

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HEMOGRAM VERİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Grv. Dr. Sena YERAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HEMOGRAM VERİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Arş. Grv. Dr. Sena YERAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Salih AKSU

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve oluşturulmasında emeği geçen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Salih Aksu'ya ğistatistiksel değerlendirmelerde bana yol gşsteren ve her aşamada desteğini esirgemeyen değerli arkadaőım Dr. ağlayan Merve Ayaz Ceylan'a teşekkür ederim.

Her koőulda yanımnda olan ve bugşnlere gelmemde bşyşk emekleri olan aileme en içten teőekkřr ve saygılarımı sunarım.



ÖZET

YERAL ,S. Primer immun trombositopeni hastalarında hemogram verilerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması . Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara,2019. Giriş ve Amaç:

Primer trombositopenik purpura (İTP) hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen otoantikör aracılı en sık görülen hemostaz bozukluklarından biridir. Kortikosteroidler ve IVIG, akut İTP için ilk basamak tedavilerdir. İTP için ikinci basamak tedaviler splenektomi, rituksimab, trombopoietin reseptör agonistleri, yüksek doz kortikosteroidler ve immünosupresörleri içerir. Çalışmamızda amaç son 5 yılda tedavi gören İTP hastalarının tedavi öncesi ve sonrası hemogram verilerini karşılaştırarak tedavi yöntemleri sonrası görülebilecek anlamlı değişiklikleri değerlendirmek,trombosit indekslerinin relaps ile ilişkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda tedavi ve takibi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılan 71 hastanın demografik bilgileri, tedavi endikasyonları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, tedavi öncesi ve sonrası hemogram verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram verileri Wilcoxon rank-sum testleri kullanılarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** 71 hastanın 26'sı erkek(% 36,6) ,45 'i kadın(% 63,4) idi. Hastaların teşhis anında ortalama tanı yaşı 34 (18-77) idi. Steroid alan 34(%47.8) hasta saptanmıştır. Hastaların hemoglobin , hematokrit , MCV ,RDW, nötrofil ,lenfosit , lökosit ,trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür($p<0.05$). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür($p=0,015$). Steroid+IVIG alan 41(%57,7) hasta saptanmıştır. Hastaların RDW, nötrofil, lökosit , trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır($p<0.05$). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır($p=0,001$). Splenektomi olan 42 hasta(%59,2) saptanmıştır. Hastaların MCV, RDW, nötrofil, lenfosit, lökosit ,trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır($p<0,05$). Bazofil, eozinofil ve MPV değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır($p<0,05$). Eltrombopag alan 6(%8,4) hasta saptanmıştır. Hastaların nötrofil, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür($p<0.05$). İmmun trombositopenide nüksün MPV, PDW ve PCT ile olan ilişkisine bakıldı. İlk relapsta ve ikinci relapsta PCT'de anlamlı bir düşüş görüldü($p<0,05$). **Sonuçlar:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram verileri karşılaştırıldığında literatüre uygun değişiklikler gözlenmiştir. Çalışmamız İTP hastalarında hemogram verilerinin genel olarak

karşılaştırıldığı tek çalışma olduğu sanılmaktadır. Çalışmamızda PCT değeri ile relaps arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İmmun trombositopeni , yetişkin, tedavi ,relaps



ABSTRACT

YERAL, S. Comparison of hemogram data before and after treatment in patients with primary immune thrombocytopenia. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Specialist Thesis in Medicine, Ankara,2019.

Introduction and purpose: Primary thrombocytopenic purpura (ITP) is one of the most common autoantibody-mediated hemostasis disorders affecting both children and adults. Corticosteroids and IVIG are the first-line treatments for acute ITP. Secondary therapies for ITP include splenectomy, rituximab, thrombopoietin receptor agonists, high-dose corticosteroids and immunosuppressors. The aim of this study is to evaluate the significant changes that can be seen after treatment methods by comparing the pre-treatment and post-treatment hemogram data of ITP patients treated in the last 5 years, and to evaluate the relationship between platelet indices and relapse. **Material and Methods:** In this study, demographic information, treatment indications, treatment and treatment responses, and preoperative and postoperative hemogram data of 71 patients who were performed by Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Hematology were evaluated retrospectively. Hemogram data of the patients were compared using Wilcoxon rank-sum tests before and after treatment. **Results:** Of the 71 patients, 26 were male (36.6%) and 45(63.4%) were female. The median age at diagnosis was 34 (18-77) years. 34 (47.8%) patients were found to have steroids. Hemoglobin, hematocrit, MCV, RDW, neutrophil, lymphocyte, leukocyte, platelet and PCT levels were significantly increased ($p < 0.05$). A significant decrease in eosinophil values was observed ($p = 0.015$). 41 (57.7%) patients with steroid + IVIG were detected. There was a significant increase in RDW, neutrophil, leukocyte, platelet and PCT values ($p < 0.05$). A significant decrease in eosinophil values was found ($p = 0.001$). 42 patients (59.2%) with splenectomy were detected. There was a significant increase in MCV, RDW, neutrophil, lymphocyte, leukocyte, platelet and PCT values of the patients ($p < 0.05$). Basophil, eosinophil and MPV values were significantly decreased ($p < 0.05$). Six (8.4%) patients with eltrombopag were detected. There was a significant increase in the neutrophil, platelet and PCT values of the patients ($p < 0.05$). The relationship between recurrence of MPV, PDW and PCT was investigated. There was a significant decrease in the first relapse and second relapse PCT ($p < 0.05$). **Conclusion:** When the hemogram data of the patients were compared before and after the treatment, changes were observed according to the literature. Our study is thought to be the only

study comparing hemogram data in patients with ITP. In our study, a significant correlation was found between PCT value and relapse.

Key Words: Immune thrombocytopenia, adult, treatment, relapse



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Epidemiyoloji	4
2.2. Patofizyoloji	5
2.3. Tanı	7
2.4.Klinik	8
2.5. Terminoloji	9
2.6.Tedavi	10
2.6.1. Birinci Basamak Tedavi	11
2.6.2. Erişkin İTP Hastasında İkinci Basamak Tedavi	13
2.6.3. Erişkin İTP’de Diğer Tedaviler	16
2.6.4. Erişkin İTP’de acil tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri	18
3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri	18
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	18
4.BULGULAR	20
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ITP	İmmun trombositopenik purpura
TPO-RA	Trombopoetin reseptör agonistleri
CVID	Yaygın değişken immün yetmezlik
cITP	Kronik immün trombositopenik purpura
Ig	İmmunglobulin
PA	Platalet antikoru
HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HCV	Hepatiti C virüsü
HBV	Hepatit B virüsü
CMV	Sitomegalovirüs
H.pylori	Helikobakter pylori
Arkadaşları	Ark.
TPO	Trombopoetin
IVIG	İntravenöz immunglobulin
ASH	Amerikan Hematoloji Birliği
IWG	Uluslararası Çalışma Grubu
HD-DXM	Yüksek doz deksametazon
Iv	Intravenöz
PML	Progresif multifokal lökoensefelopati
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
RDW	Kırmızı hücre dağılım genişliği
MPV	Ortalama trombosit hacmi
PCT	Trombosit crit
TS	Transferrin saturasyonu

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

	Sayfa
Tablo 2.1 Trombositopeni nedenleri	3
Tablo 2.2 Sekonder Trombositopeni nedenleri	4
Tablo 2.3.1 İmmün trombositopeni şüphesi olan hastalarda yapılan incelemeler	8
Şekil-1 ITP'li hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı	20
Tablo 4.1.Hastaların demografik özellikleri ile tanı anındaki hemogram ve biyokimyasal parametreleri	21
Tablo 4.2.ITP'li hastaların cinsiyetlerine göre Hb,Htc ve MCV karşılaştırılması	21
Tablo 4.3.İTP'li hastalarda eşlik eden komorbiditeler	22
Tablo 4.4.Hastalara Ait Kemik İliği Aspirasyon Bulguları	23
Tablo 4.5.Steroid tedavisi alan hastaların hemogram değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	24
Tablo 4.6.Steroid tedavisi alan hastaların cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hemotokrit ve MCV değerleri	24
Tablo 4.7.Steroid+IVIG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri	25
Tablo 4.8.Steroid+IVIG tedavisi alan hastaların cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hemotokrit ve MCV değerleri	26
Tablo 4.9.Splenektomi olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri	27
Tablo 4.10.Splenektomi olan hastaların cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hemotokrit ve MCV değerleri	27
Tablo 4.11.Eltrombopag alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri	28
Tablo 4.12.Primer tedavi sonrası ve sekonder tedavi öncesi platalet indeks değişimi; sekonder tedavi sonrası ve alternatif sekonder tedavi öncesi platalet indeks değişimi	29
Tablo 4.13.Hastaların aldıkları tedavi yöntemlerinin genel verileri	30
Şekil-2 Hastaların tedavi yanıtı-relaps verileri	30
Tablo 4.14.Hastaların aldıkları tedaviler	31

1.GİRİŞ

Primer immun trombositopenik purpura(İTP) hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen otoantikör aracılı en sık görülen hemostaz bozukluklarından biridir. Trombosit sayısındaki azalmanın nedenleri, oto antikorun bağlandığı trombositlerin, dalakta yıkılması ve megakaryositin proliferasyon ve maturasyonunda görev alan trombopoietinin (TPO) nispi kıtlığı nedeniyle yıkımı olarak bilinir. İTP'nin başlıca klinik semptom ve bulguları peteşi ve mukozal hemorajidir. Erişkin yaşta başlayan İTP'de hastaların yaklaşık %90'ı kroniktir ve erkek / kadın oranı 1: 2'dir. Kronik İTP'de masif kanama nispeten nadir görülür. Refrakter İTP hastaları sağlıklı popülasyona göre 4,2 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir.

Kortikosteroidler ve intravenöz immünoglobulin, akut İTP için ilk basamak tedavilerdir. İTP için ikinci basamak tedaviler splenektomi, rituksimab, trombopoietin reseptör agonistleri, yüksek doz kortikosteroidler ve immünosupresörleri içerir. Yetişkinlerde standart uygulama kortikosteroidlerle tedaviyi başlatmaktır. Bununla birlikte, İTP'li yetişkinlerin yaklaşık %30'u ilk tedaviye cevap vermez ve bu hastaların yaklaşık yarısı 6 ay içinde nüks eder. Birinci veya ikinci kortikosteroid tedavisine cevap vermeyenler ikinci basamak ile tedavi edilir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD tarafından takip edilen İTP hastalarında primer ve sekonder tedavi sonrası hemogram verileri karşılaştırılacaktır. Literatürde MPV – PDW – PCT değerlerinin takibinde görülen artışın relaps ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmayla relaps olup sekonder tedavi alan hastalarda bahsi geçen ilişkinin varlığı açısından literatür verilerinin sağlaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca hemogram verileri karşılatırılarak tedaviye yanıt oranları , en çok tercih edilen tedavi rejimleri ve bu tedavilere yanıt oranları değerlendirilecektir. İTP'de tedavinin hemoglobin, lökosit bazofil,eozinofil ve lenfositlere olan etkisi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.Bu çalışmayla tedavi ile bahsi geçen parametrelerdeki değişiklikler değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

İmmun trombositopeni(ITP) , bilinmeyen bir uyarıcıya bağlı normal trombositlerin immünolojik yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır[1]. ITP'de trombositopeni mekanizmalarını oluşturan kavramlar, otoantikörlerin aracılık ettiği artmış trombosit yıkımı görüşünden, hem trombosit üretiminin hem de T hücre aracılı etkilerin rol oynadığı daha karmaşık mekanizmalara kaymıştır[2]. Trombositopeninin derecesine göre kanama bulguları (sıklıkla purpurik deri lezyonları, mukozal kanamalar; nadiren iç organ kanamaları ve hayatı tehdit eden kanamalar) gelişir. İTP çocuklarda genellikle bir infeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Oysa erişkinlerde İTP genellikle kronik bir hastalık şeklindedir[3]. İTP primer ve sekonder nedenlere bağlı oluşabilir. Birincil ITP, trombositopeni ile ilişkili olabilecek diğer nedenlerin veya bozuklukların yokluğunda izole edilmiş trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Birincil ITP tanısı, sekonder nedenlerin ekarte edilmesi ile koyulmaktadır. Tanısını doğru bir şekilde koymak için sağlam klinik veya laboratuvar parametreleri mevcut değildir. Birincil ITP'nin ana klinik sorunu, kanama semptomları her zaman mevcut olmayabilir, ancak kanama riski artar. Sekonder ITP, primer ITP hariç tüm immün aracılı trombositopenilerdir[4]. Trombositopenin patolojik sınıflandırması Tablo 2.1'de verilmiştir[3]. Sekonder ITP nedenleri Tablo 2.2'de verilmiştir[2].

Tablo 2.1 Trombositopeni nedenleri

1) Yalancı trombositopeni	Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması
2) Trombosit yapımının bozulması	<p>a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIB-von Willebrand hastalığı.</p> <p>b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.</p>
3) Trombosit yıkımının artması	<p>a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:</p> <p>i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, infeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.</p> <p>ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura</p> <p>iii. İlaça bağlı trombositopeni</p> <p>b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:</p> <p>i. Trombotik mikroanjyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjyopati</p> <p>ii. Dev hemanjyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)</p> <p>iii. Tüketim koagülopatisi</p> <p>iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması</p> <p>v. Hemofagositozis</p>
4) Trombositlerin anormal dağılımı	<p>a. Hipersplenizm</p> <p>b. Hipotermi</p> <p>c. Masif transfüzyon</p>

Tablo 2.2 Sekonder Trombositopeni nedenleri

1) Otoimmün Hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu vb.
2) İnfeksiyonlar	Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik infeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H.pylori infeksiyonu, diğer sistemik infeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
3) İlaçlar	Digoksin, heparin, beta laktam antibiyotik, sülfonamid, furosemid, kaptopril vb.
4) Aşılar	
5) İmmün Yetersizlik Sendromları	Yaygın değişken immün yetmezlik(CVID) ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif Hastalıklar	kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
7) Solid Tümörler	Prostat, akciğer, meme, gastrointestinal kanserler
8)Transfüzyon (Post-Transfüzyon Purpura)	

2.1.Epidemiyoloji

İTP hakkında literatürde yer alan çalışmaların farklı toplumlarda, farklı yaş gruplarında ve farklı trombosit sınır değerleri temel alınması neticesinde geniş bir insidans oranı mevcuttur. Rapor edilen insidansın, 1970'lerde otomatik trombosit sayımı ile birlikte arttığı görülmüştür; bu artış, İTP insidansında gerçek bir artıştan ziyade trombositopeninin rastlantısal bulgusundaki artıştan kaynaklanıyordu [5, 6].

Yayınlanan raporların gözden geçirilmesi ile rutin tam kan sayımlarında her yıl yaklaşık insidans 100.000 kişide 1-5 olarak belirlendi. Bu tahmin Avrupa'dan üç büyük retrospektif çalışmaya ve Kore'den bir çalışmaya dayanmaktadır [5-8]. İTP yetişkinlerde sıklıkla kronik bir hastalıktır, bu nedenle prevalans insidansı aşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan bir incelemede, prevalans çocuklarda 100.000'de yaklaşık 8 ve yetişkinlerde 100.000'de 12 idi [8].

Diğer çalışmalar, İTP'li bireylerin beşte biri ve üçte birinin tanı anında asemptomatik olacağını tahmin etmektedir (yani, rastlantısal bir trombositopeni bulgusu nedeniyle teşhis edilmiştir). Bu nedenle, semptomatik hastalık insidansının çok daha düşük olması muhtemeldir [9, 10]. Fransız Ulusal Sağlık Sigortası Sisteminden kronik tedavi ve/veya hastaneye yatış gerektiren İTP vakalarıyla sınırlı bir veri tabanı

incelemede, genel insidans 100.000 kişide yılda 2,9 iken; 75 yaşından büyük erkeklerde kişi sayısı 100.000'de 9 idi. [11]. Diğer çalışmalar da artmış yaşla birlikte ITP insidansının arttığını ve > 70 yaş arasındaki bireylerde erkek baskınlığını belgelemiştir[8-12].

Erkeklerde > 70 yaşın üstünlüğünün yanı sıra, ITP'nin genellikle genç kadınları etkileyen bir durum olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, genç erişkinlerde kadın hakimiyetini desteklerken, bazıları ise desteklememektedir [5, 8, 10].

2.2. Patofizyoloji

Birincil immün trombositopeni veya idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), hızlandırılmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretimi nedeniyle izole edilmiş trombositopeni ile karakterize edilen bir otoimmün hastalıktır. GPIIb / IIIa ve GPIb / IX kompleksleri gibi trombosit yüzeyindeki glikoproteinlere karşı otoantikolar, T hücresi aracılı sitotoksikite gibi otoantikordan bağımsız mekanizmaların da rol oynayabilmesine rağmen, hem trombosit yıkımında hem de bozulmuş trombosit üretiminde önemli roller oynar. Otoantijenik epitoplara lokalizasyonunda ve ITP hastalarında T hücresi fonksiyonel anormalliklerinin karakterizasyonunda son gelişmeler bu hastalığın patofizyolojisi anlayışımızı geliştirmiştir. Her ne kadar kortikosteroidler ve splenektomi ITP tedavisinin merkezinde kalmasına rağmen yeni bir ilaç sınıfı olan trombopoietin reseptörü agonistleri (TPO-RA) ve rituksimab refrakter ITP hastaları için tedavi seçeneklerini büyük ölçüde genişletti. Dahası, TPO-RA'ların ITP hastalarındaki başarısı, bozulmuş megakaryositopoezin neden olduğu trombosit üretiminin azalmasının ITP'de önceden bilinenden daha büyük bir rol oynadığını göstermektedir[13].

Patofizyolojide B hücre anormallikleri ve anti trombosit antikoların üretimi, T hücre anormallikleri ,hızlanmış trombosit temizleme mekanizması ve bozulmuş trombosit üretimi rol oynamaktadır[13].

1970'lerde ve 80'lerde yapılan sonraki çalışmalar, özellikle GPIIb / IIIa ve / veya GPIb / IX olmak üzere trombosit yüzeyindeki glikoproteinlere karşı IgG antikoları olduğu düşünülen plazma faktörlerini ortaya koydu[14]. Her ne kadar plazma otoantikoları klinik olarak alakalı olsa da, anti-trombosit otoantikoları trombosit ile ilişkili formda plazma formundan daha sık saptanır. Platelet ilişkili otoantikolarının seviyeleri plazma otoantikolarıninkilerle değil ITP'nin klinik seyri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda ayrıca ITP'deki serumların GPIIIa'nın sitoplazmik alanına ve/veya sitoplazmik proteinlere karşı antikor içerebileceğini gösterilmiştir[14, 15].Platelet

antikorları(PA) anti-GPIIb/IIIa ve anti-GPIb/IX antikorları kronik ITP hastalarında sırasıyla % 43-57 ve % 18-50 oranında tespit edilmiştir[15, 16]. Kronik ITP(cITP) hastalarının splenositlerden yapılan fajlar kullanılarak Fab bölgesi immünoglobülin (Ig) genetik analizi, cITP'deki antiplatelet otoantikorlarının oldukça sınırlı Ig değişken bölgeleri kullandığını göstermiştir[17]. Aynı zamanda PA anti-GPIIb/ IIIa antikorlarının çoğunun sınırlı j/k zincir kullanımı gösterdiğini de gösterilmiştir[18, 19]. Bu veriler ITP'deki antijenik repertuarın oldukça sınırlı olduğunu ve anti-trombosit antikorlarının birçok ITP hastasında sınırlı B hücre klonlarında üretildiğini göstermektedir. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü(HIV), Hepatit C virüsü(HCV) ve Helikobacter pylori (H. pylori) ile ilişkili ikincil ITP'de trombosit antikorlarının bu patojenlerle çapraz reaktivitesi bildirilmiştir[20-22]. Bu ikincil ITP'ye benzer olarak, sınırlı trombosit glikoprotein bölgeleri olan bilinmeyen patojenlerin moleküler taklitçiliği, birincil ITP'de otomatik reaktif B hücresi klonlarının genişlemesini tetikleyebilir ve B hücresi klonlarından otoantikor üretimi, açıklandığı gibi T hücresi anormalliklerinden etkilenebilir[13].

Kuwana ve diğerleri cITP hastalarında kriptik GPIIb / IIIa epitoplarına karşı oto-reaktif T hücre klonlarının varlığını göstermiştir[23]. Diğer çalışmalar, cITP hastalarının dengesiz bir Th1 / Th2 oranı[24], Th17 hücrelerinde ve IL17 seviyelerinde artış[25], oligoklonal T hücrelerinde artış[26] ve otolog trombositlere karşı sitotoksik T hücrelerinin varlığını gösterdiğini göstermiştir[27].ITP hastalarında Treg sayısında azalma ve / veya Treg fonksiyonunda bozulma olduğunu göstermiştir [28, 29]. Çok yakın bir zamanda, Nishimoto ve ark., Treg eksikliği olan farelerin yaklaşık % 40'ının, 5 hafta kadar süren trombositopenik olduğunu gösterdi[30].

GPIb / IX ve GPIIb / IIIa'nın ifade seviyeleri megakaryositlerin olgunlaşma sürecinde arttığından, trombosit karşıtı antikorların GPIb / IX ve / veya GPIIb / IIIa'ya karşı megakaryositlere ve ayrıca trombositlere saldırması çok kolaydır[31]. Hücreler ITP hastalarında anti-GPIb / IX ve GPIIb / IIIa'ya karşı otoantikorların megakaryosit üretimini ve olgunlaşmasını azalttığını göstermiştir[32, 33]. Aksine Yang ve ark. , çoğu ITP plazmasının megakaryosit miktarını arttırdığını, ancak megakaryosit olgunlaşmasını bozduğunu, önemli ölçüde daha az poliploidi hücreleri ve trombosit salınımını sağladığını ve bu olgunlaşmamış megakaryositlerde hücre apoptozunun inhibe edildiğini gösterdi[34]. ITP hastalarındaki megakaryositler kemik iliğinde sitotoksik T hücreleri tarafından da saldırıya uğrayabilir [35].

İTP'li hastaların megakaryositleri normal olmayıp elektron mikroskopik incelemelerde anormal apoptoz ve İTP hasta plazması ile yapılan hücre kültürü çalışmalarında megakaryosit büyümesinde bozulma gösterilmiştir [36].

Trombopoetin(TPO), trombosit üretiminin ana fizyolojik düzenleyicisidir. Translasyonel veya posttranslasyonel regülasyon olmadan karaciğerde baskın olarak sürekli sentezlenir ve salgılanır [37, 38]. Plazma TPO seviyesi, trombositlerde veya megakaryositlerde TPO reseptörüne bağlanarak TPO tüketimi ile düzenlenir. Trombosit kütlesi arttığında, TPO'nun megakaryositlere göreceli miktarı azalır ve trombosit üretiminin baskılanmasına neden olur. İTP'de orta derecede bozulmuş trombosit üretimi ile birlikte değerlendirildiğinde nispeten düşük TPO seviyeleri, İTP'nin TPO-RA'larla tedavi için iyi bir aday olabileceğini göstermektedir[39, 40].

2.3. Tanı

İTP tanısı, trombositopeninin sekonder nedenlerinin dışlanması ile konur . İTP'yi kesinleştirmek için hiçbir tanı testi bulunmadığından. İlk öykü ve fizik muayene, kanama kanıtlarını belirlemeyi ve diğer trombositopeni veya ikincil İTP nedenlerini dışlamayı amaçlamalıdır[1]. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar Tablo 2.3.1'de belirtilmiştir[1, 2]:

Tablo 2.3.1 İmmün trombositopeni şüphesi olan hastalarda yapılan incelemeler

Trombositopenili hastalarda yapılan incelemeler	Trombositopenili hastalarda yapılan incelemeler Tam kan sayımı, retikülositler, trombosit hacmi ve kan filmi Böbrek, karaciğer ve kemik profili İmmünglobulinler Lenfosit altkümeleri Seyreltmek Russell zehiri engerek testi Anti kardiyolipin antikoru ANA ± ds DNA ve ENA Tiroid fonksiyon testleri Hepatit B Hepatit C İnsan bağışıklık eksikliği virüsü Helicobacter pylori antijen testi Ultrason taraması karın (karaciğer hastalığı, splenomegali)
Persistan veya kronik hastalığı, atipik hastalığı veya refrakter hastalığı olan hastalarda yardımcı olabilecek araştırmalar	Kemik iliği muayenesi Antiplatelet antikoru Sitomegalovirüs PCR (kan ve idrar) Epstein - Barr virüsü PCR Trombositopeni nedenleri için genetik tarama Trombopoietin seviyeleri

ANA, anti - nükleer antikor; dsDNA, çift sarmallı DNA; ENA, çıkarılabilir nükleer antijen; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu

Kemik iliği incelemesi 65 yaş üstü hastalar; atipik özelliklere, kan filmindeki anormalliklere veya diğer tam kan sayımı anormalliklerine sahip hastalar; lenfadenopati /splenomegali varlığı; intravenöz immünglobulin(IVIG) ve steroidlere uygun yanıt vermeyen hastalara önerilmektedir. Ayrıca TPO - RA'ları kullanmadan önce ve ısrarcı İTP'li hastaların çoğunda kemik iliği muayenesi yapılması önerilmektedir[41].Antiplatelet antikor testi, hastaların çoğunda ITP tanısı için endike değildir ve hem Amerikan Hematoloji Birliği(ASH) hem de Uluslararası Çalışma Grubu(IWG) kılavuzları ITP tanısı için antiplatelet antikoru rutini önermemektedir[1, 2].

2.4.Klinik

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı olup yetişkinlerde kronik bir seyir izlemektedir. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup rutin kan tetkikleri sırasında

tanı almaktadırlar. Hastalığın belirti ve bulguları trombosit sayısı ile ilişkilidir. Hastalık belirtileri arasında sıklıkla peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis ve ağız içi büllöz kanama odakları izlenebilmektedir. Nadir de olsa hayatı tehdit eden aşikâr gastrointestinal, genitoüriner ve intrakranial kanama gözlenebilmektedir[41]. ITP hastalarında kanama riski ve şiddeti yaşla birlikte artar ;ölümcül kanama riski <40 yaş hastalarda % 0,4/yıl artarken , >60 yaş grubunda %13/yıl artar[42, 43].Yapılan bir çalışmada şiddetli kanaması olan yetişkinlerin oranı intrakraniyal kanama olanlarda % 1,4; intrakraniyal olmayan şiddetli kanama % 9,6 idi[44]. ITP'li 269 hastayı içeren prospektif bir kayıtta 152'sinde (%57), çoğu cilde veya ağıza lokalize olan ciddi kanama olayları vardı[45].

ITP'li hastalarda yorgunluk sık görülen bir semptomdur. ITP'deki yorgunluğun nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı uzmanlar katkıda bulunan faktörlerin ilişkili koşulları ve komorbiditeleri (örneğin, sistemik lupus eritematozus [SLE], hipotiroidizm), aktivite kısıtlamalarını, tıbbi tedavilerin yan etkilerini (örneğin, glukokortikoidlerden uyku bozukluğunu), yaşlılığı, otonom disfonksiyon ve / veya proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu olumsuz etkiler ve daha yüksek stres düzeyini içerebileceğini ileri sürmüşlerdir. [46, 47].

2.5. Terminoloji

1) İTP Kısaltması: Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immun trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir. 'İdyopatik ' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.

2) İTP'de trombositopeni eşik değeri $100 \times 10^9/L$ olarak kabul edilmiştir.

3) İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır.

a.Primer ITP: Primer İTP, tek başına trombositopeni (trombosit değeri $\leq 100 \times 10^9/L$) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün, trombosit yıkımına bağlı, kazanılmış bir trombositopeni tablosudur. Primer İTP teşhisi, bir dışlama tanısıdır ve trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir. Klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısını koymak mümkün değildir .

b.Sekonder ITP: Primer İTP dışındaki bütün immun trombositopeniler bu gruptadır. Tanımlarken neden olan durum parantez içinde yazılır, 'sekonder İTP (SLE ile ilişkili)' gibi. İlaça bağlı trombositopeni, kronik karaciğer hastalığı/ hipersplenizm, kemik

iliği supresyonu ya da enfeksiyona bağlı durumlarda trombosit değerlerinde geçici düşme olabilir .

4) İTP evreleri yeniden tanımlanmıştır:

a. Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.

b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.

c. Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP bu grupta tanımlanır.

5) İTP şiddeti: Klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak sınıflanmaktadır

6) Tedaviye yanıtın tanımlanması: Yanıt için kanama bulgularının olmaması gereklidir.

a. Tam yanıt: Trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$ olması

b. Yanıt: Trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular

c. Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.

d. Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu olgular yanıtsız kabul edilir.

e. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır.

f. Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, IVIG, immunosupresifler v.b.) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır[3].

2.6.Tedavi

Tüm İTP hastalarının bir tedaviye ihtiyacı yoktur ve tedaviye başlama kararı düşük trombosit sayılarının her zaman kanama belirtileriyle ilişkili olmadığı göz önüne alındığında, trombosit sayısı ve kanama semptomlarına dayanır[48]. Artmış yaş, komorbiditeler(kontrolsüz hipertansiyon), antiplatelet ve/veya antikoagülan tedavi gereksinimi veya başka nedenlerle (örneğin meslek ve yaşam tarzı) daha yüksek trombosit sayısı gerekliliği , cerrahi, travma, enfeksiyon gibi bireysel özellikler de tedavi kararında göz önünde bulundurulmalıdır[41, 49]. Hayatı tehdit edici kanamaları önlemek için

trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$ olduğunda tedaviye başlanması gerekir. Bir trombosit sayısı $> 30 \times 10^9/L$ yerine güvenli kabul edilir ve genel olarak, trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'yi aşan hastalar kanamaya neden olabilecek bir prosedür veya aktivite geçirmediği sürece (temas sporları dahil) tedavi gerektirmezler[1, 49]. Trombosit sayısı 10 ile $30 \times 10^9/L$ arasında olduğunda, başlama kararı ve tedavi seçimi bireysel özelliklere daha fazla bağlıdır: temel olarak kanama semptomları, komorbiditeler ve tedaviyle ilişkili toksisiteler göz önünde bulundurulmalıdır[41]. Erişkinlerde spontan remisyonlar ortaya çıksa da, yetişkinlerde çocuklara göre daha az yaygındır [1]. Tıbbi işlem geçiren hastalar için, önce aşağıdaki trombosit sayı hedeflerine ulaşılması önerilmektedir[49]:

- Diş Hekimliği $\geq 20 \times 10^9/L$
- Diş çekimi ve bölgesel diş bloğu $\geq 30 \times 10^9/L$
- Minör cerrahi $\geq 50 \times 10^9/L$
- Major cerrahi $\geq 80 \times 10^9/L$
- Normal vajinal doğum $\geq 50 \times 10^9/L$
- Sezaryen bölümü $\geq 80 \times 10^9/L$

2.6.1. Birinci Basamak Tedavi

Yeni tanı almış ITP hastaları için birinci basamak tedavi stratejileri arasında kortikosteroid , IVIG ve İntravenöz anti-D bulunur. Yetişkin ITP tedavisinde kullanılan kortikosteroidler arasında yüksek doz deksametazon ve prednizon bulunur[1, 2, 49]. Yapılan son çalışmalar birinci basamakta, yüksek doz deksametazon (HD-DXM), rituksimab veya TPO-RA kullanılarak tedavinin yoğunlaştırılmasının artmış remisyon oranları ile sonuçlanabileceğini göstermiştir[50].

Kortikosteroid

Kortikosteroidler primer ITP için oral prednizon (veya prednizolon), intravenöz (iv) metilprednizolon ve iv veya oral deksametazonu içeren ilk basamak tedavidir[1, 2]. Prednizon, uzun süredir yeni tanı almış ITP için standart ilk tedavi seçeneği olmuştur.

Prednizonun oral yolla 2-4 hafta süreyle 1 mg / kg / gün dozunda uygulanmasını ve ardından hızla doz azaltılması önerilmektedir. Prednizonun dozu minimum dozuna (<15 mg / gün) düşürülmelidir. Minimum doz yanıt koruyamıyorsa, ikinci basamak tedavi düşünülmelidir. 4 hafta sonra yanıt vermeyen hastalarda prednizon hızla kesilmeli ve

durdurulmalıdır[49, 51, 52]. En önemli komplikasyonları kilo artışı, kan şekerinde yükselme, hipertansiyon, psikoz ve osteopenidir[53].

Yüksek doz deksametazonun (HD-DXM) 4 gün boyunca 40 mg / gün dozunda uygulanmasını önerilmektedir. Semptomlar ilk kürden düzelmezse, 15 gün sonra başka bir tedavi verilebilir. Son araştırmalardan elde edilen sonuçlar, yeni tanı alan ITP hastalarında HD-DXM ile hem yüksek yanıt oranı hem de önemli ölçüde sürdürülebilir yanıt oranı elde edilebileceğini göstermektedir[54, 55]. HD-DXM'nin, daha yüksek yanıt oranı, tam cevap (CR) insidansı ve tedavi edilen hastalarda da yanıt süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir[56]. ≥60 yaş hastalarda HD-DXM daha iyi tolere edilmektedir. En sık görülen yan etkiler hiperglisemi, hipertansiyon, uykusuzluk, kilo alımı ve duygudurum bozukluklarıdır[56].

IVIG

IVIG, ITP'de otuz yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Yeni tanı alan ITP hastalarında IVIG'in kortikosteroidlere göre ilk yanıt süresi daha kısadır[57]. Trombosit sayısının hızla artması gereken hastalarda veya öngörülebilir kanama olduğunda IVIG tercih edilir. IVIG kullanımı için uygun senaryolar, örneğin; şiddetli ITP'nin acil tedavisi için, glukokortikoidlere karşı tolerans göstermeyen hastalar, splenektomi öncesi, doğumdan önce veya diğer ameliyatlardır. 5 gün boyunca 400 mg/ kg/gün veya bir doz 1000 mg/kg şeklinde kullanılması önerilmektedir. Gerekli olduğu düşünülüyorsa bir doz daha 1000 mg/kg bir gün daha verilebilir[49].

IVIG tedavisi pahalıdır ve çeşitli yan etkilerle ilişkili olabilir. En yaygın yan etkiler baş ağrısı, bulantı, kızarma, ateş, halsizlik ve ishaldir. Ciddi komplikasyonlar nadir görülür; anafilaksi, hemoliz, aseptik menenjit, tromboz ve böbrek yetmezliğini içerir[58]. IgA içeren IVIG preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir[49]. Yaşlılarda tromboz riski ve böbrek yetmezliği gibi yan etkiler daha sık görülmektedir. Yaş, arteriyel veya venöz tromboembolik olaylar için en önemli risk faktörü gibi görünmektedir ve akut böbrek yetmezliği için predispozan faktörlerden biridir[59]. Yaşlılarda günlük olarak daha düşük bir doz tercih edilir. Bol miktarda hidrasyon ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi ile birlikte 0,4 g/kg 1-5 gün önerilmektedir[41, 60].

Anti-D Anti-Rh(D) (Anti-D, Winrho, Rhogam, Rho(D) İmmun Globulin

Intravenöz anti-D, Rh (D) pozitif splenektomize olmayan hastalarda kullanılır. % 80'e varan yüksek yanıt oranları ve İVİG'ye kıyasla daha uzun yanıt süresi sağlamaktadır[61]. Özellikle çocuklar için ve HIV ile ilgili ITP'de faydalıdır, burada uzun yanıt süresi sağlayabilir ve kullanımı IVIG'den daha kolaydır[62, 63]. Yan etkileri, intravasküler hemoliz , yaygın intravasküler pıhtılaşma ve akut böbrek yetmezliğidir[64]. Yan etkilerin görülme sıklığı doğru kullanıldığı ve steroidler ile premedikasyon yapıldığı sürece, steroidler veya IVIG'den kaynaklanan yan etkilerden farklı değildir[65, 66].

2.6.2. Erişkin İTP Hastasında İkinci Basamak Tedavi

Hastaların çoğu birinci basamak tedaviden sonra nüks eder ve sonraki tedaviye ihtiyaç duyar. İkinci basamak tedavinin amacı, az toksik maruziyet ile güvenli bir trombosit sayısının elde edilmesidir. Farklı etki biçimlerine sahip çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur, ancak bugüne kadar tedavi sırasını yönlendirebilecek bir kanıt yoktur[1]. Yetişkin ITP için ikinci basamak tedavi stratejileri arasında splenektomi, rituximab, trombopoetin reseptör antagonistleri(TPO-RA) ve diğer ajanlar(danazol, dapsone , mikofenolat mofetil , azatiyopürin gibi) bulunur. ITP hastaları TPO-RA, rituksimab ve splenektominin kanıtları daha fazla olduğundan diğer ikinci basamak tedavi ajanlarına kıyasla bu ajanlar öncelikli olarak önerilmektedir[1, 2, 49, 67].

Splenektomi

Splenektomi, ITP'nin çoklu patofizyolojik mekanizmalarını hedef alan, küratif amaçlı yapılan ikinci basamak tedavi yöntemidir[68]. Son veriler <% 25 ITP hastasının splenektomi olduğunu ve % 60 -% 70 5 yıllık yanıt oranları olduğunu göstermektedir [69, 70]. Splenektomi tipik olarak tanıdan en az 6 ay sonra yapılması önerilmektedir[1]. Splenektomiden sonra hastalığın daha hafif bir seyir izlediği ve tıbbi tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmüştür[68]. Splenektomi şu durumlarda yapılmalıdır: kortikosteroid tedavisi başarısız olduğunda, 6 aydan fazla bir süredir ITP teşhisi , prednizonun dozunun günde 15 mg'ı aştığında veya hastanın kortikostreidlere kontrendikasyonu olduğunda. Splenektomiye cevap veremeyen veya ilk müdahalenin ardından nüks eden hastalarda aksesuar dalak varlığı düşünülmelidir[57]. Splenektomi düşünülen hastalarda, indiyum işaretli -platelet sekestrasyon taraması yapılması önerilmektedir. Baskın splenik sekestrasyonu olan hastalarda remisyon oranı yaklaşık %90 gibi görünmekteyken , miks

yani hem karaciğer hem de dalak yıkımı olanlarda remisyon şansı %40 olarak gösterilmiştir. Ancak bu test dünya çapında sadece birkaç merkezde mevcuttur[71, 72].

Yaşlılarda splenektominin, arteriyel ve venöz trombotik olay gibi komplikasyonlar normale göre daha çok artış göstermektedir. Ayrıca, bu grupta etkinliğinin gençlere göre düşük olduğu göz önüne alındığında, splenektomi yapma kararının tedavilere cevap vermeyen seçilmiş hastalarda alınmalıdır[73].

Splenektomi komplikasyonları ; enfeksiyon riskinde artma (ilk 90 günde 5-30 kat artış ve yaşam boyu 1-1 kat artış, invaziv bakteri enfeksiyonu ve sepsis riski), tromboz riski (genel popülasyona kıyasla 30 kat artış) pulmoner hipertansiyon ve acil postoperatif komplikasyonlardır[74].Kapsüllenmiş bakterilerin (Streptococcus pneumoniae, Meningococcus ve Haemophilus influenzae) neden olduğu sepsis, splenektomi sonrası en korkulan komplikasyondur ve mortalite oranı % 40-50 civarındadır. En az iki çalışmada, ileri yaş ve komorbiditelerin splenektomi sonrası uzun yıllar devam eden sepsis riskinin artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [67, 74].Kapsüllenmiş bakterilere karşı aşılama zorunludur ve ameliyattan en az 4 hafta önce yapılmalı, hastalar enfeksiyon riski ve enfektif semptomları hafife almamanın önemi konusunda eğitilmelidir. Bu aşılar, splenektomiden 6 ay önce rituksimab alan hastalarda etkili olmayabilir[75]. Uzun süreli antibiyotik profilaksisinin yararı tartışmalıdır ve kullanımı önerilmemektedir[2].

ITP için splenektomi oranı dünya çapında düşmektedir ve birçok hasta TPO reseptörü agonisti dahil diğer tedavi yöntemlerini deneyene kadar splenektomiyi ertelemekte fayda sağlanacaktır. Uluslararası Konsensus belgesinin yayınlanmasından bu yana splenektomi oranlarında % 10'luk bir düşüş göstermiştir[2].

Ritüksimab

Ritüksimab Anti-CD20 monoklonal antikoru (rituximab) kimeriktir. Splenektominin yanı sıra, rituximab ITP için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak görülebilir. Rituximab, steroidlere cevap vermeyen, güvenli bir trombosit sayısını korumak için yüksek dozda steroid gerektiren ve diğer ajanlara tolerans göstermeyen hastalarda faydalıdır. Hastaları en az bir yıl hastane yatışını engelleyebilir[76, 77]. Ritüksimabın ilk cevap oranları % 60 civarındadır, ancak 2 yılda % 40'a ,beş yıl sonra yaklaşık % 20–30'a düşmektedir[77, 78]. Yanıtlar genç kadınlarda ve persistan fazda

tedavi edilen hastalarda daha iyi gibi görünmekle birlikte, yanıtı öngören başka bir immünolojik veya klinik faktör yoktur[77, 79].

Rituximab tedavileri genel olarak haftada 375 mg/m²'de 4 hafta boyunca intravenöz olarak kullanılır [76-78, 80-84]. ITP hastalarının yaklaşık % 60'ının rituximaba yanıt verdiğini ve hastaların yaklaşık % 40'ında tam yanıt elde edildiği gösterilmiştir[81]. Cevap süresi yaklaşık 4-8 haftadır[81, 85]. Düşük rituximab dozu 4 hafta, haftada 100 mg eşit etkinlik gösteri; ancak daha uzun sürede yanıt vermektedir[86, 87].

B hücrelerinin tükenmesi, tedaviden sonra en az 6 ay süren bozulmuş aşı yanıtlarına neden olabilir, bu nedenle kapsüllenmiş bakteri aşuları bazı hastaların splenektomi gerektireceği düşünülerek rituksimab uygulamasından önce yapılmalıdır[88]. Tedavi öncesi immünoglobulin düzeylerinin test edilmesi önerilmektedir [89]. Önemli olarak, rituximab HBV reaktivasyonu riski ile ilişkilidir ve latent HBV enfeksiyonu olan hastalar lamivudin profilaksisi almalıdır[90]. Progresif Multifokal Lökensefalopati(PML) ve geç başlayan nötropeni; lenfoma hastalarında rituksimab tedavisine bağlı nadir görülen komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır[91] .

Trombopoetin reseptör agonistleri(TPO-RA)

İkinci basamak ITP tedavisinin düzenini değiştiren en son klinik gelişme, TPO-RA'dır. Trombopoietik maddeler arasında rekombinant insan trombopoietini (rhTPO), eltrombopag ve romiplostim bulunur[92]. Her ikisi de yüksek yanıt oranlarına (>% 80) ve iyi güvenlik profiline sahiptir[93, 94]. Bu ajanların karşılaştırmalı randomize çalışmaları yoktur. Dolaylı bir karşılaştırmada, iki ilaç toplam cevap, cevap süresi, kurtarma tedavisine ihtiyaç, kanama insidansı ve yan etkiler açısından eşdeğer sonuç vermektedir. Bu ilaçların uygulama yolları farklıdır; eltrombopag oral alınırken romiplostim haftada bir subkutan olarak uygulanmaktadır[95]. İki TPO-RA arasındaki seçim, farklı uygulama yoluna, gıda ve diğer ilaçlarla etkileşime dayanır. Romiplostim kendi kendine enjeksiyon veya ilaç almak için haftalık bir hastaneye erişim, bakıcı olmayan yaşlı hastalar için bir sorun teşkil edebilir; ancak romiplostim'in gıda etkileşimi yoktur ve yeterli yardımı olan hastalar için en uygun seçeneği temsil eder. Eltrombopagin oral alınması günlük kullanımı kolaylaştırır ;ancak temel sıkıntıları, bilişsel bozukluğu, zayıf uyumu olan yaşlı hastalar ve diyet kısıtlamaları, ilaç etkileşimleri (proton pompası inhibitörleri gibi antasitler dahil) problem teşkil etmektedir[73].

Eltrombopag dozu günde 25 mg olarak başlanmalıdır, daha sonra doz trombosit sayısına göre ayarlanmalıdır (trombosit sayısını > 50x10⁹/L tutmak için). Trombosit sayısı

200x10⁹ / L'yi geçerse tedavi kesilmelidir. Maksimum doz 75 mg/gündür. 1 ay sonra 75 mg/gün'de yanıt alınmazsa, tedavinin başarısız olduğu kabul edilir. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir[96-99]. Eltrombopagin ilk yanıt süresi yaklaşık 12 gündür[100]. Eltrombopag ile tedavi edilen ITP hastalarında, tromboembolik olayların oranı ortalama %3.2'dir. Kemik iliğinde retikülin lifi oluşumunda klinik olarak anlamlı bir artışla ilişkili değildir. En sık görülen advers olaylar baş ağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve yorgunluktur[99].

Romiplostim 1 µg/kg doz ile başlanır haftalık olarak bir dozaj algoritmasına göre maksimum 10 µg/kg'lık bir doza yükseltilebilir. 10 µg/kg ile 4 hafta sonra cevap verilmezse, tedavinin başarısız olduğu kabul edilir[94, 101-105]. Trombosit sayısı 100x10⁹/L'yi geçerse tedavi kesilmelidir[106]. Kemik iliği retikülin lifi oluşumunun görülme sıklığı %1.3 ve tromboembolik olay %5.5 olarak gösterilmiştir[105, 107]. En sık advers etkiler baş ağrısı, kontüzyon, burun kanaması ve nazofarenjittir[107].

TPO-RA'lar iyileştirici ajanlar değildir ve genellikle kesildiğinde trombosit sayısı düşer, ancak son raporlar hastaların% 10-30'unda ilaç kesildikten sonra yanıtın devam ettiğini göstermiştir[100, 108]. İlacın kesilmesinden sonra uzun vadeli cevabı öngören herhangi bir faktör bulunamamıştır. Yanıt vermeyen, trombosit sayısında geniş dalgalanmalar olan veya bir ajana karşı toleransı olmayan hastalarda diğer TPO-RA ajanına geçilebilir ve daha iyi bir cevap alabilir[109].

2.6.3. Erişkin İTP'de Diğer Tedaviler

Diğer ajanlar Azatiyoprin, siklosporin A, danazol, mikofenolat mofetil (MMF) ve vinka alkaloidleridir. Bu ajanların kanama semptomlarını veya mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Yukarıda göreceli etkinliklerine veya uygunluklarına göre değil alfabetik olarak sıralanmıştır. Bu ikinci sıradaki ilaçlar ayrı ayrı kullanılmalıdır[49]. Mikofenolat mofetil ve azatiyoprin en çok kullanılanlarıdır, cevap oranları% 50-60 civarındadır ve iyi bir tolerans edilir. Ayrıca Siklosporin A, % 50-60'lık yanıt oranlarına neden olur; ancak genellikle daha az tolere edilir ve kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve ilaç seviyelerinin düzenli olarak izlenmesini gerektirir[110-112]. Dapson, ITP'de %20-50'lik cevap oranlarına yol açar ve yaşlılarda da etkilidir. Ortanca yanıt süresi 3-4 haftadır, bu nedenle trombosit sayısında hızlı bir artış gerektiğinde monoterapide kullanılamaz. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğindeki riski nedeniyle, risk altındaki erkekler dapsona başlamadan önce bunun için taranmalıdır[113]. Danazol, ITP'li hastalarda %40-70'lik yanıt oranları sağlamaktadır ve tepki süresi genellikle 6 aya kadar uzayabilir, bu

nedenle acil durumlarda kullanışsızdır. Danazol, yaşlı kadınlarda ve splenektomi geçirmemiş hastalarda daha etkilidir[114]. Vinca alkaloidleri splenektomi sonrası hastaların yaklaşık %50'si yanıt verir, ancak yanıt genel olarak sürdürülemezdir. Yan etkiler temel olarak periferik nöropati, alopesi, kabızlık ve lökositopenidir[115].

2.6.4. Erişkin ITP'de acil tedavi

Şiddetli trombositopenisi olan (trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$) ,gastrointestinal sistemde, genitouriner sistemde ve merkezi sinir sisteminde ciddi hayatı tehdit eden kanama olan yetişkinlerde acil tedavi gereklidir. Bu gibi hastalarda tedavi trombosit sayısını hızlı bir şekilde güvenli bir seviyeye yükseltmektir. Uygun müdahaleler arasında yüksek dozda metilprednizolon (3 gün boyunca 1000 mg / gün), IVIG (1-2 gün boyunca 1000 mg / kg / gün) tek başına veya kombinasyon halinde verilmesi ,trombopoietik ilaçlar ve trombosit transfüzyonu bulunur. Diğer terapötik önlemler arasında trombosit fonksiyonunu inhibe eden ilaçların durdurulması, hipertansiyonun kontrol edilmesi ve anti-fibrinolitik ajanlarının uygulanması yer alır. Rekombinant aktive FVII diğer acil tedavi stratejilerine zayıf yanıt veren hayatı tehdit eden kanaması olan hastalarda denenebilir[49].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 13.07.2018 tarihinde GO 18/670-24 karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri

Çalışmaya Aralık 2012 ve Ocak 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından tanı ve tedavisi yapılan primer immün trombositopeni olan 71 hasta dahil edildi. Olguların klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri ; 18 yaş ve 18 yaşından büyük primer immün trombositopenisi tanısı alan ve bu süreçte kronik immün trombositopenisi olan hastalar, tanı anında trombosit sayısı $\leq 30 \times 10^9 / L$ olup tedavi alan hastalar. Sekonder trombositopeni kabul edilen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır (gebelik, maligniteye bağlı trombositopeni , virüs ile indüklenen trombositopeni gibi).

Tedavi cevabı olarak tedavi sonrası trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9 / L$ olarak kabul edilmiştir.

Hastaların eşlik eden komorbid hastalık ve ilaç öykülerine, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulgularına ulaşıldı. Hastaların tanı anında majör kanama bulgularına , trombosit alma öykülerine, Helikobakter pylori gayta antijen testlerine, başlangıçtaki ürik asit değerlerine ulaşıldı. Tedavi seçeneklerinden birinci basamakta kortikosteroid, IVIG ; ikinci basamakta ise splenektomi, rituksimab, TPO-reseptör agonisti eltrombopag, siklosporin ve rituksimab alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametreleri değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler yapılırken tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama \pm standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise median, minimum-maksimum değer kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi,

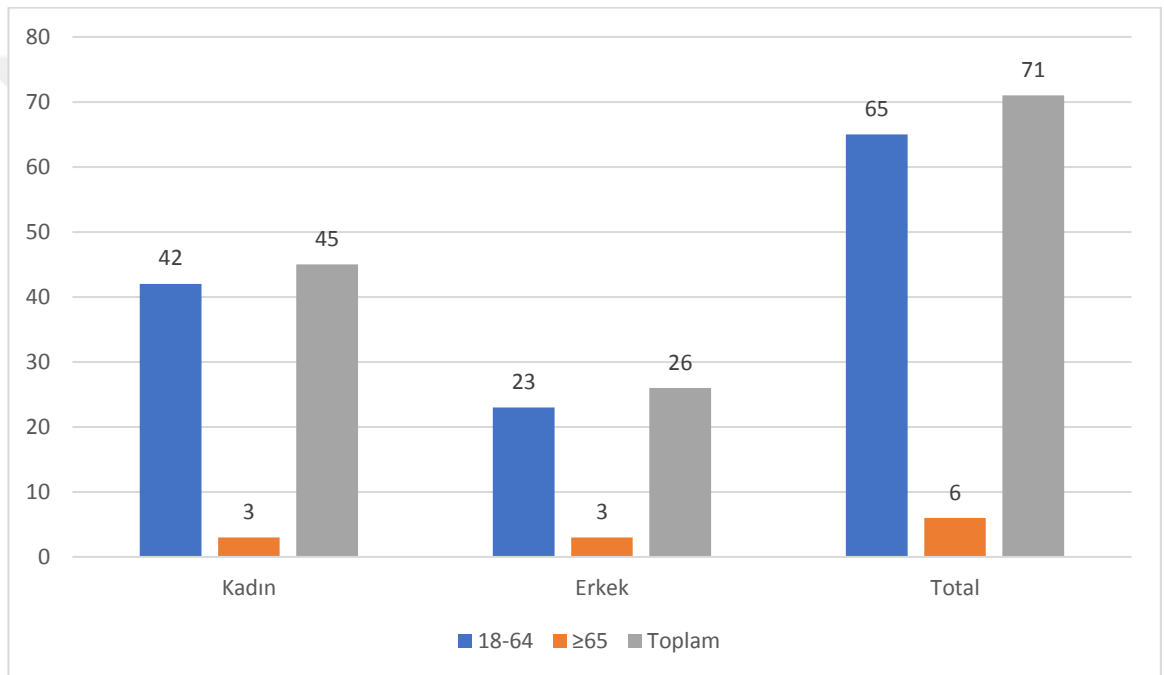
Detrended plot dağılımı, Kolmogrov-Smirnov veya Shapiro-Wilks testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi yapıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri $< 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı kullanılarak yapıldı.



4.BULGULAR

Primer immün trombositopeni ile kliniğimizde takip edilen 71 hastanın 26'sı erkek(% 36,6) ,45 'i kadın(% 63,4) idi. Hastaların teşhis anında ortalama tanı yaşı 34 (18-77) idi. Kadınların ortalama yaşı 34(18-73), erkeklerin ortalama yaşı 35,5(18-77) idi. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımını gösteren Şekil 1 'de verilmiştir.

Şekil-1 ITP'li hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı



71 hastanın 13'ünde(%18.3) anemi saptanmıştır. 29(%40,8)hastanın ferritin değerine ulaşılmış olup ortalama değeri 34,75(1,5-194) olarak tespit edilmiştir, 9(%31) hastanın ferritin değeri <20ng/ml olarak bulunmuştur. 28(%39,4) hastanın B12 değerine bakılmış olup 7'sinde(%25) B12 eksikliği tespit edilmiştir. Hastaların ortalama MCV değeri 83,9(62.4-95) fl , nötrofil değeri 4600(1400-14200) / mm³ lökosit değeri 7100(3100-14200) / mm³, lenfosit değeri 2100(1100-5600) / mm³, 11000(1000-30000) / mm³ olarak bulunmuştur. Bir hastanın nötrofil değeri 1400 / mm³ bulunmuştur. Hastaların demografik ile hemogram ve biyokimyasal özellikleri ortalama(minimum-maximum) olarak Tablo 4.1.'de verilmiştir. Cinsiyete göre hemoglobin (Hb), Hematokrit (Htc) ,Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri ortalama(minimum-maximum) tablo 4.2.'te verilmiştir.

Tablo 4.1.Hastaların demografik özellikleri ile tanı anındaki hemogram ve biyokimyasal parametreleri

	n	Ort(min-max)
Yaş (yıl)	71	34(18-77)
Hemoglobin (Hgb) (gr/dl)	71	13.20(9.50-17,0)
Hematokrit (Htc) (%)	71	38,60(28.80-52,0)
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fl)	71	83,9(62.4-95)
Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW)	71	13.70(12.20-25.80)
Absolü nötrofil sayısı / mm ³	71	4600(1400-14200)
Absolü lenfosit sayısı / mm ³	71	2100(1100-5600)
Lökosit/mm ³	71	7100(3100-14200)
Absolü bazofil sayısı / mm ³	71	0(0-500)
Absolü eozinofil sayısı / mm ³	71	100(0-400)
Trombosit /mm ³	71	11000(1000-30000)
Ortalama trombosit hacmi (MPV) / fl	71	9,9(5.40-12.80)
Trombosit crit (PCT) (%)	68	0.011(0-0.20)
Trombosit dağılım genişliği (PDW)	66	16,9(11.90-22.80)
B12 vitamini (pg/ml)	28	233(138-985)
Folat (ng/ml)	26	7,9(3,68-127)
Ferritin (ng/ml)	30	34,75(1,5-194)
Transferrin saturasyonu (TS) (%)	25	17(5,3-54)
Demir µg/dL	27	69,04(9-230)
Demir bağlama kapasitesi µg/dL	27	337(178-432)
Ürik asit mg/dL	71	4,9(2.59-8.61)

Tablo 4.2.ITP'li hastaların cinsiyetlerine göre Hb,Htc ve MCV karşılaştırılması

	Hb	Htc	MCV
Kadın	12,2	36,9	83,9
Erkek	14,9	43,4	84,8

71 hastanın 48'inde eşlik eden bir hastalık saptanmadı. 23 hastanın 9'unda(%12.7) diyabetes mellitus , 9'unda (%12.7) hipertansiyon tespit edilmiş olup eşlik eden komorbid hastalıkların listesi Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3.İTP'li hastalarda eşlik eden komorbiditeler

	n	%
Diyabetes mellitus	9	12.7
Hipertansiyon	9	12.7
Alfa talasemi minör	1	1.4
Atriyal septal defekt (ASD)	1	1.4
Astım	1	1.4
Diyabetes mellitus+hipotiroidi	2	2.8
Ailevi Akdeniz Ateşi	1	1.4
Hipotiroidi	1	1.4
Dislipidemi	1	1.4
Koroner Arter Hastalığı	1	1.4
Kronik Böbrek Hastalığı	1	1.4
Mitral darlık	1	1.4
Parkinson	1	1.4
Talasemi minör	2	2.8
Eşlik eden komorbid hastalığı olmayan	48	67.6
Total	71	100.0

71 hastanın 26'sına(%36,6) kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyon bulgusuna ulaşılan 26 hastanın 24'ünde(%92,3) megakaryositlerde artış gösteren normosellüler/hipersellüler kemik iliği, 1'inde(%3.8) normosellüler kemik iliği, 1'inde (%3.8) normosellüler kemik iliği tespit edilmiştir. Hastaların kemik iliği aspirasyon bulguları tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4.4.Hastalara Ait Kemik İliği Aspirasyon Bulguları

	n	%
Megakaryositlerde artış gösteren normosellüler / hipersellüler kemik iliği	24	92,30
Hipersellüler kemik iliği	1	3,8
Normosellüler kemik iliği	1	3,8
Total	26	100

Hastaların ulaşılan bilgilerine göre tanı öncesi steroid veya IVIG tedavisi alan yoktu. 71 hastada majör kanaması olan hasta görülmemiştir.Hastaların 24'ünde(%33,8) tanı anından itibaren kanama nedeniyle , trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$ olması nedeniyle veya splenektomiye hazırlık sırasında trombosit süspansiyonu alma öyküsü vardı.

36 hastaya gaytada Helikobakter pylori antijeni bakılmış olup bu hastaların 12'sinde(%33,3) pozitif saptanmıştır. Birincil tedavi ile birlikte eradikasyon tedavisi verilmiştir. Tedavi verilen 12 hastanın daha sonra ikisinde tedavi sonrası kontrol antijene bakılmış ve bu hastalarda negatifleştiği görülmüştür. Eradikasyon yapılan hastaların 9'unda(%75) trombosit sayısında artış görülmüştür.

Ürik asiti yüksek olan (>6 mg/dL) 16 hasta saptanmıştır. Ürik asiti yüksek olan hastalarda relaps yüksek bulunmamıştır($p=0,25$).

Çalışmamızdaki 71 hasta steroid, steroid+IVIG, splenektomi, eltrombopag, siklosporin ve rituksimab tedavileri almıştır. Ancak rituksimab alan 1 hasta, siklosporin alan 2 hastamızın sayıları az olduğu için karşılaştırma yapılmamıştır. Hastalarımızın hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, lenfosit, nötrofil, lökosit, bazofil, eozinofil, trombosit, MPV, PCT, PDW değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hemoglobin, hemotokrit ve MCV değerleri cinsiyete göre karşılaştırılmıştır.

Steroid alan 34(%47.8) hasta saptanmıştır. Hastaların hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, nötrofil, lenfosit, lökosit, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür($p<0.05$). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür($p=0,015$). Tablo 4.5'te steroid öncesi, sonrası ve p değerler verilmektedir. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hastalarda hemoglobin,hematokrit , MCV karşılatırıldığında hemoglobin ve hematokritte anlamlı artış bulunmuştur. Erkeklerde bu parametreler

karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tablo 4.6’da cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri verilmiştir.

Tablo 4.5.Steroid tedavisi alan hastaların hemogram değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Önce(min-max)	Sonra(min-max)	P değeri
Hb (gr/dl)	12,9(17-9.5)	13,6(17,70-10,60)	0,006
HTC (%)	38,4(28,8-54,7)	41,0(31,40-51,80)	0,021
MCV (fl)	82,8(62,4-95)	84(59,70-96)	0,098
RDW	14,05(12,30-23)	14,7(12,2-20)	0,025
Absolü nötrofil sayısı / mm ³	4950(2500-14200)	10350(5600-22400)	<0.0001
Absolü lenfosit sayısı / mm ³	1900(1200-5600)	2550(1300-4700)	0,040
Lökosit/mm ³	7000(4400-14200)	12850(9600-28300)	<0.0001
Absolü bazofil sayısı / mm ³	0(0-400)	0(0-100)	0,334
Absolü eozinofil sayısı / mm ³	100(0-400)	0(0-300)	0,015
Trombosit/mm ³	12500(2000-29000)	125500(14700-371000)	<0.0001
MPV / fl	10,1(7,30-12,60)	9,6(6,6-11,9)	0,112
PCT %	0,021(0-0,20)	0,124(0,03-0,33)	<0.0001
PDW	17(11,9-20,4)	17(12,6-18,1)	0,993

Tablo 4.6.Steroid tedavisi alan hastaların cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hemotokrit ve MCV değerleri

	Kadın			Erkek		
	Önce	Sonra	P değeri	Önce	Sonra	P değeri
Hb	12,5(9,9-14,6)	13(10,6-15,5)	0,005	13,9(9,5-17)	14,3(11,3-17,7)	0,656
Htc	37(30,6-45,20)	40(31,4-46,4)	0,001	42,9(28,8-51,1)	41,7(34-52,8)	0,656
MCV	82,5(62,4-95)	83(59,7-96)	0,108	83,4(77,3-87,7)	84,2(77-89)	0,397

Steroid+IVIG alan 41(%57,7) hasta saptanmıştır. Hastaların RDW, nötrofil, lökosit, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır($p<0.05$). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır($p=0,001$). Tablo 4.7’de steroid+IVIG tedavisi öncesi ve sonrası ile p değerleri verilmiştir. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hastaların hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Erkeklerde ise hemoglobinde anlamlı bir azalma görülmüştür($p=0,029$). Tablo 4.8’de cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile p değerleri verilmiştir.

Tablo 4.7.Steroid+IVIG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri

	Önce	Sonra	P değeri
Hb (gr/dl)	13,2(10-15,9)	12,9(10,4-16,8)	0,075
HTC (%)	38,4(31,1-48,1)	37,9(31,10-50,80)	0,451
MCV (fl)	86(76,10-94,7)	87(77-96)	0,567
RDW	13,6(12,20-25,8)	14,1(12,8-25,8)	0,001
Absolü nötrofil sayısı / mm ³	4400(1400-14200)	8500(3200-17400)	<0.0001
Absolü lenfosit sayısı / mm ³	2200(1100-5600)	2100(1200-5800)	0,088
Lökosit/mm ³	7500(3100-14200)	10800(3700-23500)	<0.0001
Absolü bazofil sayısı / mm ³	0(0-900)	0(0-200)	0,070
Absolü eozinofil sayısı / mm ³	100(0-400)	0(0-300)	0,001
Trombosit /mm ³	10000(1000-30000)	121000(6000-329000)	<0.0001
MPV / fl	9,6(5,40-12,8)	8,8(7,3-12,8)	0,146
PCT %	0,01(0-0,1)	0,109(0-0,31)	<0.0001
PDW	16,7(14,3-22,8)	17,1(15,9-19,40)	0,621

Tablo 4.8.Steroid+IVIG tedavisi alan hastaların cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri

	Kadın			Erkek		
	Önce	Sonra	P değeri	Önce	Sonra	P değeri
Hb	11,75(10-15,3)	12(10,4-16,4)	0,754	14,9(11,5-15,9)	13,5(10,4-16,8)	0,029
Htc	36,4(31,1-44,9)	36,2(31,1-49,4)	0,485	43,8(34,6-48,10)	40,6(31,3-51,8)	0,102
MCV	87(76,1-93,7)	87(77-96)	0,845	85(77,3-93,5)	85,4(78,3-92)	0,227

Splenektomi olan 42 hasta(%59,2) saptanmıştır. Hastaların MCV, RDW, nötrofil, lenfosit, lökosit, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır($p<0,05$). Bazofil, eozinofil ve MPV değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır($p<0,05$). Tablo 4.9’da hastaların splenektomi öncesi, sonrası ve p değerleri verilmiştir. Cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit ve MCV değerler karşılaştırıldığında kadınlarda MCV’de anlamlı bir artış görülmüştür($p=0,033$). Erkeklerde ise bu parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tablo 4.10’da cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerlerinin splenektomi öncesi ve sonrası değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9.Splenektomi olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri

	Önce	Sonra	P değeri
Hb (gr/dl)	13,2(9,9-15,9)	13,25(8,20-16,20)	0,586
HTC (%)	38,5(30,6-48,1)	40,4(31-48,9)	0,464
MCV (fl)	83,95(62,4-95)	85,1(70-95)	0,042
RDW	13,75(12,3-25,8)	14,85(12,4-33,4)	0,002
Absolü nötrofil sayısı / mm ³	4300(1400-14200)	6950(2800-19500)	<0,001
Absolü lenfosit sayısı / mm ³	1950(1100-5600)	2750(1200-6200)	0,001
Lökosit/mm ³	7100(3600-14200)	11750(6600-26700)	<0,001
Absolü bazofil sayısı / mm ³	0(0-900)	100(0-600)	0,004
Absolü eozinofil sayısı / mm ³	100(0-400)	100(0-500)	0,006
Trombosit /mm ³	13000(1000-30000)	344000(47000-486000)	<0,001
MPV / fl	9,65(5,4-12,8)	8,75(6,2-11,2)	0,009
PCT %	0,012(0-0,20)	0,309(0,04-0,74)	<0,001
PDW	16,6(13,1-22,8)	16,25(14,0-17,9)	0,117

Tablo 4.10.Splenektomi olan hastaların cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hemotokrit ve MCV değerleri

	Kadın			Erkek		
	Önce	Sonra	P değeri	Önce	Sonra	P değeri
Hb	12,05(9,9-14,6)	12,3(10,2-14,3)	0,466	14,5(11,5-15,9)	13,8(11,2-16,2)	0,162
Htc	36,75(30,6-44,8)	37,05(31-45)	0,322	44,05(34,6-48,1)	42,45(32,10-48,9)	0,918
MCV	83,9(62,4-95)	85,1(70-95)	0,033	84,95(77,3-93,5)	85,35(75,8-89,7)	0,552

Eltrombopag alan 6(%8,4) hasta saptanmıştır. Hastaların nötrofil, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür(p<0.05). Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Tablo 4.11’de hastaların eltrombopag tedavisi öncesi

ve sonrası değerleri ile p değerleri verilmiştir. Hasta sayısı az olduğu için cinsiyete göre karşılaştırma yapılmamıştır.

Tablo 4.11.Eltrombopag alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri

	önce(min-max)	Sonra(min-max)	P değeri
Hb (gr/dl)	12,1(11,5-14,6)	13,4(10,9-14,5)	0,6
HTC (%)	37,95(34,6-45,2)	41,5(34-45)	0,345
MCV (fl)	83,15(77,3-89,5)	86,5(78-89)	0,345
RDW	14,9(12,7-17,8)	15,9(13,5-18)	0,348
Absolü nötrofil sayısı / mm ³	4100(2500-7100)	6700(3000-10700)	0,08
Absolü lenfosit sayısı / mm ³	2700(1400-5600)	2450(1500-5400)	0,715
Lökosit/mm ³	6550(4500-8800)	9450(6300-11200)	0,058
Absolü bazofil sayısı / mm ³	0(0-100)	100(0-100)	,083
Absolü eozinofil sayısı / mm ³	50(0-200)	200(0-300)	0,063
Trombosit /mm ³	17500(10000-30000)	172500(117000-386000)	0,028
MPV / fl	10,4(7,9-10,9)	9,8(8-10,7)	0,345
PCT %	0,0065(0-0,02)	0,1815(0,09-0,38)	0,028
PDW	17,6(14-20,4)	17,15(16,7-17,9)	0,917

Çalışmamızda immün trombositopenide nüksün MPV, PDW ve PCT ile olan ile olan ilişkisine bakıldı. Primer tedavi sonrası MPV, PDW, PCT değerleri ile sekonder tedavi öncesi(ilk relaps) MPV,PDW ve PCT değerleri karşılaştırıldı. Sekonder tedavi sonrası MPV, PDW ve PCT değerleri ile alternatif sekonder tedavi öncesi(ikinci relaps) MPV, PDW ve PCT değerleri karşılaştırıldı. İlk relapsta PDW ve PCT'de anlamlı bir düşüş görüldü(p<0,0001). İkinci relapsta ise PCT değerinde anlamlı bir düşüş görüldü(p=0,028). Tablo 4.12'de primer tedavi sonrası ve sekonder tedavi öncesi platalet indeks değişimi; sekonder tedavi sonrası ve alternatif sekonder tedavi öncesi platalet indeks değişimi verilmiştir.

Tablo 4.12.Primer tedavi sonrası ve sekonder tedavi öncesi platalet indeks değişimi; sekonder tedavi sonrası ve alternatif sekonder tedavi öncesi platalet indeks değişimi

Platelet indeksleri	n	Primer tedavi sonrası	Sekonder tedavi öncesi(ilk relaps)	P değişkeni	n	Sekonder tedavi sonrası	Alternatif sekonder tedavi öncesi(ikinci relaps)	P değişkeni
MPV(fl)	37	9,0(6,2)	9,7(6,7)	0,056	6	10,2(2,9)	10,6(6,8)	0,6
PDW(%)	37	17(6,8)	16,2(3,9)	<0,0001	6	17(1)	17(6,2)	0,893
PCT(%)	32	0,112(0,26)	0,016(0,16)	<0,0001	6	0,013(0,27)	0,016(0,02)	0,028

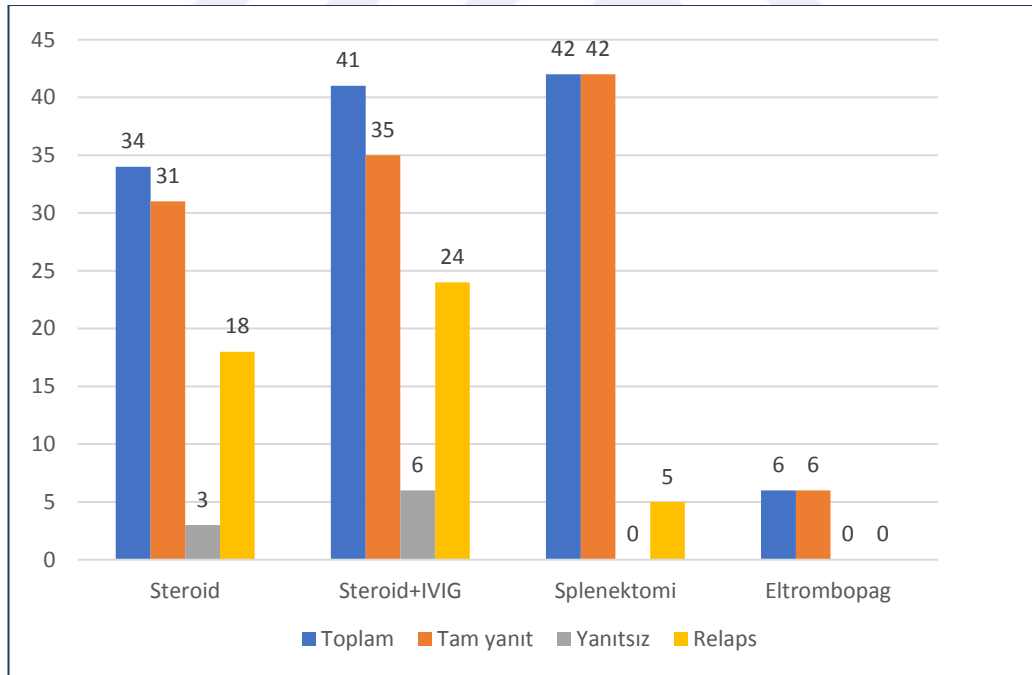
71 hastanın 34'ü(%47.8) steroid tedavisi almış olup bu hastaların 31'i(%91,2)'si tam yanıt vermiştir.Bu hastalardan 18'inde(%52,9) steroid sonrası relaps görülmüştür. 3 kişi(%8,8) steroide yanıt vermemiştir.Bu hastaların 11'ine tekrar steroid tedavisi verilmiştir. Bu hastaların hepsinde nüks görülmüştür. Tekrar steroid verilen hastalardan 4 kişiye relaps görülmesi üzerine steroid+IVIG tedavisi verilmiştir. Bu hastaların 4'ünde de sonrasında nüks görülmüş olup splenektomi olmuşlardır.

41 hasta(%57,7) steroid+IVIG tedavisi almış olup bunların 35'i(%85,4) tedaviye tam yanıt vermiştir. 6 kişi(%14,6) tedaviye hiç yanıt vermemiştir. Diğer 24 kişide(%58,5) relaps görülmüştür. Hastaların 1'inde tekrar steroid+IVIG verildikten sonra relaps görülmemiştir. 29 kişi sonrasında splenektomi olmuştur.

Birinci basamak tedaviden fayda görmeyen 42 hastaya (%59,2) splenektomi yapılmıştır. Splenektomi süresi tanı anından itibaren ortanca 188(95-1789) gün olarak bulundu. Splenektomi sonrası nüks görülen 5 hastadan (%11,9) 1'ine rituksimab ,2 hastaya eltrombopag verilmiş, 2 hastaya siklosporin tedavisi verilmiştir. 4 steroid yanıtı olmayan hastaya direkt eltrombopag verilmiştir. Tablo 4.13.'da hastaların aldıkları tedaviler özetlenmiştir ve tablo 4.14.'de hastaların cinsiyeti, yaşı ve aldıkları tedavi yöntemleri ele alınmıştır. Şekil-2'de hastaların yanıt oranları ve relaps ilişkisi verilmiştir.

Tablo 4.13.Hastaların aldıkları tedavi yöntemlerinin genel verileri

Tedavi yöntemi	n	%
Steroid	13	18,3
Steroid+IVIg	11	15,4
Steroid+splenektomi	13	18,3
Steroid+IVIg+splenektomi	25	35,2
Steroid/steroid+IVIg+splenektomi	2	2,8
Steroid +eltrombopag	4	5,7
Steroid/steroid+IVIg+splenektomi+eltrombopag	1	1,4
Steroid/steroid+IVIg+splenektomi+rituksimab	1	1,4
Steroid+splenektomi+eltrombopag	1	1,4
Total	71	100

Şekil-2 Hastaların tedavi yanıtı-relaps verileri

Tablo 4.14.Hastaların aldıkları tedaviler

Kod	Cinsiyet	Yaş	Steroid	S+IVIG	Splenektomi	Eltrombopag	RTX	Diğer
1	E	30	--	+	+	--	--	--
2	E	23	+	--	--	--	--	--
3	K	49	+	--	+	--	--	--
4	K	20	+	--	+	--	--	--
5	K	67	--	+	+	--	--	--
6	K	24	--	+	+	--	--	--
7	K	24	+	--	--	--	--	--
8	K	25	--	+	--	--	--	--
9	K	18	--	+	+	--	--	--
10	K	36	--	+	--	--	--	--
11	K	23	+	--	--	--	--	--
12	K	27	--	+	--	--	--	--
13	K	34	--	+	+	--	--	--
14	K	20	+	--	+	--	--	--
15	K	25	-	+	--	--	--	--
16	E	69	+	--	--	+	--	--
17	K	46	+	--	+	--	--	--
18	K	54	+	--	--	+	--	--
19	K	50	+	--	--	--	--	--
20	E	32	--	+	+	--	--	--
21	K	55	+	--	+	--	--	--
22	E	64	--	+	+	--	--	--
23	K	40	--	+	+	--	--	+
24	E	20	+	--	+	--	--	--
25	K	65	+	+	+	--	+	--
26	K	19	--	+	+	--	--	--
27	K	52	+	--	--	--	--	--
28	E	51	+	+	+	--	--	--
29	E	21	--	+	+	--	--	--
30	E	32	--	+	+	--	--	--
31	K	38	+	--	--	--	--	--
32	K	53	--	+	+	--	--	--
33	K	57	--	+	--	--	--	--
34	E	30	--	+	--	--	--	--
35	E	32	--	+	--	--	--	--
36	K	73	--	+	--	--	--	--
37	E	50	+	--	+	--	--	--
38	E	46	--	+	--	--	--	--
39	E	26	--	+	+	--	--	--
40	E	19	--	+	+	--	--	--
41	E	39	--	+	+	--	--	--
42	E	28	--	+	+	--	--	+
43	E	51	+	--	--	--	--	--
44	K	42	--	+	+	--	--	--
45	K	53	+	--	--	+	--	--
46	K	31	+	--	--	--	--	--
47	E	25	--	+	+	--	--	--
48	E	23	--	+	+	--	--	--
49	K	31	--	+	+	--	--	--
50	K	29	+	--	+	--	--	--
51	K	46	+	--	--	--	--	--
52	E	59	+	--	--	--	--	--
53	E	67	+	--	+	--	--	--
54	E	51	+	--	--	--	--	--
55	K	27	+	--	+	--	--	--
56	K	62	--	+	--	--	--	--
57	E	77	+	--	--	--	--	--
58	K	23	+	+	+	--	--	--

Kod	Cinsiyet	Yaş	Steroid	S+IVIG	Splenektomi	Eltrombopag	RTX	Diğer
59	E	48	--	+	+	--	--	--
60	K	18	+	--	+	--	--	--
61	K	25	--	+	--	--	--	--
62	K	26	--	+	+	--	--	--
63	K	40	+	--	+	--	--	--
64	K	31	+	--	--	--	--	--
65	K	38	+	--	+	--	--	--
66	K	34	--	+	+	--	--	--
67	E	55	+	+	+	+	--	--
68	K	29	--	+	+	--	--	--
69	K	18	--	+	+	--	--	--
70	K	57	+	--	+	+	--	--
71	K	46	+	--	+	+	--	--

E:erkek K:kadın RTX:rituksimab S+IVIG:steroid+IVIG



5.TARTIŞMA

İmmün trombositopeni(ITP); trombositlerin otoimmün aracılı bir şekilde yıkılması ile trombosit sayısının düşmesine ve yetersiz trombosit üretimi ile orantılı olarak kanama riskinin artmasına neden olan bir grup rahatsızlığı içerir. Primer ITP, kanıtlanmış bir etiyoloji yokluğunda izole edilmiş bir trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$) olarak tanımlanır ve bir dışlama tanısıdır[4]. Terrel ve ark. [6] 2010 yılında yaptığı çalışmada ortalama İTP tanı yaşı 56, kadın/erkek oranı 1.7 ve yıllık insidans ise 3.2/100.000 kişi olarak belirtilmiştir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hematoloji poliklinik ve kliniğinde 1991-2012 yılları arasında immün trombositopeni tanısı ile izlenen 216 hasta incelendiğinde, hastalarda tanı anında ortalama yaşı 42,3, kadın/erkek oranı 2,7 olarak saptanmıştır. Yıllık insidansı 2,9/100.000 olarak bulunmuştur [116]. Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 1.7, tanı yaşı ortanca olarak 34(18-77) bulunmuştur.

ITP'nin klinik belirtileri asemptomatikten hafif morarmaya, mukozal kanamaya ,kafa içi kanama ve herhangi bir bölgeden açık kanamaya neden olacak şekilde değişken bir klinik gösterebilir. Kanama riski yaşla birlikte artar. Bazı hastalar belirgin yorgunluk belirtileri gösterir[1, 2, 57]. Cohen ve ark.[43], <40 yaş hastalarda şiddetli hemorajik kanama riski artışının %0.4/yıl , 40-60 yaş arasından %13/yıl olarak bulmuştur. ≥ 60 yaş ve trombosit sayısı $<30 \times 10^9 / L$ olan hastalarda 5 yıllık kanama riskini %48 iken, <40 yaş olan hastalarda %2.2 olarak bulmuştur[43]. Bizim çalışmamızda hastalarda majör kanama görülmemiştir, ancak ilk klinik belirtileri verilerine ulaşamadığından peteşi, purpura, mukozal kanama oranları verilememiştir.

Kemik iliği incelemesi 65 yaş üstü hastalar, atipik özellikleri olan hastalar(LAP,splenomegali gibi), refrakter ITP ve yüksek kanıt olmamakla birlikte TPO-RA başlanacak olan hastalara önerilmektedir[41]. İTP'li hastaların kemik iliği incelemesinde, bazı çalışmalarda megakaryosit sayısında artış saptanırken, bazı çalışmalarda ise megakaryosit sayısı normal olarak saptanmıştır [117, 118] . Tatlıpınar ve ark.'nın yaptığı çalışmada 118 İTP'li hastanın 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştır[119]. Bizim çalışmamızda 26(%36,6) hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. 26 hastanın 24'ünde(%92,3) megakaryositlerde artış gösteren normosellüler/hipersellüler kemik iliği, 1'inde(%3.8) normosellüler kemik iliği, 1'inde (%3.8) normosellüler kemik iliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta yaşı baz alınarak

kemik iliği biyopsisi yapılmadığı görülmüştür. Çalışmamızda kemik iliği biyopsisi oranımız Tatlıpınar ve ark. göre düşük bulunmuştur.

Helikobacter pylori (H. pylori), midenin mukoz tabakasında kolonileşen en yaygın mikrobiyal patojendir. H. Pylori olarak kronik gastrit, gastrik mukozal atrofi, peptik ülser, gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ve gastrik adenokarsinom dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal bozukluklarla ilişkilidir [120]. Gasbarrini ve ark. , ITP ve H. pylori enfeksiyonu arasında patofizyolojik bağlantıyı 1998'de H. Pylori ile enfekte 11 ITP hastasının 8'inde bakteriyel eradikasyondan sonra trombosit sayısında önemli bir artış olmasının sonuçlanması ile göstermiştir.[121]. Birçok çalışma H. pylori yok edilmesinin trombosit sayısında bir artışa ve hatta ITP'nin gerilemesine yol açtığını bildirirken bazı çalışmalar ise ITP'de bakteriyel eradikasyonunun yararlı etkisini gösterememiştir. Bu nedenle H. Pylori eradikasyonunda bir tartışma konusu vardır[122]. Kim ve ark. yaptığı metaanalizde bakteri yok etme işleminin ITP'deki trombosit iyileşmesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir[122]. Çalışmamızda 36 hastaya gaytada H.pylori antijeni bakılmış olup bu hastaların 12'sinde(%33,3) pozitif saptanmıştır. Birincil tedavi ile birlikte eradikasyon tedavisi verilmiştir. Eradikasyon yapılan hastaların 9'unda trombosit sayısında artış görülmüştür.

Chen ve ark.[123] yaptığı çalışmada başlangıçta ürik asiti yüksek olan hastalarda relaps riski yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ürik asiti yüksek olan(>6 mg/dL) 16 hasta saptanmıştır. Ürik asiti yüksek olan hastalarda relaps yüksek bulunmamıştır(p=0,25). Bu durum örneklem büyüklüğümüzün az olmasından kaynaklı olabilir.

İTP'li hastalarda izole trombositopeni dışındaki diğer laboratuvar tetkiklerinin normal olması beklenir. İTP'ye bağlı kanamalar trombositopeniye bağlı gözlenebilir ve demir eksikliği anemisine neden olabilir. Bu durum aydınlatılmalıdır[124]. Pamuk ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kadınlarda anemi sıklığı dikkat çekmektedir. Kadınlarda %25,1 ve erkeklerde %13,6 olarak raporlanmış, bu durum genç kadın hastalarda trombositopeniye bağlı menstruel kanamanın şiddetlenmesi ile ilişkilendirilebilir[125]. Tatlıpınar ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada 118 hastanın 31'inde (%26) anemi saptanmış (20 bayan hasta ve 10 erkek hasta) olup bu hastalardan verilerine ulaşılan 25 hastanın %15,2'sinde demir eksikliği, %2,7'sinde B12 eksikliği, %1,8'sinde B12 ve folik asit eksikliği, ayrıca %2,7'sinde de demir ve B12 eksikliği tespit edilmiştir[119]. Bizim çalışmamızda 71 hastanın 13'ünde(%18.3) anemi saptanmıştır. Bu hastaların 10'u(%14) kadın ,3'ü(%4.3) erkek hasta idi. 29(%40,8)hastanın ferritin

değerine ulaşılmış olup ortanca değeri 34,75(1,5-194) olarak tespit edilmiştir, 9(%31) hastanın ferritin değeri <20ng/ml olarak bulunmuştur. Bu verilere göre anemi oranımız literatüre göre düşük olarak bulunmuştur.

Kortikosteroidler;kemik iliğinde hemoglobın, eritrosit, polimorfonükler lökosit ve trombosit yapımını arttırlar. Kan lökosit düzeyinin yükselmesinde; kemik iliğinde sentezlerinin ve buradan salınımlarının arttırılması yanında, vasküler kompartmandan çıkışının azaltılması ve kandaki yarılanma ömürlerinin uzaması rol oynar. Ancak kandaki eozinofil, bazofil lökositlerin, monosit ve lenfositlerin sayısı dokulara geçirgenliğin arttırılması yoluyla azaltırlar. [126]. Çalışmamızda hastaların hemoglobın , hematokrit ,MCV, nötrofil ,lenfosit , lökosit ,trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür(p<0.05). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür(p<0.05). Bu veriler lenfosit artışı dışında kortikosteroid kullanımı sonrası görülmesi beklenen verilerdir. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hastalarda hemoglobın, hematokrit, MCV karşılatırıldığında hemoglobın ve hematokritte anlamlı artış bulunmuştur. Erkeklerde bu parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda steroid+IVIG tedavisi sonrası RDW, nötrofil, lökosit, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır(p<0.05). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır(p<0,05). Bu hastalarda IVIG tek olarak kullanılmadığı için değerlerdeki artış ve azalma steroid etkisine bağlanmıştır.

Splenektomi sonrası lökositoz iyi bilinir ve ameliyattan hemen sonra gelişir[127].Postsplenektomi lenfositozu splenektomiye takiben hastaların çoğunda büyük granüler lenfositlerde artış ortaya çıkar. Mutlak lenfosit sayısı 4 000-8 700/uL arasında değişir. Bu durum ortalama 50 ay devam edebilir[128]. Çalışmamızda splenektomi sonrası hemogram verileri 15-30. günler arasındaki verilerdir. Bu veriler değerlendirildiğinde lenfosit(p=0,0001) ve lökosit(p<0,0001) değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu veriler literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda hastaların MCV, RDW, nötrofil, ,trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır(p<0,05). Bazofil, eozinofil ve MPV değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır(p<0,05). Cinsiyete göre hemoglobın, hematokrit ve MCV değerler karşılaştırıldığında kadınlarda MCV'de anlamlı bir artış görülmüştür(p=0,033).Erkeklerde ise bu parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Townsley ve ark. yaptığı yakın tarihli bir çalışmada yeni tanı almış aplastik anemi hastalarında, ATG ve siklosporin ile eltrombopag (150 mg / gün) karşılaştırılmıştır. 14

gün ile 6 ay, 14 gün ile 3 ay ve 1 ile 6 ay arasında eltrombopag alan üç farklı hasta grubunda; 6 ayda söz konusu yanıt oranları % 80,% 87 ve% 94 idi; ve ilgili tam yanıt oranları% 33,% 26 ve% 58 idi [129]. Yeni tanı alan aplastik anemili hastalarda, eltrombopagin ilk tedavi olarak kullanımı % 90'lık bir yanıt ve % 60 üç seride artış(trilineage) yaptığı görülmüştür .Bu bulgular eltrombopagin trilineage hemapoezini uyarmada önemli aktiviteleri olduğunu göstermektedir[130]. Çalışmamızda Eltrombopag alan 6(%8,4) hasta saptanmıştır. Hastaların nötrofil, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür($p<0.05$). Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Literatüre göre iki seride artış saptanmıştır.

Rituksimabın kemoterapi ile birlikte kullanıldığında, uzun süreli nötropeni, hipogamaglobülinemi ve ciddi ve beklenmedik viral enfeksiyonlara yapabildiği bilinmektedir. Cooper ve ark.[131] yaptığı çalışmada kronik ITP'li olan hastalarda median nötrofil sayısında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark bulunmamıştır , ancak 1 nötropeni sınırında olan hastanın nötrofilinde iyileşme görülmüştür. Maleki ve ark.[132] yaptığı bir olgu sunumunda 22 yaşında kronik ITP ile takip edilen hastanın izleminde nötropeni gelişmiş ; İmmünoglobulin, kortikosteroid, danazol, siklosporin ve azatiyoprine cevap vermeyen hastaya rituksimab verildiğinde nötrofil değerlerinin normale geldiği görülmüştür. Çalışmamızda 1 hasta rituksimab tedavisi almıştır, ancak hasta sayısı az olduğundan dolayı tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızın immün trombositopeni hastalarında tüm hemogram verilerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olduğu düşünülmektedir

Trombosit hacmi (MPV) , trombosit büyüklüğü sapma genişliği (PDW),trombosit crit (PCT) gibi trombosit indeksleri sık kullanılır ve rutin klinik kullanımda bazı önemli bilgiler sağlar[133, 134]. MPV ve PDW'nin ITP'de arttığı 1983'ten beri kabul görmüştür[135]. Ntaios ve ark.[135], artmış MPV ve PDW'nin trombositopenik olgularda ITP lehine güvenilir bir pozitif teşhisi sağlayabildiği sonucuna varmıştır. Kaito ve ark.[136], MPV ile PDW'nin ITP'de aplastik anemiden anlamlı olarak yüksek olduğunu ve trombosit indekslerinin duyarlılığı ve özgüllüğünün ITP tanısını koymada yeterli olduğunu öne sürmüştür. Korkmaz ve ark.[137] ITP hastalarında beklendiği gibi MPV ve PDW değerleri üst limit değerinden anlamlı olarak yüksek, PCT ise alt limit değerinden anlamlı derecede düşük bulmuştur. İlk tedaviden sonra ile ilk relaps MPV değerleri arasında ve aynı zamanda splenektomi sonrası ile ikinci relaps öncesinde MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde etmişlerdir[137]. Chen ve ark.[123]'nin 2018'de yayımlanan çalışmalarında yeni tanı alan ITP hastalarında 6 ay içindeki nüks ile

MPV arasındaki ilişkiye bakılmıştır. MPV'deki her 1 fl artış için, ITP'nin ilk 6 ayında tekrarlama riskinin %20 artmış olduğu bulunmuş ve MPV ile ITP arasındaki ilişkinin lineer olmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda primer tedavi sonrası MPV, PDW, PCT değerleri ile sekonder tedavi öncesi(ilk relaps) MPV, PDW ve PCT değerleri karşılaştırıldı. Sekonder tedavi sonrası MPV, PDW ve PCT değerleri ile alternatif sekonder tedavi öncesi(ikinci relaps) MPV, PDW ve PCT değerleri karşılaştırıldı. İlk relapsta PDW ve PCT'de anlamlı bir düşüş görüldü($p<0,0001$). İkinci relapsta ise PCT değerinde anlamlı bir düşüş görüldü($p=0,028$). PDW literatüre göre artış olması gerekirken bizim çalışmamızda düşük bulunmuştur. PCT literatüre uygun olarak düşüş göstermiştir. Merkezimizde PCT önemli bir indeks olarak bulunmuştur.

ITP'de tedavinin amacı trombosit sayısını normale getirmekten daha çok kanamaların oluşumunu engellemektir. ITP olgularında genellikle trombosit sayıları $10 \times 10^9 /L$ 'nin altına düşmedikçe ciddi kanamalar görülmez. Fakat standart bir yaklaşım olarak erişkin ITP olgularında trombosit sayısı $30 \times 10^9 /L$ 'nin altına indiğinde aktif kanama bulgusu olmasa da tedaviye başlanır. Ancak en iyi yaklaşım hastaların günlük aktiviteleri gibi çeşitli risk durumları da göz önüne alınarak tedavinin bireyselleştirilmesidir[138]. Bizim çalışmamızda tedavi gören ve trombosit sayısı $\leq 30 \times 10^9$ olan primer immün trombositopenili hastalar çalışmaya alınmıştır.

Kılavuzlar ve konsensus raporları ilk tedavi rejimi olarak yüksek doz deksametazon veya standart doz prednizonu ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmasını önermektedir[1, 2]. Standart monoterapi 1-2 mg/kg/gün 2-4 hafta boyunca oral prednizondur[1]. Kortikosteroidler tek başlarına kullanıldıklarında %65-70 oranında yanıt verirler[2]. Ancak uzun süreli remisyon hastaların %30'undan azında görülür[139]. Schiavotto ve ark.[140] tarafından yapılan bir çalışmada ise % 71'de uzun dönem remisyon ve bunların % 19'u nüks saptanmıştır. Kaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada 94 hastanın 54'ünde (%57,4) tam yanıt, 19'unda (%20,2) kısmi yanıt elde edilmiş olup yirmi bir (%22,3) olguda ise yanıt alınmamıştır. Tam remisyon elde edilen hastaların %22'si daha sonra nüks etmiştir[141]. Bizim çalışmamızda hastaların 31'i(%91,2)'si tam yanıt vermiştir. Bu hastalardan 3 kişi(%8,8) steroide yanıt vermemiştir ve tam yanıtlı 18'inde(%52,9) relaps görülmüştür. Literatüre göre yanıt oranımız yüksek bulunmuştur ancak uzun dönem remisyon oranımız literatür ile benzerdir.

İntravenöz gama globulin, klinikte ITP'den olan hastanın tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Steroidlerin uygulanmasından önce steroidlerin yan etkileri sebebiyle IVIG steroidlerin yerine kullanılabilen bir ajandır[142]. Akut İTP'li hastalarda IVIG

tedavisi trombosit sayısını arttırmanın en hızlı yoludur, kronik İTP hastaları için İVİG sıklıkla tekrar tekrar infüzyonu gerekebilir[143]. Akut İTP trombosit sayısı 20×10^9 'un altında olduğunda ciddi spontan kanamalara neden olabilir, bu hastalarda trombosit sayısını hızlı yükseltmek önemlidir[142]. Steroid ve IVIG tedavileri için yapılan karşılaştırmada uzun dönem yanıtta bir fark görülmemiştir[144]. Yapılan bir derlemede IVIG için tam yanıt oranı %64 bulunmuştur[145]. Malgir ve ark.[146] yaptığı çalışmada IVIG alan 21 hastanın 17'sinde tam yanıt (%80,9), 3'ünde yanıt (%14,3) alınırken, 1 hastada ise yanıt alınmamıştır(%4,8). Ancak 2. sıra tedavide İVİG alan 19 hastaya ise splenektomi yapılmıştır[146]. Bizim çalışmamızda 41 hasta(%57,7) steroid+IVIg tedavisi almış olup bunların 35'i(%85,4) tedaviye tam yanıt vermiştir. 6 kişi(%14,6) tedaviye hiç yanıt vermemiştir. Diğer 24 kişide(%58,5) relaps görülmüştür. Uzun dönem remisyon oranımız %26.8 ile literatür ile benzer olarak bulunmuştur. İlk aşamada IVIG tedavisini fazla kişiye verilme nedeni trombosit ortanca değerimizin 11×10^9 olması düşünülmektedir.

Splenektomi yetişkin İTP için ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Splenektominin tanıdan en az 6 ay sonra yapılması önerilmektedir. Yaklaşık olarak, İTP hastalarının% 80'i splenektomiye yanıt verir ve hastaların% 66'sı 5 yıldan fazla bir süre boyunca ek bir tedavi olmadan yanıtı sürdürebilir[147, 148]. Splenektomi tam bir remisyona yol açmasa bile, birçok hasta splenektomiden önceki trombosit değerinden daha yüksek trombosit sayısı ile kısmi yanıt verebilir[149]. Splenektomiye bağlı mortalite ve morbidite oranı, uygulanan cerrahi teknik, hastanın yaşı, preoperatif trombosit sayısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, değişik serilerde mortalite %0,2- 1, morbidite ise %9- 12 arasında değişmektedir[147]. Bizim çalışmamızda mortalite gözlenmemiştir. Malgir ve ark. yaptığı çalışmada 76 hastanın 37'sine splenektomi yapılmıştır (8 hasta steroid sonrası 2. sırada, 19 hasta IVIG sonrası 3. sırada, 10 hastada ise nüks sonrası yeniden kullanılan steroid tedavisi sonrası 3. sıra olarak). Splenektomi sonrası 33 (%89,1) hastada tam yanıt, 2 (%5,45) hastada yanıt elde edilmiştir. 2 (%5,45) hastada ise sonrası yanıt alınamamıştır[146]. Oluç ve ark. yaptığı çalışmada toplam 103 hastanın 26'sına splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrasında olguların 15'inde (%57,6) tam yanıt, yedisinde (%26,9) yanıt alınırken dördünde (%15,3) yanıt alınmadığı; splenektomi sonrasında tam yanıt alınan olgulardan altısının nüks ettiği görülmüştür[141]. Çalışmamızda birinci basamak tedaviden fayda görmeyen 42 hastaya(%59,2) splenektomi yapılmıştır. Bu hastalardan 41 kişide tam yanıt alınmıştır. Ancak sonrasında 5 hastada(%11,9) nüks görülmüştür. Çalışmamızda yanıt oranı literatüre

göre daha yüksek olmakla birlikte nüks oranı daha azdır. Ancak 5 yıllık izlemde belki de nüks oranı daha da artacaktır. ITP nedeniyle splenektomi oranı giderek azalmaktadır[2], ancak bizim merkezimizde yüksek oranda tercih edildiği görülmektedir. Splenektomi oranının yüksek çıkması çalışmaya sadece tedavi gören hastaların alınmış olması olabilir.

Eltrombopag, birçok ülkede kronik ITP tedavisi için onaylanan oral, peptid olmayan, trombopoietin reseptörü (TPO-R) agonistidir. Eltrombopag, TPO-R'nin transmembran alanı ile etkileşime girerek ve megakaryosit soyunda kemik iliği progenitör hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını indükleyerek trombosit üretimini artırır [150]. Türkiye'de Kasım 2011'den beri verilebilir. Eltrombopag iyi yanıt oranlarına (>% 80) ve iyi güvenlik profiline sahiptir[93]. Özdemirkıran ve ark. yaptığı çalışmada 40 eltrombopag kullanan hasta alınmış ve bunlardan 28'i daha önceden splenektomi olmuş. Yanıt oranı %87 olarak bulunmuştur. Splenektomi olan veya olmayanlar arasında yanıt oranı açısından farklılık görülmemiştir[151]. Daha önce rituksimab veya splenektomiden sonra cevap vermeyen veya relaps görülen hastalarda >% 70 yanıt olduğu görülmüştür[99]. Çalışmamızda toplam 6 hasta eltrombopag tedavisi almıştır. 4 kişi steroid sonrası relaps nedeniyle, 2 hasta splenektomi sonrası relaps nedeniyle tedavi almaktadır. Hastaların tam yanıt oranı %100 olarak bulunmuştur. Yanıt oranı literatüre uygun bulunmuştur ve splenektomi olan ile olmayan arasında literatüre benzer şekilde fark bulunmamıştır. Yanıt oranının yüksek bulunmasının nedeni örneklem sayısının küçük olmasından kaynaklanabilir.

Ritüksimab, şu ana kadarki deneyimlere göre, kullanılan bu yeni ajanlar içerisinde, splenektomi yapılamayan ya da splenektomi sonrası nüks eden kronik İTP'li hastalarda iyi bir alternatif olarak göze çarpmaktadır. Malgır ve ark. tarafından yapılan çalışmada splenektomi sonrası nüks eden toplam 8 hastaya ritüksimab verilmiştir. 3 hastada tam yanıt ve 2 hastada yanıt elde edilirken, 3 hastada ise yanıt alınamamıştır[146]. Bizim çalışmamızda 1 hasta splenektomi sonrası nüks olduğu için ritüksimab almıştır ve tam yanıt elde edilmiştir.

Siklosporinin % 50-60'lık yanıt oranlarına sahiptir ancak genellikle daha az tolere edilir ve kan basıncı, böbrek fonksiyonu ile ilaç seviyelerinin düzenli olarak izlenmesini gerektirir[112]. Bizim çalışmamızda iki hasta splenektomi sonrası relaps nedeniyle siklosporin almıştır ve ikisinde de tam yanıt gözlenmiştir.

6.SONUÇLAR

1. 71 hastanın 26'sı erkek(% 36,6) ,45 'i kadın(% 63,4) idi.
2. Hastaların teşhis anında ortanca tanı yaşı 34 (18-77) idi. Kadınların ortanca yaşı 34(18-73) , erkeklerin ortanca yaşı 35,5(18-77) idi.
3. 71 hastanın 13'ünde(%18 .3) anemi saptanmıştır.
4. 29 hastanın ferritin değerine ulaşılmış olup ortanca değeri 34,75(1,5-194) olarak tespit edilmiştir. 28 hastanın B12 değerine bakılmış olup 7'sin de (%25) B12 eksikliği tespit edilmiştir. Tanı anında bir hastanın nötrofil 1400 / mm³ olarak bulunmuştur.
5. 71 hastanın 26'sına(%36,6) kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyon bulgusuna ulaşılan 26 hastanın 24'ünde(%92,3) megakaryositlerde artış gösteren normosellüler/hipersellüler kemik iliği, 1'inde(%3.8) normosellüler kemik iliği, 1'inde (%3.8) normosellüler kemik iliği tespit edilmiştir.
6. 71 hastada majör kanaması olan hasta görülmemiştir.Hastaların 24'ünde(%33,8) tanı anı veya sonrasında trombosit süspansiyonu almıştır.
7. H. Pylori pozitif saptanan 12 hastanın 9'unda eradikasyon tedavisi sonrası trombosit artışı gözlenmiştir.
8. Ürik asiti yüksek olan(>6 mg/dL) 16 hasta saptanmıştır. Ürik asiti yüksek olan hastalarda relaps yüksek bulunmamıştır(p=0,25).
9. Steroid alan 34(%47.8) hasta saptanmıştır. Hastaların hemoglobin , hematokrit ,MCV ,RDW, nötrofil ,lenfosit , lökosit ,trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür(p<0.05). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür(p<0.05
10. Steroid+IVIG alan 41(%57,7) hasta saptanmıştır. Hastaların RDW, nötrofil, lökosit , trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır(p<0.05). Eozinofil değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır(p<0,05).
11. Splenektomi olan 42 hasta(%59,2) saptanmıştır. Hastaların MCV, RDW, nötrofil, lenfosit, lökosit ,trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır(p<0,05). Bazofil, eozinofil ve MPV değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır(p<0,05).
12. Eltrombopag alan 6(%8,4) hasta saptanmıştır. Hastaların nötrofil, trombosit ve PCT değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür(p<0.05).
13. Rituksimab alan 1 hasta , siklosporin alan iki hasta saptanmıştır.
14. İlk relapsta PDW ve PCT'de anlamlı bir düşüş görüldü(p<0,0001). İkinci relapsta ise PCT değerinde anlamlı bir düşüş görüldü(p=0,028).

15. 71 hastanın 34'ü(%47,8) steroid tedavisi almış olup bu hastaların 31'i(%91,2)'si tam yanıt vermiştir.Bu hastalardan 18'inde(%52,9) steroid sonrası relaps görülmüştür. 3 kişi(%8,8) steroide yanıt vermemiştir.Bu hastaların 11'ine tekrar steroid tedavisi verilmiştir.
16. 41 hasta(%57,7) steroid+IVIg tedavisi almış olup bunların 35'i(%85,4) tedaviye tam yanıt vermiştir. 6 kişi(%14,6) tedaviye hiç yanıt vermemiştir. Diğer 24 kişide(%58,5) relaps görülmüştür. Hastaların 1'inde tekrar steroid+IVIg verildikten sonra relaps görülmemiştir.
17. 42 hastaya(%59,2) splenektomi yapılmıştır. Splenektomi sonrası nüks görülen 5 hastadan(%11,9) 1'ine rituksimab ,2 hastaya eltrombopag verilmiş, 2 hastaya siklosporin tedavisi verilmiştir. 4 steroid yanıtı olmayan hastaya direkt eltrombopag verilmiştir.
18. Splenektomi süresi tanı anından itibaren ortanca 188(95-1789) gün olarak bulundu.
19. Çalışmamızın immun trombositopeni hastalarında tüm hemogram verilerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olduğu düşünülmektedir. Trombosit indeksleri ile nüks değerlendirmede PCT'de anlamlı düşüklük bulunmuştur. Ancak çalışmamızda literatüre benzer şekilde MPV önemli bir indeks olarak bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak örneklem büyüklüğünün küçük olması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Neunert, C., et al., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. 2011. **117**(16): p. 4190-4207.
2. Provan, D., et al., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. 2010. **115**(2): p. 168-186.
3. <bolum-iii-immun-trombositopeni-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>.
4. Rodeghiero, F., et al., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*. 2009. **113**(11): p. 2386-2393.
5. Frederiksen, H. and K.J.B. Schmidt, *The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age*. 1999. **94**(3): p. 909-913.
6. Terrell, D.R., et al., *The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports*. 2010. **85**(3): p. 174-180.
7. Abrahamson, P.E., et al., *The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review*. 2009. **83**(2): p. 83-89.
8. Terrell, D.R., et al., *Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma*. 2012. **87**(9): p. 848-852.
9. Portielje, J.E., et al., *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2001. **97**(9): p. 2549-2554.
10. Neylon, A., et al., *Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients*. 2004. **86**(1): p. 77.
11. Moulis, G., et al., *Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France*. 2014: p. blood-2014-05-578336.
12. Marieke Schoonen, W., et al., *Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database*. 2009. **145**(2): p. 235-244.
13. Kashiwagi, H. and Y.J.I.j.o.h. Tomiyama, *Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia*. 2013. **98**(1): p. 24-33.
14. McMillan, R. *The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura*. in *Seminars in hematology*. 2007. Elsevier.
15. Tomiyama, Y. and S.J.I.j.o.h. Kosugi, *Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins*. 2005. **81**(2): p. 100.
16. McMillan, R., et al., *Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. 2003. **1**(3): p. 485-491.
17. Roark, J.H., et al., *Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation*. 2002. **100**(4): p. 1388-1398.
18. Kiyomizu, K., et al., *Recognition of highly restricted regions in the β -propeller domain of α IIb by platelet-associated anti- α IIb β 3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia*. 2012: p. blood-2012-02-409995.
19. McMillan, R., et al., *Clonal restriction of platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in patients with chronic ITP*. 2001. **86**(05): p. 821-823.
20. Nardi, M., et al., *Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia*. 2001. **106**(5): p. 551-561.

21. Zhang, W., et al., *Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia*. 2009. **113**(17): p. 4086-4093.
22. Takahashi, T., et al., *Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2004. **124**(1): p. 91-96.
23. Kuwana, M., J. Kaburaki, and Y.J.T.J.o.c.i. Ikeda, *Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody*. 1998. **102**(7): p. 1393-1402.
24. Panitsas, F.P., et al., *Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response*. 2004. **103**(7): p. 2645-2647.
25. Hu, Y., et al., *Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia*. 2011. **6**(10): p. e26522.
26. Stasi, R., et al., *Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2007. **110**(8): p. 2924-2930.
27. Olsson, B., et al., *T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2003. **9**(9): p. 1123.
28. Sakakura, M., et al., *Reduced Cd4+ Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2007. **120**(2): p. 187-193.
29. Yu, J., et al., *Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura*. 2008. **112**(4): p. 1325-1328.
30. 西本哲也, *Critical role of CD4 [+]
CD25 [+]
regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia*. 2012, 慶應義塾大学.
31. Lepage, A., et al., *The alphaIIb beta3 integrin and GPIb-V-IX complex identify distinct stages in the maturation of CD34+ cord blood cells to megakaryocytes*. 2000. **96**(13): p. 4169-4177.
32. Chang, M., et al., *Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro*. 2003. **102**(3): p. 887-895.
33. McMillan, R., et al., *Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP*. 2004. **103**(4): p. 1364-1369.
34. Yang, L., et al., *Contributions of TRAIL mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia*. 2010: p. blood-2010-02-267435.
35. Li, S., et al., *CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2007. **139**(4): p. 605-611.
36. Malara, A., et al., *The secret life of a megakaryocyte: emerging roles in bone marrow homeostasis control*. 2015. **72**(8): p. 1517-1536.
37. Kaushansky, K.J.N.E.J.o.M., *Thrombopoietin*. 1998. **339**(11): p. 746-754.
38. Kuter, D.J. and T.B.J.H.O.C. Gernsheimer, *Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia*. 2009. **23**(6): p. 1193-1211.
39. Kurata, Y., et al., *Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycolalycin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia*. 2001. **115**(5): p. 656-664.
40. Porcelijn, L., et al., *The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia*. 1998. **79**(06): p. 1101-1105.
41. Cooper, N.J.B.j.o.h., *State of the art-how I manage immune thrombocytopenia*. 2017. **177**(1): p. 39-54.

42. Cortelazzo, S., et al., *High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. 1991. **77**(1): p. 31-33.
43. Cohen, Y.C., et al., *The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts*. 2000. **160**(11): p. 1630-1638.
44. Neunert, C., D.J.J.o.T. Arnold, and Haemostasis, *Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply*. 2015. **13**(8): p. 1522-1523.
45. Arnold, D.M., et al., *Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry*. 2017. **1**(25): p. 2414-2420.
46. Newton, J.L., et al., *Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia*. *Eur J Haematol*, 2011. **86**(5): p. 420-9.
47. Hill, Q.A. and A.C.J.B.j.o.h. Newland, *Fatigue in immune thrombocytopenia*. 2015. **170**(2): p. 141-149.
48. Arnold, D.M.J.A.j.o.h., *Platelet count or bleeding as the outcome in ITP trials?* 2012. **87**(10): p. 945-946.
49. Liu, X.-g., et al., *Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia*. 2018. **107**(6): p. 615-623.
50. Lambert, M.P. and T.B.J.B. Gernsheimer, *Clinical updates in adult immune thrombocytopenia*. 2017. **129**(21): p. 2829-2835.
51. Ben-Yehuda, D., S. Gillis, and A.J.A.h. Eldor, *Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 1994. **91**(1): p. 1-6.
52. Pizzuto, J. and R.J.B. Ambriz, *Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis*. 1984. **64**(6): p. 1179-1183.
53. Stasi, R., et al., *Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. 1995. **98**(5): p. 436-442.
54. Mazzucconi, M.G., et al., *Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience*. 2007. **109**(4): p. 1401-1407.
55. Matschke, J., et al., *A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study*. 2016. **136**(2): p. 101-107.
56. Wei, Y., et al., *High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial*. 2016. **127**(3): p. 296-302.
57. ITP, A.J.B.J.H., *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*. 2003. **120**(1): p. 574-596.
58. Hsia, C.C., et al., *Intravenous immunoglobulin (IVIg) utilization in immune thrombocytopenia (ITP): a multi-center, retrospective review*. 2015. **2**(1): p. 35-42.
59. Marie, I., et al., *Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature*. 2006. **155**(4): p. 714-721.
60. Mahévas, M., M. Michel, and B.J.B.j.o.h. Godeau, *How we manage immune thrombocytopenia in the elderly*. 2016. **173**(6): p. 844-856.
61. Provan, D. and A.C.J.A.i.t. Newland, *Current management of primary immune thrombocytopenia*. 2015. **32**(10): p. 875-887.

62. Cooper, N., et al., *Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy?* 2002. **99**(6): p. 1922-1927.
63. Scaradavou, A., et al., *Superior effect of intravenous anti-D compared with IV gammaglobulin in the treatment of HIV-thrombocytopenia: Results of a small, randomized prospective comparison.* 2007. **82**(5): p. 335-341.
64. Gaines, A.R.J.B., *Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho (D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients.* 2000. **95**(8): p. 2523-2529.
65. Despotovic, J.M., et al., *RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME).* 2012. **52**(5): p. 1126-1136.
66. Tarantino, M.D., et al., *A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP).* 2007. **109**(12): p. 5527-5527.
67. Boyle, S., et al., *Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia.* 2013: p. blood-2012-12-467068.
68. Rodeghiero, F.J.B.j.o.h., *A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP.* 2018. **181**(2): p. 183-195.
69. Kumar, S., et al., *Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses.* 2002. **81**(6): p. 312-319.
70. Ahmed, R., et al., *Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children.* 2016. **95**(9): p. 1429-1434.
71. Sarpatwari, A., et al., *Autologous 111In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry.* 2010. **151**(5): p. 477-487.
72. Palandri, F., et al., *The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: Role of platelet kinetics in a single-centre long-term study.* 2014. **89**(11): p. 1047-1050.
73. Lucchini, E., et al., *Management of immune thrombocytopenia in elderly patients.* 2018.
74. Thai, L.-H., et al., *Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia.* 2016. **95**(48).
75. Newland, A., D. Provan, and S.J.B.B.M.J. Myint, *Preventing severe infection after splenectomy: Patients should know the risks, be immunised, and take prophylactic antibiotics.* 2005. **331**(7514): p. 417.
76. Arnold, D.M., et al., *A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia.* 2012: p. blood-2011-08-374777.
77. Khellaf, M., et al., *Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients.* 2014: p. blood-2014-06-582346.
78. Patel, V.L., et al., *Outcome at 5 years following response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia (ITP).* 2012: p. blood-2011-11-393975.
79. Chapin, J., et al., *Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia.* 2016. **91**(9): p. 907-911.

80. Godeau, B., et al., *Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study*. 2008. **112**(4): p. 999-1004.
81. Arnold, D.M., et al., *Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2007. **146**(1): p. 25-33.
82. Auger, S., et al., *Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis*. 2012. **158**(3): p. 386-398.
83. Bussel, J.B., et al., *Rituximab and 3 dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with Immune Thrombocytopenia less than 2 years duration*. 2014: p. haematol. 2013.103291.
84. Ghanima, W., et al., *Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. 2015. **385**(9978): p. 1653-1661.
85. Fianchi, L., et al., *Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2007. **86**(3): p. 225-226.
86. Zaja, F., et al., *Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2008. **93**(6): p. 930-933.
87. Zhou, H., et al., *A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP*. 2015: p. blood-2014-06-581868.
88. Nazi, I., et al., *The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia*. 2013: p. blood-2013-04-494096.
89. Kado, R., G. Sanders, and W.J.J.C.o.i.r. McCune, *Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab*. 2016. **28**(3): p. 251-258.
90. Cho, C.-H., et al., *Hepatitis B reactivation induced by Rituximab maintenance therapy for lymphoma*. 2011. **90**(1): p. 111-112.
91. Dunleavy, K., K. Tay, and W.H. Wilson. *Rituximab-associated neutropenia*. in *Seminars in hematology*. 2010. Elsevier.
92. Elgebaly, A.S., et al., *Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials*. 2017. **23**(8): p. 928-937.
93. Wong, R.S., et al., *Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study*. 2017: p. blood-2017-04-748707.
94. Kuter, D.J., et al., *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy*. 2013. **161**(3): p. 411-423.
95. Zhang, J., et al., *Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis*. 2018. **8**(1): p. 576.
96. Bussel, J.B., et al., *Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2007. **357**(22): p. 2237-2247.
97. Bussel, J.B., et al., *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. 2009. **373**(9664): p. 641-648.
98. Cheng, G., et al., *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study*. 2011. **377**(9763): p. 393-402.
99. Saleh, M.N., et al., *Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study*. 2013. **121**(3): p. 537-545.

100. González-López, T.J., et al., *Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice*. 2016. **97**(3): p. 297-302.
101. Kuter, D.J., et al., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*. 2008. **371**(9610): p. 395-403.
102. Bussel, J.B., et al., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*. 2009. **113**(10): p. 2161-2171.
103. George, J.N., et al., *Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials*. 2009. **144**(3): p. 409-415.
104. Kuter, D.J., et al., *Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia*. 2010. **363**(20): p. 1889-1899.
105. Khellaf, M., et al., *Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program*. 2011: p. blood-2011-03-340166.
106. Wang, S., et al., *A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia*. 2012. **96**(2): p. 222-228.
107. Cines, D.B., et al., *Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim*. 2015. **102**(3): p. 259-270.
108. Bussel, J.B., et al., *Case study of remission in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim*. 2016. **21**(4): p. 257-262.
109. Cantoni, S., et al., *Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers*. 2018. **93**(1): p. 58-64.
110. Sussman, L.N.J.J., *Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura*. 1967. **202**(4): p. 259-263.
111. Taylor, A., et al., *Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia*. 2015. **171**(4): p. 625-630.
112. Kappers-Klunne, M. and M.J.B.j.o.h. Van't Veer, *Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy*. 2001. **114**(1): p. 121-125.
113. Godeau, B., E. Oksenhendler, and P.J.A.j.o.h. Bierling, *Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura*. 1993. **44**(1): p. 70-72.
114. Maloisel, F., et al., *Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results*. 2004. **116**(9): p. 590-594.
115. Szczepanik, A., et al., *The use of vinca alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients*. 2007. **29**(5): p. 347-351.
116. Koylu, A., et al., *Immune thrombocytopenia: epidemiological and clinical features of 216 patients in northwestern Turkey*. 2015. **94**(3): p. 459-466.
117. Jubelirer, S.J., R.J.C. Harpold, and a. thrombosis/hemostasis, *The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review*. 2002. **8**(1): p. 73-76.
118. Thiele, J., et al., *Megakaryocytopoiesis in idiopathic thrombocytopenic purpura: a morphometric and immunohistochemical study on bone marrow biopsies with special emphasis on precursor cells*. 1991. **5**(2): p. 75-82.

119. Tatlıpınar, H.E., H.Ü. Teke, and O.M.J.O.T.D. Akay, *İmmun Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Yönünden Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi*. **40**(2): p. 25-32.
120. Kim, Y.-I., et al., *Effect of Helicobacter pylori eradication on long-term survival after distal gastrectomy for gastric cancer*. 2016. **48**(3): p. 1020.
121. Gasbarrini, A., et al., *Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori*. 1998. **352**(9131): p. 878.
122. Kim, B.J., et al., *Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials*. 2018. **2018**.
123. Chen, C., et al., *Mean platelet volume at baseline and immune thrombocytopenia relapse in Chinese newly-diagnosed patients: a retrospective cohort study*. 2018: p. 1-7.
124. George, J.N., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. 1996. **88**(1): p. 3-40.
125. Pamuk, G., et al., *Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2002. **81**(8): p. 436-440.
126. Samancı, N. and N.J.T.K.J.o.M.S. Balcı, *Kortikosteroidler Ve Klinikte Kullanımları*. 2001. **21**(2): p. 131-140.
127. Crosby, W.J.A.r.o.m., *Hyposplenism: an inquiry into normal functions of the spleen*. 1963. **14**(1): p. 349-370.
128. Juneja, S., et al., *Post-splenectomy lymphocytosis*. 1995. **17**(4): p. 335-337.
129. Townsley, D.M., et al., *Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia*. 2017. **376**(16): p. 1540-1550.
130. Hwang, Y.-Y., et al., *Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting*. 2018: p. 1-6.
131. Cooper, N., et al., *The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura*. 2004. **125**(2): p. 232-239.
132. Maleki, D., et al., *Successful treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura and neutropenia with the monoclonal antibody, rituximab*. 2012. **28**(2): p. 114-116.
133. Negash, M. and A.J.B.h. Tsegaye, *Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypo productive versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia*. 2016. **16**(1): p. 18.
134. Noris, P., et al., *Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study*. 2013. **162**(1): p. 112-119.
135. Ntaios, G., et al., *Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura*. 2008. **119**(3): p. 173-177.
136. Kaito, K., et al., *Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia*. 2005. **128**(5): p. 698-702.
137. Korkmaz, S., et al., *Pre-treatment and post-treatment changes in platelet indices in patients with immune thrombocytopenia*. 2013. **34**(6): p. 591-596.
138. Yenerel, M.N.J.İ.T.F.D., *YÜZ ALTMIŞ İKİ KRONİK İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGUSUNUN KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ CEVABI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ*. 2007. **70**(1).

139. Cines, D.B. and V.S.J.N.E.J.o.M. Blanchette, *Immune thrombocytopenic purpura*. 2002. **346**(13): p. 995-1008.
140. Schiavotto, C. and F.J.H. Rodeghiero, *Twenty years experience with treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single department: results in 490 cases*. 1993. **78**(6 Suppl 2): p. 22-28.
141. Oluç, C., et al., *İmmün trombositopenik purpura tanılı olgularımızın klinik seyir ve tedavi yanıtı yönünden değerlendirilmesi*. **25**(2): p. 113-119.
142. Shahgholi, E., et al., *Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura*. 2008. **75**(12): p. 1231-1235.
143. Bussel, J.B.J.C.i. and immunopathology, *The use of intravenous γ -globulin in idiopathic thrombocytopenic purpura*. 1989. **53**(2): p. S147-S155.
144. Godeau, B., et al., *Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial*. 2002. **359**(9300): p. 23-29.
145. Bussel, J. and L.J.V.s. Pham, *Intravenous Treatment with Gammaglobulin in Adults with Immune Thrombocytopenic Purpura: Review of the Literature 1*. 1987. **52**(3): p. 206-211.
146. Malgir, O., et al., *İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek Merkez Deneyimi*. 2012. **26**(3): p. 159-164.
147. Kojouri, K., et al., *Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications*. 2004. **104**(9): p. 2623-2634.
148. Vianelli, N., et al., *Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases*. 2005. **90**(1): p. 72-77.
149. Johansson, E., et al., *Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura*. 2006. **77**(1): p. 61-66.
150. Garnock-Jones, K.P. and S.J.J.D. Keam, *Eltrombopag*. 2009. **69**(5): p. 567-576.
151. Özdemirkıran, F., et al., *Eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia: the aegean region of turkey experience*. 2015. **32**(4): p. 323.

EKLER

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1208

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 13 TEMMUZ 2018 CUMA
Toplantı No : 2018/18
Proje No : GO 18/670 (Değerlendirme Tarihi: 13.07.2018)
Karar No : GO 18/670-24

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Salih AKSU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Sena YERAL'ın uzmanlık tezi olan, GO 18/670 kayıt numaralı, "İTP Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Hemogram Verilerinin Analizi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 30 Temmuz 2018-01 Ekim 2018 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
İZİNLİ			
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	(Üye)	12. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM	(Üye)	13. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL	(Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZUGLU	(Üye)	İZİNLİ	
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
İZİNLİ		İZİNLİ	
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
İZİNLİ		İZİNLİ	
8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
İZİNLİ			
9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)	17. Av. Meltem ONURLU	(Üye)