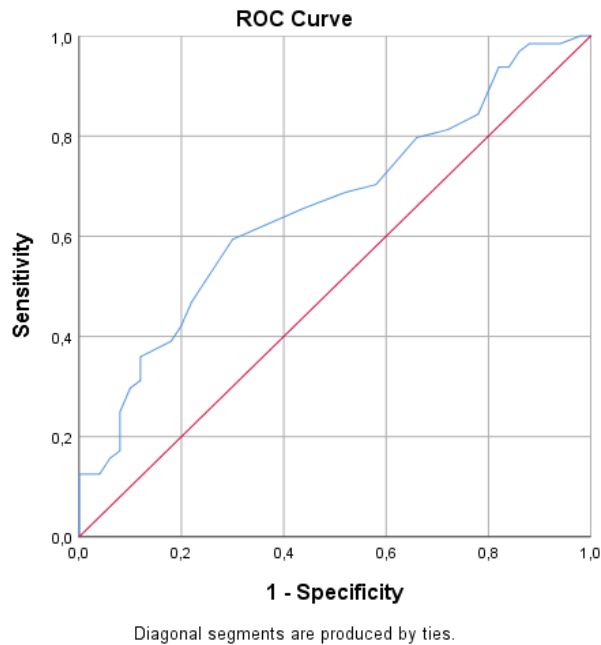
Hastaların steroid tedavisine yanıt durumlarına etki eden faktörleri belirleyebilmek için regresyon analizi yapıldı. Yapılan regresyon analizinde bağımlı değişken kategorik olduğu için lojistik regresyon kullanıldı. Kurulan modelde LR değeri olabilirlik oranını vermekte ve ilgili değere ait olasılık değerinin anlamlı olması beklenildi. Kurulan modelde LR istatistiği yani model istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Buna göre; hastaların Lenfosit değeri azaldıkça steroid tedavisine yanıtı olma olasılıklarının tedavi yanıtı olma olasılıklarına göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 7: Periferik Kan Değerleri ile Kortikosteroid Tedavisine Yanıt Arasındaki İlişki

	B	Std. Error	Wald	p	Exp(B)
Nötrofil	0,000	0,000	0,225	0,635	1,000
Trombosit	0,000	0,000	0,234	0,629	1,000
Lenfosit	-0,001	0,000	7,672	0,006*	0,999
Sabit	1,388	0,632	4,823	0,028*	4,008
LR(2):145,386 p:0,000*					
Cox & Snell R ² : 0,091; Nagelkerke R ² :0,122; Hosmer and Lemeshow p: 0,627					

* $p < 0,05$

Şekil 1: Lenfosit Kesme Değeri İçin ROC Analizi Şeması



Kesme değerinin bulunması için yapılan ROC analizinde kesme değerinin 2650 ve 3250 olduğu görüldü. Kesme değerinin 2650 için duyarlılık için 0,25 ve özgüllük için 0,080 değerleri elde edildi. Kesme değerinin 3250 için duyarlılık için 0,125 ve özgüllük için 0,040 değerleri elde edildi. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (alan=0,657 p=0,004). ROC eğrisi altında kalan alan için 0,70-0,80 aralığı orta düzey değerlendirildi ve ilgili alan 0,657 ile kabul edilemedi.

Tablo 8: Elde Edilen Lenfosit Kesme Değerine Göre Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

Kesme puanı	Duyarlılık	1 - Özgüllük	LR
99,0000	1,000	1,000	1,00
200,0000	1,000	0,980	1,02
350,0000	0,984	0,940	1,05
450,0000	0,984	0,920	1,07
550,0000	0,984	0,900	1,09
700,0000	0,984	0,880	1,12
850,0000	0,969	0,860	1,13
950,0000	0,938	0,840	1,12
1050,0000	0,938	0,820	1,14
1150,0000	0,844	0,780	1,08
1250,0000	0,813	0,720	1,13
1350,0000	0,797	0,660	1,21
1450,0000	0,750	0,620	1,21
1550,0000	0,703	0,580	1,21
1650,0000	0,688	0,520	1,32
1750,0000	0,656	0,440	1,49
1850,0000	0,594	0,300	1,98
1950,0000	0,531	0,260	2,04
2050,0000	0,469	0,220	2,13
2150,0000	0,422	0,200	2,11
2250,0000	0,391	0,180	2,17
2350,0000	0,359	0,120	2,99
2450,0000	0,313	0,120	2,60
2550,0000	0,297	0,100	2,97
2650,0000	0,250	0,080	3,13
2750,0000	0,203	0,080	2,54
2850,0000	0,172	0,080	2,15
3050,0000	0,156	0,060	2,60
3250,0000	0,125	0,040	3,13
3350,0000	0,125	0,000	-
3450,0000	0,109	0,000	-
3550,0000	0,094	0,000	-
3650,0000	0,078	0,000	-
3800,0000	0,063	0,000	-
3950,0000	0,047	0,000	-
5050,0000	0,031	0,000	-
6300,0000	0,016	0,000	-
6501,0000	0,000	0,000	-

ROC analizinde kesme puanının 2650 ve 3250 olduğu görülmüştür. LR yani olabilirlik değerinin en yüksek olduğu nokta 2650 ve 3250 kesme puanı noktası olduğu görüldü.

Tablo 9: Lenfosit Kesme Değeri 2650 Olduğunda Tedavi Yanıtına Etkisi

Cut off 1= 2650			Yanıt		Total
LENFOSİT (Binned)	Yanıtlı	Count	Yanıtsız	Yanıtlı	
		% within Yanıt	75,0%	92,0%	82,5%
	Yanıtsız	Count	16	4	20
		% within Yanıt	25,0%	8,0%	17,5%
Total		Count	64	50	114
		% within Yanıt	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 10: Lenfosit Kesme Değeri 3250 Olduğunda Tedavi Yanıtına Etkisi

Cut off 2 = 3250			Yanıt		Total
LENFOSİT (Binned)	Yanıtlı	Count	Yanıtsız	Yanıtlı	
		% within Yanıt	87,5%	96,0%	91,2%
	Yanıtsız	Count	8	2	10
		% within Yanıt	12,5%	4,0%	8,8%
Total		Count	64	50	114
		% within Yanıt	100,0%	100,0%	100,0%

5. TARTIŞMA

İmmün trombositopeni (İT), düşük trombosit sayısı ve artmış kanama riski ile karakterize yaygın bir otoimmün hastalıktır.(1) Erişkin yaşta görülen İT'nin özellikle genç erişkin kadınlarda prevalansı erkeklerden daha fazladır.(60) Çalışmamıza 114 İT hastası katılmıştır, bu hastaların 75'i (% 65,8) kadın, 39' u (% 34,2) erkektir. Hastaların yaş ortalamalarının $57,48 \pm 18,50$ olduğu görülmektedir. Frederiksen'in 221 hasta ile yaptığı çalışmada da 139 kadın (63%) ve 82 erkek (37%) katılımcı cinsiyete göre çalışmamıza benzer oranlarda dağılım göstermiştir. Yaş ortalaması da çalışmamıza benzer şekilde 56,4 yaş olarak saptanmıştır(17).

İT otoimmün bir hastalıktır ve diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir(61). Çalışmamızda da hastaların %11,4'ünün otoimmün hastalığı olduğu görülmektedir.

İT'nin kliniğinde en önemli bulgu trombositopeniye bağlı kanamadır. Çocuklarda geçirilen enfeksiyonun prodromu ardından peteşi, purpura gibi kanama bulguları görülürken erişkinde rastlantısal olarak verilen bir kan sayımı örneği sırasında ortaya çıkar.(35) Yeni tanı alan erişkin hastaların %20-30'u ve kronik hastaların %30-40'ı semptomsuz olarak yaşamını sürdürür(36)Neunert'in yaptığı derlemede, ciddi kanamalar hastaların 9.6% (95% CI, 4.1–17.1) de görülmüştür. (62) Çalışmamızda hastaların başvuru semptomları incelendiğinde, %54,4'ünün asemptomatik, %35,1' inde minör kanama, %10,5'unda majör kanama saptandığı görülmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların tanı süreleri incelendiğinde, %57'sinin kronik, %33,3'ünün remisyonda, %2,6'sının persistan, %7'sinin yeni tanılı olduğu görülmektedir.

İmmün trombositopenide birinci basamak tedavi, kanama komplikasyonları olan veya kanama riski yüksek olan hastalar için endikedir ve tedaviye başlama kararı sadece trombosit sayısına değil, yaşam kalitesi dahil hastaya ait birçok faktöre bağlıdır. Tedavinin seçimi, öncelikle trombosit sayısı yanıtının hızlı olması gerekliliği ilişkilidir. İntravenöz immün globulin eklenerek daha hızlı yanıt sağlanabilir, ardından

yüksek doz deksametazon veya prednizon gelir. Kortikosteroidler, İVİG veya Rh(D) immün globülin (RhIg) ile geleneksel birinci basamak tedaviler ilk olarak, trombosit sayısını hızla artırılması hedeflenir(63). 2003 yılında Cheng Y ve arkadaşlarının erişkin İT hastalarında yüksek doz deksametazon yanıtını değerlendirdiği çalışmaya 125 hasta dahil olmuş ve 106 (%84,8) hastada 10 gün içinde , 53 (%42,4) hastada 6 aydan uzun süren trombosit yanıtı saptanmıştır(64). Bununla birlikte yakın tarihli bir meta-analizde (n = 533 hasta) randomize çalışmalar ile gösterildiği gibi, yüksek doz deksametazon veya prednizon ile uzun vadeli tedavi yanıtları açısından fark saptanmamıştır(65). Çalışmamızdaki hastaların birinci basamak kortikosteroid tedavi yanıtları incelendiğinde ise %40,4'ünün refrakter, %15,8'inin kortikosteroid bağımlı-yanıtsız, %35,1'inin remisyon-yanıtlı, %1,8'inin başlangıç yanıtlı, %3,5'inin devamlı yanıtlı, %3,5'inin erken yanıtlı olduğu görülmektedir. Hastaların %43,9'unun birinci basamak kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği görülmektedir.

İT tedavisinde belirgin bir trombosit seviyesi sınırı konmamakla beraber 20-30x10⁹/L seviyesinin üstü değerlere ulaşmak majör kanama riskini aza indirmek açısından önemlidir(45). Bu nedenle kortikosteroid tedavisine genellikle trombosit sayısının 30x10⁹/L altında olduğu zaman başlanmaktadır. Çalışmamızda İT hastalarının yeni tanı aldığı dönemde, kortikosteroid tedavisi öncesi trombosit değerleri alınmıştır. Çalışmamızda hastaların trombosit değerleri ortalama 15657,89±12691,60 saptanmıştır.

Tam kan sayımı hücre parametreleri, yaygın olarak kullanılan spesifik olmayan sistemik inflamasyon belirteçleridir. Nötrofiller enfeksiyon sırasında ilk savunma hattı olsa da, artan nötrofil sayısı ateroskleroz, otoimmün hastalık ve kanser gibi birçok durumda spesifik olmayan inflamasyonu da gösterir. Lenfosit sayısı, yeni enfeksiyonları önlemek ve tümör hücrelerine yanıt vermek için üretilen spesifik bağışıklığı yansıtır ve konakçı bağışıklık yeterliliğini temsil eder. Bu nedenle, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), iki karşıt fakat tamamlayıcı yolun dengesini sağlar. (57)

Bu nedenle çalışmamızda hastaların tam kan sayım parametrelerinden nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri saptanarak kortikosteroid tedavisi yanıtına etkileri analiz edilmiştir. Yapılan logistik regresyon analizi ile hastaların lenfosit değeri azaldıkça

tedavi yanıtı olma olasılıklarının tedavi yanıtı olma olasılıklarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. ($p<0,05$)

Çalışmamızı destekler nitelikte; Jun Lu ve arkadaşlarının 2022 yılında erişkin primer İT tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, çalışmada absolü lenfosit sayısı(ALC) yüksekliğinin İT şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.(66) Ek olarak, pediatrik İT hastalarında düşük lenfosit sayısının hastalık seyri ile ilişkisi incelenmiştir. Ahmed ve arkadaşlarının 188 İT tanılı çocuk hastada yaptığı çalışmada; tanı anında düşük lenfosit sayısının hastalık seyri için pozitif prediktif parametre olduğunu gösterilmiştir. Ahmed ve arkadaşlarının çalışmasındaki verilerde, $ALC < 3,050/\mu l$ olduğunda kalıcı immün trombositopenik purpura gelişimini %80'in üzerinde negatif etkilediği göstermektedir.(67)

Birkaç çalışma; dolaşımdaki lenfositlerin, kusurlu CD25+ düzenleyici T hücrelerinin ve natural killer hücre farklılıkların İT' nin patofizyolojisi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.(68–72) Bu nedenle; çalışmamız gibi lenfosit sayısındaki düşüklüğün İT' nin tedavi yanıtını pozitif yönde etkilediğini gösteren çalışmaların İT' nin patofizyolojisi ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Lenfosit düşüklüğünün kortikosteroid tedavi yanıtına etkisi olduğunu saptadığımız çalışmamızda lenfosit sayısı ile ilgili kesme değeri bulmaya çalışıldı. Kesme değerinin bulunması için yapılan ROC analizinde kesme değerinin 2650 ve 3250 olduğu görülmüştür. Kesme değerinin 2650 için duyarlılık için 0,25 ve özgüllük için 0,080 değerleri elde edilmiştir. Kesme değerinin 3250 için duyarlılık için 0,125 ve özgüllük için 0,040 değerleri elde edilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (alan=0,657 $p=0,004$). ROC eğrisi altında kalan alan için 0,70-0,80 aralığı orta düzey değerlendirilmekte ve ilgili alan 0,657 ile kabul edilememektedir. Bu nedenle lenfosit kesme değeri net olarak belirlenememiştir.

Hem nötrofil-lenfosit oranı (NLO) hem de trombosit-lenfosit oranı (PLO) dolaylı olarak bir hastanın inflamatuvar durumunu yansıtır. NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanırken, PLO, trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır(58). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranının (PLO), birkaç otoimmün ve otoimmün olmayan

hastalığın varlığı ve ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir(59). Son yıllarda; NLO ve PLO'nun, kardiyak durumlar, katı tümörler, sepsis, pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi çeşitli bozukluklarda prognostik belirteçler olarak kullanılabileceği doğrulanmıştır(58).

Bu nedenlerden ötürü çalışmamızda, otoimmün bir hastalık olan İT 'de inflamasyonu gösterebileceği ve birinci basamak tedavi olan kortikosteroidlere tedavi yanıtıyla ilişkili olabileceği düşüncesi ile hastaların NLO , PLO değerleri hesaplanmıştır. Hastaların tedaviye bağladığı NLO ve PLO değerlerinin kortikosteroid yanıtı ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda trombosit/lenfosit oranlarının ortalama $10,37 \pm 11,21$ olduğu; nötrofil/lenfosit oranlarının ortalama $4,86 \pm 7,82$ olduğu görülmektedir. Hastaların NLO ve PLO değerlerinin tedavi yanıt durumlarına ilişkisini belirleyebilmek için yapılan lojistik regresyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Buna göre; hastaların trombosit/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarının hastaların kortikosteroid tedavi yanıtı ile ilişkili olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızı destekler nitelikte, Eren ve arkadaşlarının 2018 yılında İT tanılı hastalarda yaptığı çalışmada NLO değerlerinin kortikosteroid tedavisine yanıt ilişkisi analiz edilmiş ve ilişki saptanmamıştır(73).

Çalışmamızda tedaviye başlanan lenfosit sayısının düşüklüğü tedavi yanıtını olumlu yönde etkilerken NLO' nin tedaviye yanıtta etkisinin saptanmaması; nötrofil sayısının hastalığın tedavi yanıtıyla ilişkili bulunmaması ile açıklanabilir. Yine de diğer otoimmün hastalıklarda inflamasyonu ve prognozu yansıttığı bilinen NLO'nin İT' de aynı sonucu sağlamamasının sebeplerinin devam eden araştırmalar ve İT patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla netlik kazanılabileceği düşünülmektedir.

PLO' nin İT 'de kortikosteroid tedavisine yanıtına etkisi ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunamamıştır. Song J ve arkadaşlarının 2019 yılında PLO'nin İT kortikosteroid tedavisinden sonra nüksetmesi ile ilişkisi incelenmiş; PLO 9.7'yi geçtikten sonra nüks riskinde azalma gözlemlenmiştir(74). Bizim çalışmamızda ise PLO'nin kortikosteroid tedaviye yanıt ile ilişkisi saptanmamıştır.

6. SONUÇ

İmmün trombositopeni, hayat kalitesini etkileyebilen ya da hayatı tehdit edici kanamalara yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. Hastanın trombosit değerlerini güvenli sınırdan tutulması, kanamanın engellenmesi için birinci basamak tedavi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda birçok hastalıkta inflamasyon ve prognoz belirteci olarak kabul edilen NLO ve PLO değerlerinin, İT de birinci basamak tedavi seçeneği olan kortikosteroid tedavisine yanıt ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalarımızın verileri ışığında NLO ve PLO değerlerinin kortikosteroid tedavisine yanıt ile ilişkisi saptanamamıştır. Bununla birlikte, tedavi öncesi lenfosit sayısının düşük olmasının kortikosteroid tedavi yanıtını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

İT ile ilgili inflamasyon parametrelerinin daha fazla çalışmaya konu olarak literatüre veri sağlanmasının hastalığın tedavisi ve prognozu ile ilgili öngörüyü artıracak; doğru tedavi seçiminde etkili olabileceği düşünülmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology [Internet]. 2015 Dec 5 [cited 2023 Mar 5];2015(1):237–42. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/237/20660/Bleeding-complications-in-immune-thrombocytopenia>
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2023 Apr 3];3(23):3829–66. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>
3. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? Blood Adv [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2023 Mar 19];1(24):2295–301. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/1/24/2295/16214/Management-of-newly-diagnosed-immune>
4. Samson M, Fraser W, Lebowitz D, Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. Cureus [Internet]. 2019 Oct 6 [cited 2023 Mar 19];11(10). Available from: <https://www.cureus.com/articles/21170-treatments-for-primary-immune-thrombocytopenia-a-review>
5. Gong W, Yang S, Yang X, Guo F. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. Clinics [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jun 11];71(6):311–4. Available from: <https://www.scielo.br/j/clin/a/z3ZcwP8sqHLJnWKmybytYJz/?lang=en&format=html>
6. Li Y, Chen X, Huang L, Lu J. Association between neutrophil–lymphocyte ratio and arterial stiffness in patients with acute coronary syndrome. Biosci Rep. 2019 May 31;39(5).
7. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. Biosci Rep. 2018 Jun 29;38(3).
8. Yang Y, Liu R, Ren F, Guo R, Zhang P. Prognostic and clinicopathological significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with oral cancer. Biosci Rep [Internet]. 2018 Dec 11 [cited 2023 Jun 11];38(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446526/>

9. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. 2014 [cited 2023 Jun 11]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12576>
10. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia- Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Mar 5];41(Suppl. 5):1–30. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>
11. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009 Mar 12 [cited 2023 Mar 5];113(11):2386–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>
12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009 Mar 12 [cited 2023 Apr 15];113(11):2386–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>
13. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Apr 16];41(Suppl. 5):1–30. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. 2009 [cited 2023 Feb 27];113:2386–93. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/113/11/2386/1479268/zh801109002386.pdf>
15. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009 Mar 12 [cited 2023 Mar 5];113(11):2386–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>

16. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine* 2017, Vol 6, Page 16 [Internet]. 2017 Feb 9 [cited 2023 Apr 16];6(2):16. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/2/16/html>
17. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2023 Apr 16];94(3):909–13. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/94/3/909/125328/The-Incidence-of-Idiopathic-Thrombocytopenic>
18. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2017 May 25 [cited 2023 Apr 3];129(21):2829–35. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/21/2829/36293/Clinical-updates-in-adult-immune-thrombocytopenia>
19. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2023 Apr 16];97(9):2549–54. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/97/9/2549/130292/Morbidity-and-mortality-in-adults-with-idiopathic>
20. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2017 May 25 [cited 2023 Apr 16];129(21):2829–35. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/21/2829/36293/Clinical-updates-in-adult-immune-thrombocytopenia>
21. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. 2017 [cited 2023 Mar 18]; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/21/2829/1401586/blood754119.pdf>
22. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther*. 2015 Oct 1;32(10):875–87.
23. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2023 Mar 18];3(23):3829–66. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>
24. Care A, Pavord S, Knight M, Alfievic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Apr 16];125(5):604–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14697>

25. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2023 Apr 16];2017(1):144–51. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2017/1/144/21061/Thrombocytopenia-in-pregnancy>
26. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood [Internet]. 2009 Mar 12 [cited 2023 Apr 3];113(11):2386–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>
27. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematol. 2007 Jul;138(2):245–8.
28. Üniversitesi İB, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Dalı A, Dalı HB. ER< K<NDE <MMÜN TROMBOS<TOPEN< (<TP): tanı ve tedav<de yen<l<Kler TÜRK HEMATOLOJ< DERNE< hematolog 2012: 2 ■ 2 dr. reyhan diz-Küçükkaya.
29. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol. 2017 Jun 1;92(6):493–500.
30. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). Journal of Clinical Medicine 2017, Vol 6, Page 16 [Internet]. 2017 Feb 9 [cited 2023 Mar 19];6(2):16. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/2/16/htm>
31. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Apr 16];41(Suppl. 5):1–30. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>
32. DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. Br J Haematol. 2009 Jul;146(1):104–12.
33. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood [Internet]. 2009 Jun 25 [cited 2023 Apr 4];113(26):6511–21. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/26/6511/26188/The-ITP-syndrome-pathogenic-and-clinical-diversity>

34. Kuwana M. *Helicobacter pylori* -associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 4];20(3):714–23. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i3/714.htm>
35. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: A comparative prospective observational registry of the intercontinental cooperative immune thrombocytopenia study group. *Haematologica* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Mar 18];96(12):1831–7. Available from: https://click.endnote.com/viewer?doi=10.3324%2Fhaematol.2011.050799&token=WzM3OTcwNzEsIjEwLjMzMjQvaGFibWF0b2wuMjAxMS4wNTA3OTkiXQ.rdon1nIr_Sn6cAWzGbI_NMZUFM
36. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2023 Mar 18];97(9):2549–54. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/97/9/2549/130292/Morbidity-and-mortality-in-adults-with-idiopathic>
37. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, Ejaz R, Sirotich E, Barty R, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul 1;18(7):1783–90.
38. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, Ejaz R, Sirotich E, Barty R, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul 1;18(7):1783–90.
39. Melboucy-Belkhir S, Khellaf M, Augier A, Boubaya M, Levy V, Le Guenno G, et al. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Mar 19];91(12):E499–501. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24529>
40. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. [cited 2023 Apr 5]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x>
41. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Mar 19];41(Suppl. 5):1–30. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>

42. Demirsoy Et, Ateşoğlu EB. Trombositopenili Hastaya Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematology - Special Topics [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 5];13(2):57–62. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-trombositopenili-hastaya-yaklasim-88230.html>
43. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease A retrospective study. 2016 [cited 2023 Apr 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005565>
44. Gunduz E, Kara Kivanc B, Arik D, Isiksoy S_, Bal C, Akay OM. Bone marrow examination in patients with immune thrombocytopenia: is there anything different in older patients? Eur J Haematol [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 16];93:157–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12320>
45. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2023 Mar 19];3(22):3780–817. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>
46. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Mar 19];46(3):275–88. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1700512>
47. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2023 Apr 5];115(2):168–86. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/115/2/168/26966/International-consensus-report-on-the>
48. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2023 Apr 16];3(22):3780–817. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>
49. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the role of Fc-gamma receptors: Classic mechanisms of action after all? Front Immunol. 2015 Jan 21;6(JAN):674.

50. Huang AM, Winer E, Castillo JJ, Foderaro A. Corticosteroids Plus Intravenous Immune Globulin (IVIg) Versus Corticosteroids Alone In The Treatment Of Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia In Adults: A Retrospective Study. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):4748.
51. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/6677#H799891598>
52. Coopamah MD, Freedman J, Semple JW. Anti-D initially stimulates an Fc-dependent leukocyte oxidative burst and subsequently suppresses erythrophagocytosis via interleukin-1 receptor antagonist. *Blood* [Internet]. 2003 Oct 15 [cited 2023 Mar 19];102(8):2862–7. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/102/8/2862/17742/Anti-D-initially-stimulates-an-Fc-dependent>
53. Chun NS, Savani B, Seder RH, Taplin ME. Acute renal failure after intravenous anti-D immune globulin in an adult with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2023 Mar 19];74(4):276–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.10432>
54. Đlkeler G. ĐMMÜN TROMBOSĐTOPEND TANİ VE TEDAVĐ KILAVUZU.
55. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011 Nov 12;155(3):308–17.
56. Fabris F, Tassan T, Ramon R, Carraro G, Randi ML, Luzzatto G, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001 Mar;112(3):637–40.
57. Šagud M, Madžarac Z, Nedic Erjavec G, Šimunović Filipčić I, Mikulić FL, Rogić D, et al. The Associations of Neutrophil–Lymphocyte, Platelet–Lymphocyte, Monocyte–Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biomolecules* 2023, Vol 13, Page 297 [Internet]. 2023 Feb 4 [cited 2023 Apr 6];13(2):297. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/2/297/htm>
58. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):448–53.

59. Zinellu A, Mangoni AA. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Apr 6];53(2):e13877. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13877>
60. Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. *Hematology* [Internet]. 2010 Dec 4 [cited 2023 Apr 17];2010(1):377–84. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2010/1/377/278337/Immune-Thrombocytopenia>
61. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 17];95(50):e5565. Available from: [/pmc/articles/PMC5268034/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5268034/)
62. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: A systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Mar 1;13(3):457–64.
63. Mithoowani S, Arnold DM. First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 24];39(3):259–65. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1684031>
64. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Hin Chui C, Yi Lau F, Chan NP, et al. Initial Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with High-Dose Dexamethasone. *n engl j med* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 24];349. Available from: www.nejm.org
65. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016 Oct;3(10):e489–96.
66. Lu J, Sun L, Wu X, Li T, Men L. Diagnostic Value of Peripheral Blood Lymphocytes for Primary Immune Thrombocytopenia. 2022 [cited 2023 Apr 25]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/9833941>
67. Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):508–11.

68. Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2023 Apr 25];112(4):1325–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/112/4/1325/25324/Defective-circulating-CD25-regulatory-T-cells-in>
69. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Apr 25];99(1):4–13. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1160/TH07-08-0513>
70. Stasi R, Cooper N, Poeta G Del, Stipa E, Evangelista ML, Abruzzese E, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell–depleting therapy with rituximab. *Blood* [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2023 Apr 25];112(4):1147–50. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/112/4/1147/25245/Analysis-of-regulatory-T-cell-changes-in-patients>
71. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. [cited 2023 Apr 25]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2007.00998.x>
72. Garcia-Suarez J, Prieto A, Reyes E, Manzano L, Merino JL, Alvarez-Mon M. Severe chronic autoimmune thrombocytopenic purpura is associated with an expansion of CD56+ CD3- natural killer cells subset [see comments]. *Blood* [Internet]. 1993 Sep 1 [cited 2023 Apr 25];82(5):1538–45. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/82/5/1538/170401/Severe-chronic-autoimmune-thrombocytopenic-purpura>
73. Eren R, Ünaldı M, Karışmaz A, Doğu MH, Tan Köker H, Altındal Ş, et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio in Estimating Response to Corticosteroid Treatment in Immune Thrombocytopenia Patients. *Istanbul Medical Journal*. 2019 Jan 1;20(1):54–7.
74. Song J, Chen C, Wang Q, Wang LH, Cao J, Guo PX. Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Is Associated with Immune Thrombocytopenia (ITP) Recurrence: A Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor*. 2019 Nov 18;25:8683–93.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 20/04/2022
TOPLANTI NO : 2022/08

KARARLAR :

- 8- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Güray CEYLAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan “Yeni Tanı İmmun Trombositopeni Hastalarının Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranları ile Kortikosteroid Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişki” konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı